

La Radiologia Medica - Radiol Med 109: 17-26, 2005
Edizioni Minerva Medica - Torino

Screening della neoplasia polmonare con TC spirale a bassa dose

Risultati di uno studio pilota triennale e disegno dello studio clinico randomizzato "Italung-CT"

Giulia PICOZZI - Enrico PACI - Andrea LOPEZ PEGNA
Maurizio BARTOLUCCI - Giuliana ROSELLI
Agostino DE FRANCISCI - Silvio GABBRIELLI - Andrea MASI
Francesco PERRI - Maria L. ROTTOLI - Francesca CAROZZI
Natale VILLARI - Mario MASCALCHI

Scopo. Riportare i risultati di uno studio pilota osservazionale di screening della neoplasia polmonare con TC a bassa dose della durata di tre anni e presentare il disegno dello studio clinico randomizzato "Italung-CT".

Materiale e metodi. Sessanta (47 uomini e 13 donne, età media $64 \pm 4,5$ anni) forti fumatori (almeno 20 pacchetti/anno) sono stati sottoposti ad un esame basale ed a due controlli annuali con TC single o multislice. Per la gestione clinico-radiologica dei noduli indeterminati riscontrati sono state seguite le raccomandazioni dell'Early Lung Cancer Action Project.

Risultati. Complessivamente, sono stati riscontrati noduli indeterminati in 33 (55%) soggetti (60% alla TC di base, 24% al primo controllo annuale e 16% al secondo). Il nodulo di maggiori dimensioni aveva un diametro < 5 mm in 20 soggetti, in 10 dei quali il nodulo veniva rilevato all'esame di base. Quarantacinque (75%) soggetti hanno effettuato il primo controllo annuale e quarantadue (70%) il secondo. Sono stati riscontrati un tumore polmonare prevalente (1,6%) (carcinoma adenosquamoso), un tumore polmonare incidente (2,2%) (un tumore a piccole cellule, al primo controllo annuale), ed una localizzazione polmonare di un linfoma di Hodgkin (al secondo controllo annuale). Inoltre un soggetto è stato sottoposto ad intervento chirurgico polmonare per un amartoccondroma.

Conclusioni. I risultati dello studio pilota sono sostanzialmente in linea con quelli di altri studi osservazionali su campioni di maggiori dimensioni e sono tali da giustificare ottimismo circa la affidabilità dei risultati che saranno ottenuti nel braccio attivo dello studio randomizzato "Italung CT" appena iniziato.

PAROLE CHIAVE: Screening - Neoplasia polmonare - TC a bassa dose.

Screening of lung cancer with low dose spiral CT: results of a three year pilot study and design of the randomised controlled trial "Italung-CT"

Purpose. To report the results of a three-year observational pilot study of lung cancer screening with low dose computed tomography (CT) and to present the study design of a randomised clinical trial named as "Italung-CT".

Materials and methods. Sixty (47 males and 13 females, mean age 64 ± 4.5 years) heavy smokers (at least 20 packs-year) underwent three low-dose spiral CT screening tests one year apart on a single slice or multislice CT scanner. Indeterminate nodules were managed according to the recommendations of the Early Lung Cancer Action Project.

Results. Indeterminate nodules were observed in 33 (55%) of the subjects (60% at the baseline screening test, 24% at the first annual test and 16% at the second annual test). The size of the largest indeterminate nodule was < 5 mm in diameter in 20 subjects, 10 of whom showed the nodule at the baseline test. Forty-five subjects (75%) completed the first annual test and 42 (70%) the second annual test. One (1.6%) prevalent lung cancer (adenosquamous carcinoma) and one (2.2%) incident lung cancer (small cell cancer at the first annual examination) were observed, as well as a pulmonary localisation of Hodgkin's lymphoma (at the second annual test). In addition, one subject underwent lung surgery for a chondromatous hamartoma.

Conclusions. The results of the pilot study are substantially in line with those of other observational studies of greater sample size. This justifies optimism about the reliability of the results in the screened arm of the "Italung CT" trial which has just begun.

KEY WORDS: Screening - Lung cancer - Low dose CT.

Introduzione

Il carcinoma polmonare rappresenta la prima causa di morte per neoplasia in Europa [1]. In Italia nel 1998 sono stati riportati 28.943 nuovi casi negli uomini e 6.045 nuovi casi nelle donne con picco di incidenza nella 5°-6° decade di vita [2]. I pazienti affetti da carcinoma polmonare raramente vanno incontro a guarigione: la sopravvivenza a 5 anni varia dal 10 al 15% ed è rimasta pressoché invariata nel corso degli ultimi 20 anni. Il basso indice di sopravvivenza è da attribuirsi al fatto che circa il 70% dei pazienti giunge

Introduction

Lung cancer is the leading cause of death by tumour in Europe [1]. In 1998 in Italy alone, 28,943 new cases in men and 6,045 new cases in women were reported, with a peak incidence in the fifth and sixth decade of life [2]. Patients with lung cancer are rarely cured: the 5-year survival rate varies between 10% and 15% and has remained more or less unchanged over the last 20 years. The low survival rate can be attributed to the fact that 70% of subjects are diagnosed at an advanced stage of disease [3]. In fact, for stage

Radiodiagnostica I - Dipartimento di Fisiopatologia Clinica - Università degli Studi di Firenze - ^U.O. Pneumologia I - Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi - Firenze - *U.O. Radiodiagnostica - Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi - Firenze - Epidemiologia §Laboratorio di Biologia Molecolare - Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze.

Pervenuto alla Redazione il 13.4.2004; revisionato il 13.5.2004; restituito corretto il 14.6.2004; accettato per la pubblicazione il 9.7.2004.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Prof. M. Mascalchi - Radiodiagnostica I - Dipartimento di Fisiopatologia Clinica - Università degli Studi di Firenze - Viale Pieraccini - 50134 Firenze FI - Tel. 055/4377673 - Fax 055/431970 - E-mail: m.mascalchi@dfc.unifi.it

alla diagnosi in stadio avanzato [3]. Tuttavia, per i carcinomi in stadio I la sopravvivenza a 5 anni è del 70% e questo indica che la diagnosi precoce può migliorare i tassi di sopravvivenza per questa neoplasia [4].

Negli anni '70 e '80 furono effettuati quattro studi randomizzati controllati per la valutazione dell'efficacia dello screening della neoplasia polmonare mediante l'esecuzione periodica di radiogrammi del torace e dell'esame citologico dell'escreato in soggetti fumatori [5-11] che non dimostrarono benefici di tali procedure di screening in termini di riduzione della mortalità.

Nuove possibilità per la diagnosi precoce del carcinoma polmonare si sono aperte con l'impiego della tomografia computerizzata (TC) quale strumento di screening. Numerosi studi osservazionali su ampie casistiche in Giappone, negli Stati Uniti, in Germania ed in Italia hanno infatti dimostrato la capacità della TC anche a bassa dose di identificare un maggior numero di lesioni maligne in fasi precoci rispetto al radiogramma del torace [12-16].

In vista di uno studio randomizzato controllato che è iniziato nel Gennaio 2004, abbiamo eseguito uno studio pilota triennale di tipo osservazionale che ha coinvolto un piccolo numero di forti fumatori. Riportiamo i risultati di questo studio preliminare e presentiamo il disegno dello studio randomizzato controllato denominato "Italung-CT".

Materiale e metodi

Criteri di selezione

Dal Settembre 2000 al Settembre 2001 sono stati arruolati 60 soggetti (47 uomini e 13 donne; età media $64 \pm 4,5$ anni; range 57-78) forti fumatori (almeno 20 pacchetti/anno, cioè numero di sigarette fumate in un giorno per il numero di anni in cui il soggetto ha fumato /20) asintomatici, con anamnesi negativa per pregresse neoplasie e con condizioni generali compatibili con un eventuale intervento chirurgico di resezione polmonare. I soggetti sono stati reclutati tramite gli ambulatori dell'Unità di Pneumologia del nostro ospedale e gli ambulatori di Medicina Generale della Provincia.

Apparecchiature e protocolli TC

Sono state impiegate una TC spirale a corona singola di detettori [Somatom Plus 4 scanner (Siemens Erlangen, Germany) con tempo di rotazione di 1 s] in 24 soggetti, ed una TC spirale a 4 corone [Somatom Plus 4 VZ scanner (Siemens Erlangen, Germany) con tempo di rotazione di 0,5 s] in 36 soggetti. Ogni soggetto è stato invitato ad eseguire i tre esami sullo stesso apparecchio.

Le tecniche di acquisizione degli esami TC sono state quelle inizialmente raccomandate dallo studio Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) [14, 17].

Pertanto tutti gli esami TC del baseline e del I round e la maggior parte di quelli del II round sono stati eseguiti con bassa dose (120-140 kVp, 20-43 mA) con una collimazione di 10 mm con pitch 2 e ricostruzione di sezioni di 5 mm di spessore. In caso di test positivo, tale acquisizione era seguita da pacchetti mirati sui noduli con spirali a dose piena (> 120 mA) con collimazione 1 mm, pitch 1 e ricostruzione di sezioni di 1 mm, di seguito denominati studi HRCT.

I carcinomas the 5-year survival rate is 70%, which would indicate that an early diagnosis could improve survival rates in lung cancer [4]

In the 1970s and 1980s four randomised controlled trials were performed to assess the efficacy of lung cancer screening with periodic chest radiographs and cytological examination of the sputum in smokers [5-11] which failed to demonstrate the benefits of this screening procedure in terms of reducing mortality.

New possibilities for the early diagnosis of lung cancer were provided with the use of computed tomography (CT) as a screening device. Numerous observational studies on broad case series in Japan, the United States, Germany and Italy have in fact demonstrated the ability of even low-dose CT to identify more early-stage malignant lesions than chest radiographs [12-16].

In preparation for a randomised controlled trial which began in January 2004, we performed a three-year pilot observational study involving a small group of heavy smokers. We present both the results of this preliminary study and the design of the randomised control trial "Italung named -CT".

Materials and methods

Selection criteria

Between September 2000 and September 2001 we enrolled 60 subjects (47 males and 13 females; mean age 64 ± 4.5 years; range 57-78 years) who were asymptomatic heavy smokers (at least 20 packs-year), with no history of neoplasia and with a general condition compatible with possible lung resection surgery. The subjects were enrolled through the outpatients service of the Pneumology Unit of our hospital and the Ambulatory of some practitioners of the Province of Florence.

CT devices and protocols

We used a single-slice spiral CT device with a 1 s gantry rotation time (Somatom Plus 4 scanner, Siemens, Erlangen, Germany) in 24 subjects, and a multislice spiral CT device with a 0.5 s gantry rotation time (Somatom Plus 4 VZ scanner, Siemens, Erlangen, Germany) in 36 subjects. Each subject was asked to undergo three screening tests on the same device.

The acquisition techniques were those initially recommended by the Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) [14, 17]. All of the baseline and first annual CT tests and most of the second annual tests, therefore, were performed with low-dose radiation (120-140 kVp, 20-43 mA), 10 mm collimation, pitch 2 and 5 mm reconstruction interval. In the case of a positive test, this acquisition was followed by targeted spiral acquisition on the nodules with a full dose (≥ 120 mA), 1 mm collimation, pitch 1 and 1 mm reconstruction interval, henceforth denominated high resolution (HR) CT studies.

In 14 of the second annual tests using the single-slice device we used a low dose spiral technique with 3 mm collimation, pitch 2, and 1.5 mm reconstruction interval, together with the use of two breath holds to completely examine

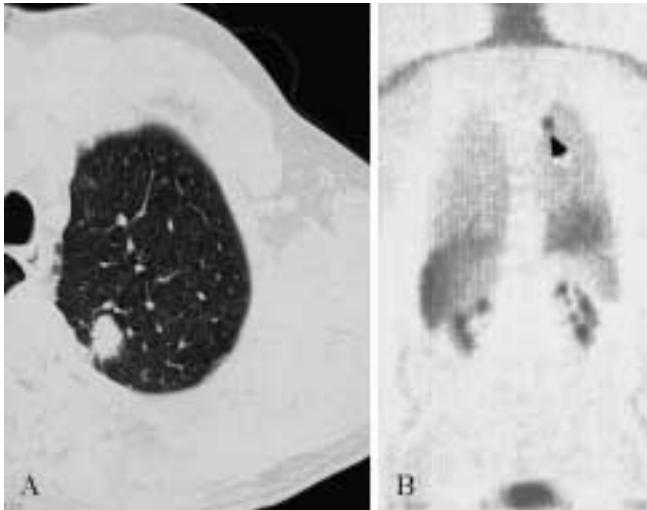


Fig. 1. — Neoplasia polmonare prevalente. Esame TC di base (A) che dimostra un nodulo di diametro medio di 12 mm a margini irregolari nel lobo superiore sinistro. Indagine FDG-PET (B) in cui è evidente una marcata captazione del tracciante (freccia) in sede apicale sinistra. Il soggetto fu sottoposto ad intervento chirurgico di lobectomia; l'esame istologico rivelò un carcinoma adenosquamoso in stadio IA. Il paziente a tre anni dall'intervento è vivo e libero da malattia.

Prevalent lung cancer. Baseline CT (A) shows an indeterminate nodule with a mean diameter of 12 mm with irregular margins in the left upper lobe. FDG-PET demonstrates a marked uptake of the tracer of the lung nodule (arrow). The subject underwent lobectomy and histological examination revealed IA stage adenosquamous carcinoma. The subject is alive and well three years after treatment.

In 14 degli esami del II round eseguiti utilizzando l'apparecchio a corona singola, abbiamo utilizzato una tecnica a bassa dose che prevede collimazione 3 mm, pitch 2, ricostruzione di 1,5 mm e l'impiego di 2 apnee respiratorie per esaminare completamente i polmoni dagli apici alle basi. Con tale tecnica è possibile avviare ad acquisizioni supplementari HRCT.

Protocollo di screening, criteri di valutazione del test e gestione dei test positivi

Ogni soggetto partecipante è stato invitato a sottoporsi ad 1 esame di base (baseline screening) e a due successivi esami di controllo annuale (II e III round) con TC a bassa dose.

La lettura del test è stata eseguita con valori di finestra (1500) e livello (-650) predefiniti da due radiologi in cieco ed eventuali discrepanze sono state risolte da una lettura congiunta.

Criterio fondamentale per la valutazione del test e la gestione dei noduli nell'ambito della procedura di screening da noi adottata è stato quello dimensionale. Le dimensioni dei noduli sono state determinate al monitor misurando il diametro medio del nodulo (diametro minimo e massimo / 2) e si è definita crescita di un nodulo un suo aumento di diametro pari ad almeno il 20% o ad 1 mm oppure la trasformazione di un nodulo semi-solido in solido, pur con diametro invariato.

In linea con le raccomandazioni iniziali dello studio ELCAP [14] è stato considerato positivo il test di screening che rilevava 1-6 noduli indeterminati (noduli non completamente calcifici o con calcificazioni senza un pattern di benignità) all'esame di base, e 1-6 nuovi noduli indeterminati

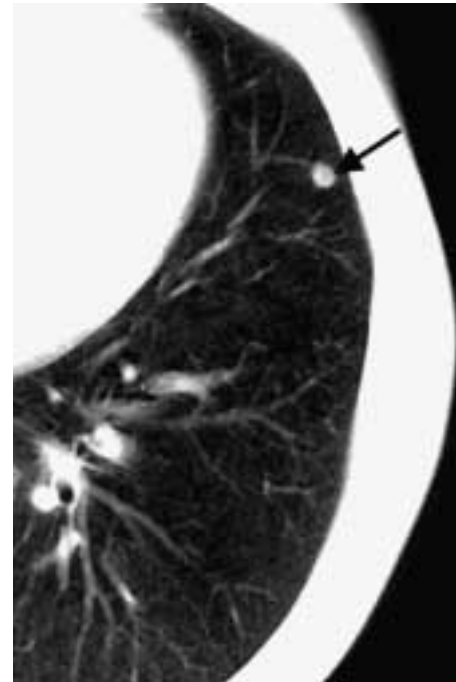


Fig. 2. — L'esame TC basale dimostra un nodulo indeterminato a limiti netti di diametro medio di 8 mm in sede lingolare (freccia). L'indagine FDG-PET non aveva evidenziato significativa captazione del tracciante metabolico in tale sede. Il soggetto fu sottoposto a prelievo agobiottico della formazione nodulare con il rilievo di atipie cellulari. All'esame istologico del pezzo operatorio, in seguito ad intervento chirurgico di resezione polmonare (lobectomia), fu posta la diagnosi di amartodroma.

Baseline CT shows an indeterminate nodule with sharp margins and a mean diameter of 8 mm in the lingular segment (arrow). The nodule did not show any uptake of the tracer on FDG-PET. The subject underwent CT-guided biopsy with evidence of malignant features on fine needle aspiration. The histological examination of the surgical specimen established the diagnosis of chondromatous hamartoma.

the lungs from the apices to the bases. This technique enabled supplementary HRCT acquisitions to be avoided.

Screening protocol, assessment criteria of the test and management of positive tests

Each subject was asked to undergo one baseline and two annual (second and third round) screening tests with low-dose CT.

The interpretation of the test was performed with predefined window width (1500 HU) and level (-650 HU) settings by two independent radiologists, with any discrepancies being resolved in a joint reading.

A fundamental criterion adopted for the assessment of the test and the management of the nodules in the context of the screening procedure was nodule size. The size of the nodules was calculated at the monitor by measuring the mean diameter of the nodule (minimum diameter + maximum diameter / 2) and nodule growth was defined as an increase in its diameter of at least 20% or 1 mm or the transformation of a semi-solid nodule into a solid nodule, even with unchanged diameter.

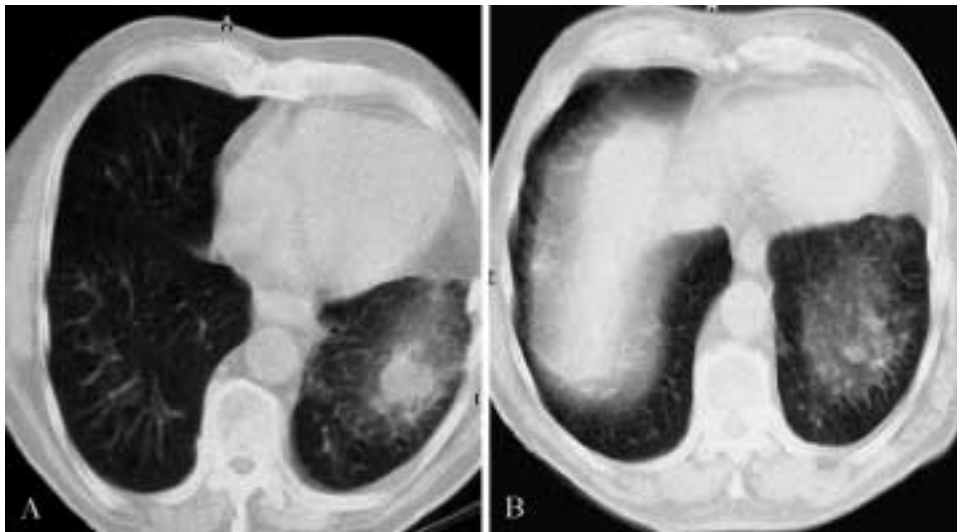


Fig. 3. — Neoplasia polmonare incidente. La TC del primo controllo annuale (A) evidenzia in sede basale sinistra una formazione nodulare del diametro medio di 3 cm. Nella stessa sede non erano identificabili chiare formazioni nodulari nell'esame basale (B) che dimostrava altresì alterazioni aspecifiche bilaterali. Il prelievo agobiottico della lesione nodulare dimostrò reperti compatibili con microcitoma polmonare. Il paziente che aveva localizzazioni secondarie cerebrali ad una TC con mezzo di contrasto per vena, morì pochi mesi dopo la diagnosi.

Incident lung cancer. The CT examination performed at the first annual examination (second round) shows a nodule of 3 cm in diameter in the left lower lobe (A). Only non-specific changes were present in the same area in the baseline CT (B), without any definite nodule. The CT-guided biopsy revealed a small cell cancer. The subject underwent contrast-enhanced cranial CT that revealed multiple brain metastases and died a few months later from the neoplastic disease.

nati ai controlli annuali. Sono stati considerati noduli indeterminati sia i noduli solidi che quelli non solidi, cioè le aree di alterata densità a tipo “vetro smerigliato” [14, 17]. La presenza di un numero di noduli superiore a 6 è stato considerato un indizio di malattia granulomatosa del polmone e ha comportato, nel caso di noduli di piccole dimensioni e di aspetto benigno, l'invio del soggetto al controllo annuale.

La gestione dei noduli è stata in parte diversa per i noduli identificati all'esame basale ed ai controlli annuali e si è comunque basata sulle loro dimensioni e presenza di crescita o stabilità temporale nei controlli successivi [14, 18].

I noduli indeterminati di dimensioni inferiori a 10 mm osservati all'esame basale sono stati controllati con tecnica a bassa dose e studi HRCT a 3, 6, 9 e 12 mesi dall'esame basale e a 1, 3 e 6 mesi nel caso di primo rilievo al primo o secondo controllo annuale. I noduli indeterminati di dimensioni superiori ai 10 mm venivano avviati a valutazione con biopsia TC guidata con citoassistenza nel caso di rilievo sia all'esame basale sia ai controlli annuali.

Nel caso di nuovi noduli indeterminati identificati ai controlli annuali, data la possibilità di neoplasie incidenti, tutti i noduli con dimensioni superiori a 3 mm sono stati valutati con studi HRCT entro 1 mese dopo eventuale antibiotico terapia. Quest'ultima misura terapeutica permette di identificare indirettamente eventuali forme flogistiche che mostreranno una completa o parziale risoluzione al controllo ad 1 mese (nel caso di regressione totale il soggetto ritornerà al normale screening annuale). Nel caso di persistenza o crescita della formazione nodulare sono stati eseguiti ulteriori controlli con studi HRCT a 3 e 6 mesi e, se le dimensioni

In line with the initial recommendations of the ELCAP study [14] screenings identifying 1-6 indeterminate nodules (not completely calcific nodules or calcifications without a benign pattern) at the baseline test and 1-6 new indeterminate nodules at annual tests were considered positive. The classification of indeterminate nodules included both solid nodules and non solid nodules, i.e. areas of “ground glass” altered density [14, 17]. The presence of more than six nodules was considered to indicate lung granulomatosis, and if the nodules were small and had a benign appearance, this simply involved the subject being sent to the next annual screening.

The management of nodules was partly different for nodules identified at the baseline and the annual screening tests, and was based on their size and the presence of growth or stability over time in later tests [14, 18].

Indeterminate nodules smaller than 10 mm were examined with a low-dose technique and HRCT studies at 3, 6, 9 and 12 months when detected at the baseline test and at 1, 3 and 6 months when detected at the first or second annual examination. Indeterminate nodules greater than 10 mm underwent CT-guided biopsy and cytology whether identified at the baseline or the annual screening tests.

As for new indeterminate nodules identified at the annual tests, given the possibility of incident tumours all of the nodules greater than 3 mm were assessed with HRCT within 1 month following antibiotic therapy. This therapeutic measure enables possible inflammatory forms to be indirectly identified, as they will display complete or partial resolution at the 1 month follow-up (in the case of complete

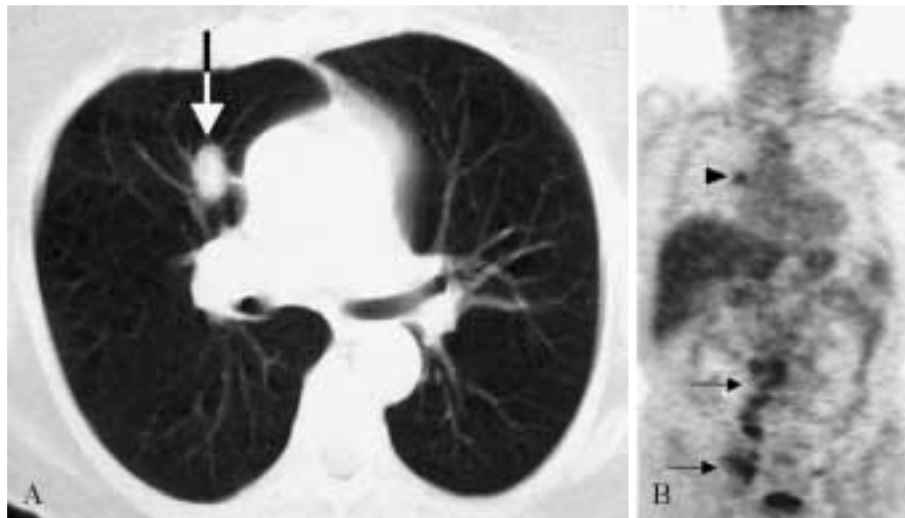


Fig. 4. — Neoplasia polmonare incidente. Esame TC al secondo controllo annuale (A) dimostra un nodulo di diametro medio di 15 mm in sede paramediastinica destra (freccia). Il prelievo agobiopistico eseguito sul nodulo mostrò la presenza di cellule flogistiche, senza atipie cellulari. Un esame FDG-PET (B) evidenziò un'anomala captazione del tracciante metabolico in corrispondenza della lesione polmonare (testa di freccia) e multiple captazioni nodulari in sede addominale e pelvica (frecce). Il soggetto fu sottoposto a resezione chirurgica della tumefazione pelvica paramediastinica destra con diagnosi di linfoma di Hodgkin (variante sclerosi nodulare). Dopo chemioterapia la lesione polmonare e quelle addominali sono marcatamente ridotte.

Incident lung cancer. CT performed at the second annual examination (third round) shows a nodule with sharp margins and a mean diameter of 15 mm in the right paracardiac region (arrow). CT guided fine-needle aspiration was reported to show inflammatory cells without malignant features. FDG-PET (B) revealed abnormal uptake of the tracer by the pulmonary nodule (arrowhead) and additional multiple nodular uptakes in the abdomen and pelvis (arrows). Surgery of the pelvic mass revealed hodgkin lymphoma.

erano superiori a 7 mm, erano valutate le ulteriori opzioni (biopsia TC guidata o in videotoroscopia). Nel caso di regressione ai controlli a 3 e 6 mesi i soggetti sono ritornati al regime di screening annuale a bassa dose.

Sebbene nel protocollo iniziale dello studio ELCAP l'impiego della tomografia ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) non fosse previsto per l'approfondimento diagnostico dei noduli indeterminati [14], recentemente tale metodica è stata introdotta nell'algoritmo decisionale anche per noduli indeterminati di diametro uguale o superiore a 7-8 mm [16, 19-22] e anche nel nostro studio è stata impiegata in tre casi.

Risultati

Esame di base

Il test di screening è risultato negativo in trentotto (63,3%) soggetti e positivo in venti (33,3%). In un soggetto erano presenti più di sei noduli indeterminati indicativi di una patologia polmonare diffusa ed in un altro soggetto era presente un ispessimento della mucosa del bronco principale sinistro sospetto per forma centrale che non è stata confermata da ulteriori accertamenti. In particolare, dieci soggetti (16,6%) mostravano noduli indeterminati di diametro superiore a 5 mm (di cui 3 non solidi) che hanno determinato 19 esami di follow-up. Due noduli del diametro di 12 e 8 mm sono stati sottoposti a FDG-PET che è risultata rispettivamente positiva in un caso (1,6%) rivelatosi un carcinoma adenosquamoso (fig. 1A, B)

regression the subject returned for the normal annual screening). In the case of no change or of growth of the nodule further examination with HRCT studies at 3 and 6 months were performed, and if greater than 7 mm further options were considered (CT-guided or videothoroscopic biopsy). In the case of regression at the 3 and 6 month follow-up examinations the subjects returned to the low-dose annual screening regimen.

Although the initial protocol of the ELCAP study did not include the use of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) as a diagnostic procedure for indeterminate nodules [14], this technique has recently been introduced in protocols even for indeterminate nodules with a diameter $\geq 7-8$ mm [16, 19-22], and our study made use of the technique in three cases.

Results

Baseline test

The baseline screening test was negative in 38 subjects (63.3%) and positive in 20 (33.3%). One subject each showed more than six indeterminate nodules consistent with diffuse lung disease and an irregular thickening of left main bronchus suspicious for central neoplasm which was excluded by further investigations. In particular, 10 subjects (16.6%) presented indeterminate nodules with a diameter greater than 5 mm (of which 3 non solid) which led to 19 follow-up examinations. Two nodules with 12 and 8 mm diameters were

allo stadio IA e negativa in un caso rivelatosi un amartoccondroma (fig. 2) all'esame istologico del pezzo operatorio. In entrambi i casi la citologia su agoaspirato TC guidato aveva dimostrato atipie cellulari compatibili con malignità.

1° controllo annuale (2° round di screening)

Quarantacinque (75%) dei 60 soggetti hanno effettuato il primo controllo annuale.

Nove soggetti hanno rifiutato il primo controllo annuale (uno di questi soggetti si è presentato direttamente al secondo controllo) ed un soggetto è deceduto nel periodo tra l'esame di base e il primo controllo annuale per un incidente stradale. Tre soggetti, sulla base dei reperti dell'esame di base, hanno eseguito esami TC a dose piena in regime di ricovero ospedaliero, in un caso per il sospetto di una forma centrale, in un secondo caso per addensamenti flogistici e in un terzo caso per la presenza di noduli polmonari multipli compatibili con patologia granulomatosa polmonare. Tali soggetti non sono rientrati nel programma di screening. Anche i due soggetti operati per amartoccondroma e carcinoma adenosquamoso polmonare, non sono rientrati nel programma di screening dopo l'intervento chirurgico.

Il test è risultato negativo in 37 (82%) dei 45 soggetti e positivo in 8 (18%) soggetti che hanno eseguito 14 esami di follow-up. In particolare, 6 soggetti hanno mostrato un nuovo nodulo indeterminato <5mm (13,3%) ed un soggetto è risultato positivo per la presenza di 2 noduli non solidi (2,2%). In un caso (2,2%) è stato riscontrato un nodulo di 30 mm di diametro che è stato sottoposto a prelievo agobiottico con reperti compatibili con microcitoma polmonare (fig. 3). La revisione dell'esame di base ha dimostrato in tale sede alterazioni aspecifiche (fig. 3A, B).

2° controllo annuale (3° round di screening)

Quarantadue (70%) soggetti hanno completato lo studio eseguendo il secondo controllo annuale.

Un soggetto ha rifiutato di sottoporsi al secondo controllo annuale. In due soggetti il secondo controllo TC non è stato eseguito per grave trauma cranico ed intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico nel periodo intercorrente. Infine il paziente con microcitoma riscontrato al primo controllo annuale, è deceduto pochi mesi dopo la diagnosi a causa della malattia.

Il test è risultato negativo in 37/42 soggetti (88%), positivo in 5 (12%).

In particolare in 4 soggetti (9,8%) i nuovi noduli indeterminati avevano diametro medio <5mm ed in un soggetto (2,4%) il nuovo nodulo aveva un diametro di 15 mm (fig. 4A, B). In quest'ultimo caso il nodulo è rimasto invariato dopo terapia antibiotica ed è stato sottoposto a prelievo agobiottico che non ha dimostrato atipie cellulari. L'esame FDG-PET ha messo in evidenza una captazione del radiofarmaco in corrispondenza del nodulo polmonare ma anche, multipla, in sede addomino-pelvica (fig.4). L'intervento chirurgico di resezione della tumefazione pelvica riscontrata all'esame PET, ha permesso di porre la diagnosi di variante di tipo sclerosi nodulare di linfoma di Hodgkin.

Complessivamente, nel nostro studio abbiamo avuto una prevalenza di neoplasie polmonari maligne pari a 1,6% ed un'incidenza di neoplasie maligne polmonari del 2,2% al secondo e

examined with FDG-PET which proved, respectively, positive in one case (1.6%) diagnosed as stage IA adenosquamous carcinoma (Fig. 1A, B) and negative in one case diagnosed as chondromatous hamartoma (Fig. 2) at the histological examination. In both cases cytology of the CT-guided biopsy had revealed cellular atypia compatible with malignancy.

First annual test (second round of screening)

Forty-five (75%) of the 60 subjects underwent the first annual test.

Nine subjects refused to undergo the first annual test (one of them directly attended the second annual test) and one subject died in a motor vehicle accident between the baseline and first annual tests. On the basis of the baseline test findings, three subjects were hospitalised and underwent full-dose CT examinations, the first due to the suspicion of a central mass, the second due to inflammatory thickening, and the third due to the presence of multiple lung nodules compatible with lung granulomatosis. These subjects did not return to the screening programme. The two subjects who underwent surgery due to chondromatous hamartoma and adenosquamous carcinoma of the lung also failed to return to the screening programme after surgery.

The test was negative in 37 (82%) of the 45 subjects and positive in eight (18%) subjects who underwent 14 follow-up examinations. Six subjects presented a new indeterminate nodule <5 mm (13.3%) and one subject was positive for the presence of two non solid nodules (2.2%). In one case (2.2%) a nodule with a diameter of 30 mm was identified, the biopsy of which revealed findings compatible with pulmonary microcytoma (Fig. 3). The review of the baseline examination revealed non-specific alterations at that site (Figs. 3A, B).

Second annual test (third round of screening)

Forty-two (70%) subjects completed the study by undergoing the second annual test.

One subject refused to undergo the second annual test. The second screening was not performed in two subjects owing to severe head trauma and coronary bypass surgery in the intervening period. Lastly, the subject with the microcytoma identified at the first annual test died as a result of the disease within months of the diagnosis.

The test was positive in 37 (88%) of the 42 subjects and positive in 5 (12%). In four subjects (9.8%) the new indeterminate nodules had a diameter <5 mm while in one subject (2.4%) the new nodule had a diameter of 15 mm (Figs. 4A, B). In the latter case the nodule remained unchanged after antibiotic treatment and needle-biopsy detected no cellular atypia. The FDG-PET examination displayed an uptake of the tracer in correspondence with the lung nodule, but also multiple uptakes in the abdominal-pelvic region (fig. 4). Surgical resection of the pelvic mass identified by the PET examination led to the diagnosis of nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma.

Overall, the prevalence of malignant pulmonary tumours in our study was 1.6%, and the an incidence of malignant pulmonary tumours of 2.2% at the second and 2.4% at the

del 2,4% al terzo round di screening. Inoltre abbiamo riscontrato lesioni benigne nel 25% (1 su 4) dei casi biopsiati.

Sono stati riscontrati noduli indeterminati in 33 (55%) dei soggetti sottoposti allo screening: in 20/60 (33%) soggetti all'esame di base, in 8/45 (18%) soggetti al primo controllo annuale ed in 5/42 (12%) al secondo controllo annuale. Venti dei 33 (60%) noduli indeterminati sono risultati <5mm: 10/20 (50%) sono stati riscontrati alla di base TC, 6/20 (30%), al secondo round e 4/20 (20%) al terzo. I noduli indeterminati hanno richiesto 33 esami addizionali di follow-up. Se fossero stati considerati positivi solo i noduli >5mm all'esame di base, il tasso di richiami per follow-up, sarebbe stato pari al 16,6%, (10 soggetti su 60), anziché al 33,3% (20/60).

Discussione

Nel nostro studio osservazionale, dato il suo carattere preliminare, abbiamo esaminato un campione di dimensioni estremamente ridotte di soggetti a rischio di neoplasia polmonare rispetto a quello esaminato in altri studi dello stesso tipo presenti in letteratura. Tuttavia i valori di prevalenza e di incidenza di neoplasie polmonari maligne sono risultati simili a quelli riportati in studi più ampi che oscillano rispettivamente fra il 0,4 e 2,7 % per la prevalenza [12-15, 23, 24] e fra 0,3% e 1,5% per l'incidenza [16, 18, 24, 25]. Anche il riscontro, nel nostro studio, all'esame istologico, di una lesione benigna (amartoccondroma) in una delle quattro delle procedure invasive è in linea con i dati della letteratura, in cui lesioni benigne sono state riscontrate fino al 22% delle procedure invasive [13, 23, 26]. È da notare che la decisione di procedere alla exeresi chirurgica della lesione è stata basata in questo caso sul risultato dell'esame citologico su biopsia TC guidata, configurando un possibile "falso positivo" della citologia. Nello stesso caso la FDG-PET risultò negativa. Tale osservazione, unitamente alla positività della stessa indagine nei due casi di neoplasie polmonari maligne da noi indagate, indica che nonostante la possibilità di falsi negativi (lesioni di piccole dimensioni, tumori carcinoidi, carcinoma bronchioloalveolare) e di falsi positivi (processi infettivi ed infiammatori come la tubercolosi, la sarcoidosi, l'istoplasmosi e noduli reumatoidi) [27, 28] la FDG-PET può essere utile nella gestione dei noduli indeterminati identificati in programmi di screening della neoplasia polmonare con TC [16]. In particolare, l'impiego della FDG-PET potrebbe essere elettivo in tre condizioni: nei soggetti che rifiutino procedure interventistiche, in lesioni per le quali il prelievo agobiottico risulti tecnicamente difficoltoso; in presenza di lesioni multiple per dirigere il prelievo agobiottico sulla lesione maggiormente captante il tracciante metabolico.

Nel nostro studio è stato riscontrato un solo tumore polmonare incidente, un microcitoma, nel lobo inferiore sinistro. Una valutazione retrospettiva dell'esame TC eseguito un anno prima ha dimostrato in tale sede alterazioni aspecifiche tali da non potere escludere completamente l'ipotesi che la neoplasia fosse già presente al precedente esame, sebbene mascherata. Casi simili, in cui la valutazione di una lesione nodulare è ostacolata dalla coesistenza di reperti ascrivibili a patologie polmonari diffuse o ad alterazioni flogistiche, sono descritti in letteratura [29] e classificati come errori di interpretazione dei reperti del test piuttosto che erro-

third round of screening. In addition, we encountered benign lesions in 25% of biopsies.

Indeterminate nodules were encountered in 33 (55%) of subjects who underwent the screening: in 20/60 (33%) subjects at the baseline test, in 8/45 (18%) at the first annual test and in 5/42 (12%) at the second annual test. Of the 33 indeterminate nodules 20 (33%) were <5 mm in diameter: 10/20 (50%) were encountered at the baseline test, 6/20 at the second round of screening and 4/20 (20%) at the third round of screening. The indeterminate nodules required 33 additional follow-up examinations. Had we considered positive only nodules >5 mm in diameter at the baseline examination, the recall rate for follow-up would have been 16.6% (10/60) instead of 33.3% (20/60).

Discussion

Owing to the preliminary nature of our observational study, the size of our sample of subjects at risk of lung cancer was very small in comparison with other published studies of the same type. Nonetheless, the prevalence and incidence of lung malignancies proved similar to those in studies with larger samples, which range between 0.4 and 2.7% for prevalence [12-15, 23, 24] and between 0.3 and 1.5% for incidence [15, 18, 24, 25]. Even our finding at histology of a benign lesion (chondromatous hamartoma) in one of the four invasive procedures is in line with the literature data, with benign lesions encountered in up to 22% of invasive procedures [13, 23, 26]. It is worth noting that the decision to proceed to surgery in this case was based on the result of the cytological examination performed on the CT-guided biopsy, featuring the possibility of a false positive of the cytology. In the same case the FDG-PET proved negative. This observation, together with the positive findings in the two cases of malignant pulmonary tumour, indicates that despite the possibility of false negatives (small lesions, carcinoid tumours, bronchioloalveolar carcinoma) and false positives (infective and inflammatory processes such as tuberculosis, sarcoidosis, histoplasmosis and rheumatoid nodules) [27 28], FDG-PET can be useful in the management of indeterminate nodules identified in screening programmes of pulmonary tumours with CT [16]. In particular, the use of FDG-PET could be elective under three conditions: (1) in subjects who refuse interventional procedures; (2) in lesions for which needle biopsy is difficult; and (3) in the presence of multiple lesions to direct the biopsy to the lesion with the greatest tracer uptake.

In our study only one incident pulmonary tumour was encountered, a microcytoma in the lower left lobe. The retrospective assessment of the CT examination performed one year earlier demonstrated the presence of non specific alterations in the same site such that the hypothesis that the tumour was already present in the previous examination, albeit hidden, cannot be completely excluded. Similar cases, in which the assessment of a nodular lesion is hindered by the coexistence of findings attributable to diffuse lung diseases or inflammatory alterations, have been described in the literature [29] and classified as interpretation errors of the test findings rather than identification errors or false

ri di identificazione o “falsi negativi”. Peraltro, come confermato dal nostro caso, è da sottolineare che le caratteristiche di crescita dei microcitomi sono diverse da quelle degli altri istotipi di cancro polmonare per i quali è proposto lo screening con TC e tali da eludere un'identificazione precoce mediante test annuali [16, 17].

In linea con i risultati di altri studi che riportano una prevalenza di noduli indeterminati (di tutte le dimensioni) pari a 43-51% [15, 21], anche nella nostra esperienza è stata riscontrata una percentuale elevata di noduli non calcificati all'esame di base, la metà circa dei quali presentava dimensioni inferiori ai 5mm. Questi dati, associati alla frequente stabilità temporale dei noduli stessi, ha suggerito l'opportunità di inserire un cut-off dimensionale pari a 5 mm per i noduli riscontrati all'esame di base da inviare a follow-up [21, 22]. Nel nostro studio se fossero stati considerati positivi solo i noduli > 5 mm all'esame di base, il tasso di richiami per follow-up, sarebbe stato ridotto della metà. Analoga riduzione teorica è stata calcolata per i casi esaminati nello studio ELCAP [30]. Peraltro, è stato recentemente riportato [16] che il ritardo nella diagnosi nel caso di tumori “incidenti” di dimensioni millimetriche che fossero già apprezzabili all'esame di base, non modificava la stadiazione delle neoplasie che rimanevano in stadio I.

Nel nostro studio il 70% dei soggetti arruolati ha completato lo studio. I drop out sono stati dovuti in parte al rifiuto a proseguire lo screening, in parte alla patologia intercorrente. Il tasso di drop out appare più elevato rispetto a quello riportato negli studi osservazionali di screening con TC che oscilla fra il 2 ed il 18% [16, 24, 25]. Tale dato è probabilmente connesso alle caratteristiche di studio pilota ed indica la necessità di una più efficace motivazione dei soggetti che partecipano alla procedura di screening ed un maggiore coinvolgimento dei medici di medicina generale.

Lo screening o diagnosi precoce del carcinoma polmonare è per sua natura un'attività di tipo interdisciplinare [31] in cui occorre considerare non solo il test radiologico, ma anche le diverse fasi del processo di screening, incluse quelle relative agli accertamenti diagnostici per i soggetti con lesioni sospette. A tutti i soggetti partecipanti deve essere assicurato un adeguato percorso diagnostico terapeutico con la messa in opera di gruppi di lavoro che coinvolgono, oltre allo pneumologo, al radiologo ed al patologo, il chirurgo toracico, l'oncologo e l'epidemiologo al fine di valutare i risultati conseguiti. Uno degli obiettivi del nostro studio pilota osservazionale è stata la messa a punto di questa équipe interdisciplinare che sarà impegnata in uno studio randomizzato appena iniziato nella nostra regione denominato “Italung-CT”. I vantaggi di uno studio randomizzato rispetto ad uno studio di tipo osservazionale sono stati evidenziati in precedenti pubblicazioni [21, 31, 32].

Lo studio randomizzato “Italung-CT” prevede l'arruolamento di 3000 soggetti a rischio elevato di neoplasia polmonare: 1500 eseguiranno 4 esami TC (uno ogni anno) e 1500, che costituiranno il braccio di controllo, riceveranno la normale assistenza. Lo studio fa parte dell'iniziativa Internazionale International ELCAP, nell'ambito di una collaborazione scientifica fra Stati Uniti ed Europa per la costituzione di una banca di dati clinico-epidemiologici e radiologici. Le caratteristiche dello studio sono sostanzialmente quelle di analoghi studi randomizzati controllati in corso o in programma in altri

negatives. Furthermore, as our study confirms, the growth characteristics of microcytomas are different from other histological types of lung cancer for which CT screening is proposed and therefore may escape early identification with annual tests [16, 17].

Other studies reported a prevalence of indeterminate nodules (of all sizes) of 43-51% [15, 21], which is in line with our finding of a high percentage of non calcified nodules at the baseline test, nearly half of which presented a diameter of <5 mm. These findings, coupled with the frequent stability of the nodules themselves over time, suggested the need to set a threshold of 5 mm for the nodules encountered at the baseline test and to follow up only the nodules larger than 5 mm [21, 22]. Had we considered positive only the nodules >5 mm encountered at the baseline test, the rate of recall for follow-up would have been reduced by half. A similar theoretical reduction was calculated for the cases examined in the ELCAP study [30]. Furthermore, a recent study [16] reported that the delay in diagnosis of incident tumours of millimetric size which were already appreciable at the baseline test did not change the staging of the tumour, which remained at stage I.

Our study was completed by 70% of the subjects enrolled. The drop-outs were partly due to the refusal to continue the screening and partly due to an intervening pathology. The drop-out rate appears high compared with other observational studies of CT screening, which ranges from 2-18% [16, 24, 25]. This fact is probably due to this being a pilot study, and indicates the need for more effective motivation of the subjects participating in the screening procedure and greater involvement of general practitioners.

The screening or early diagnosis of lung cancer is by nature an interdisciplinary activity [31] in which not only the radiological examination needs to be considered, but also the various phases in the screening process, including those related to the diagnostic work-up of subjects with suspected lesions. All of the subjects participating in the screening programme need to be guaranteed adequate therapeutic and diagnostic procedures, with the creation of working groups composed not only of the pulmonologist, the radiologist and the pathologist but also the thoracic surgeon, the oncologist and the epidemiologist for a joint assessment of the subsequent findings. One of the aims of our observational pilot study was the creation of such an interdisciplinary working group which will be involved in a randomised controlled trial which has recently begun in our region known as “Italung-CT”. The advantages of a randomised controlled trial with respect to an observational study have been outlined in previous publications [21, 31, 32].

The “Italung-CT” randomised controlled trial involves the enrolment of 3,000 subjects at high risk of lung cancer. The screening arm of 1,500 subjects will undergo four screening tests (one each year) and 1,500 subjects will form the control arm and receive standard health care. The study is part of the International ELCAP initiative, in the context of scientific cooperation between the United States and Europe for the creation of a clinical, epidemiological and radiological database. The characteristics of the study are essentially those of similar randomised controlled trials underway or planned in the United States

stati come negli Stati Uniti (National Lung Screening Trial) ed in Europa [33]: uno studio in Francia è già stato attivato e chiamato Depiscan; in Olanda è iniziato lo studio Nelson ed una simile sperimentazione sarà avviata anche in Danimarca. L'obiettivo dello studio è quello di fornire una stima dell'efficacia della procedura di screening della neoplasia polmonare con TC a bassa dose in termini di riduzione della mortalità della popolazione del braccio attivo rispetto a quella del gruppo di controllo. L'omogeneità di protocollo tra gli studi europei è particolarmente importante se si tiene conto che le analisi statistiche indicano che se si vuole esaminare l'efficacia della procedura nel ridurre la mortalità del 20% in una popolazione di forti fumatori, è necessario sottoporre a randomizzazione una popolazione di circa 40.000 soggetti. Soltanto una condivisione di casi e di studi può permettere in tempi relativamente brevi tale traguardo. Nel protocollo radiologico dello studio "Italung CT" verrà impiegato il cut-off dimensionale pari a 5 mm di diametro per i noduli indeterminati riscontrati all'esame di base da inviare a follow-up.

Inoltre, alla popolazione arruolata nel braccio attivo dello studio "Italung-CT" viene proposto di partecipare alla costituzione di una banca biologica di sangue ed escreato che sarà utilizzata per studi di biologia molecolare, in particolare sui biomarcatori di diagnosi precoce.

La sostanziale sovrapposizione dei risultati del nostro studio pilota osservazionale con quelli di studi più ampi dello stesso tipo giustifica ottimismo circa l'affidabilità dei risultati che saranno ottenuti dalla nostra équipe nel braccio attivo dello studio randomizzato "Italung-CT".

Ringraziamenti. — Gli Autori ringraziano per la preziosa collaborazione la Sig.ra Piera Rossi I.P. dell'Ambulatorio della U.O. di Pneumologia I.

Lo studio Italung-CT è finanziato dal Dipartimento alla Salute della Regione Toscana, dalla Lega Italiana Contro i Tumori e dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR, progetto 2003068017).

(National Lung Screening Trial) and Europe [33]. One study called Depiscan is already underway in France, the Nelson study has begun in the Netherlands and a similar study will soon be underway in Denmark. The aim of the studies is to provide an estimate of the efficacy of screening for lung cancer with low-dose CT in terms of a reduction in mortality of the screening arm compared with the control arm. Protocol homogeneity among the European studies is particularly important since statistical analyses indicate that to examine the efficacy of the procedure in reducing mortality by 20% in a population of heavy smokers a sample of some 40,000 subjects needs to be randomised. Only through the sharing of cases and studies can this target be achieved in a relatively short time. The radiological protocol of the "Italung-CT" study will adopt the 5-mm threshold for the diameter of indeterminate nodules encountered at the baseline examination to refer subjects to follow-up.

In addition, the subjects enrolled in the screening arm of the "Italung-CT" study will be asked to participate in the creation of a biological blood and sputum bank which will be used for molecular biology studies, in particular on biomarkers of early diagnosis.

The substantial agreement between the results of our observational pilot study and studies of the same type using larger samples justifies optimism regarding the reliability of the results which will be obtained by our group in the screening arm of the randomised controlled trial "Italung-CT".

Acknowledgements. — The authors wish to thank Ms Piera Rossi of the Pneumology I Outpatients Service for her invaluable assistance.

The Italung-CT study is financed by the Health Department of the Region of Tuscany, the Italian League Against Tumours and the Ministry of Education, Universities and Research (MIUR, project 2003068017).

Bibliografia/References

- 1) International Agency for Research on Cancer www.dep.iarc.fr
- 2) Ferlay J, Bray F, Sankila R *et al.*: EUCAN: Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1998, version 5.0 IARC CancerBase no. 4 Lyon, IARC press, 1999.
- 3) Ihde DC, Minna JD: Non small cell lung cancer. Part I: Biology, diagnosis, and staging. *Curr Probl Cancer* 15: 61-104, 1991.
- 4) Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL *et al.*: Survival in early-stage lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60: 466-472, 1995.
- 5) Peto R, Darby S, Deo H *et al.*: Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Br J Med* 321: 323-329, 2000.
- 6) Frost JK, Ball WC Jr, Levin M *et al.*: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the John Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 130: 549-554, 1984.
- 7) Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB *et al.*: Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 86: 44-53, 1984.
- 8) Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF *et al.*: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 130: 561-565, 1984.
- 9) Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM *et al.*: Lung cancer mortality in the Mayo lung project: impact of the extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 92: 1308-1316, 2000.
- 10) Kubik A, Parkin DM, Khlat M *et al.*: Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 45: 26-33, 1990.
- 11) Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB *et al.*: Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in Memorial Sloan-Kettering study. *Am Rev Respir Dis* 130: 555-560, 1984.
- 12) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H *et al.*: Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201: 798-802, 1996.
- 13) Sone S, Takahima S, Li F *et al.*: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351: 1242-1245, 1998.
- 14) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF *et al.*: Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354: 99-105, 1999.
- 15) Diederich S, Wormanns D, Semik M *et al.*: Screening for early lung cancer with low dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 222: 773-781, 2002.
- 16) Pastorino U, Bellomi M, Landoni C *et al.*: Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 362: 593-597, 2003.
- 17) Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI: A consensus statement of the Society of Thoracic Radiology. Screening for lung cancer with helical computed tomography. *J Thorac Imaging* 16: 65-68, 2001.
- 18) Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF *et al.*: Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 92: 153-159, 2001.
- 19) Henschke CI, Yankelevitz DF, Smith JP *et al.*: Screening for lung cancer: the early lung cancer action approach. *Lung Cancer* 35: 143-148, 2002.
- 20) <http://ICScreen.med.cornell.edu>
- 21) Swensen SJ: CT screening for lung cancer. *AJR* 179: 833-836, 2003.
- 22) Yankelevitz DF: CT screening for lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 180: 1736-1737, 2003.
- 23) Swensen S, Jett JR, Slon JA *et al.*: Screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. *Am J Resp Crit Care Med* 165: 508-513, 2002.
- 24) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE *et al.*: Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 226: 756-761, 2003.
- 25) Diederich S, Thomas M, Semik M *et al.*: Screening for early lung cancer with low dose spiral computed tomography: results of annual follow up examinations in asymptomatic smokers. *Eur Radiol* 14: 691-702, 2004.
- 26) Sobue T, Moriyama N, Kaneko M *et al.*: Screening for lung cancer with low dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 20: 911-20, 2002.
- 27) Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE: Solitary pulmonary nodules. Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics* 20: 59-66, 2000.
- 28) Pitman AG, Hicks RJ, Kalff V *et al.*: Positron emission tomography in pul-

monary masses where tissue diagnosis is unhelpful or not possible. *Med J Aust* 175: 303-307, 2001.

29) Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H: Lung cancers missed at low dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathological, and imaging findings. *Radiology* 335: 673-683, 2002.

30) Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP *et al*: CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 231: 164-168, 2004.

31) Bellomi M, Bertolani M, Fava C *et al*: Screening della neoplasia polmonare con TC spirale. http://www.sirm.org/documenti/agg_profess

32) Zompatori M, Battista G, Sciascia N *et al*: Screening for bronchogenic carcinoma using computed tomography: more questions than answers. *Radiol Med* 101: 313-320, 2001.

33) Diederich S, Wormanns D, Heindel W *et al*: Lung cancer screening with low dose CT. *Eur J Radiol* 45: 2-7, 2003.

Prof. M. Mascalchi
Radiodiagnostica I
Dipartimento di Fisiopatologia Clinica
Università degli Studi di Firenze
Viale Pieraccini
50134 Firenze FI
Tel. 055/4377673
Fax 055/431970
E-mail: m.mascalchi@dfc.unifi.it