

BREVE GUIDA TECNICO-METODOLOGICA NELLA VALUTAZIONE E GESTIONE DEI NODULI POLMONARI RISCONTRATI IN TC

A) PREMESSA

Negli Stati Uniti (popolazione di 320.000.000 ab, circa 5 volte più numerosa di quella italiana) sono state stimate 1.500.000 diagnosi incidentali di nodulo polmonare (NP) nel 2015. Il numero è da anni in costante incremento. Ciò dipende dal maggior numero di esami TC del torace effettuati nella popolazione e dalla maggior percentuale di esami positivi per presenza di almeno un nodulo, in rapporto alla miglior qualità degli esami TC ed alla maggiore attenzione posta alla segnalazione dei noduli da parte dei radiologi. A fronte di ciò il numero di tumori polmonari diagnosticati non risulta incrementato, a dimostrazione che i noduli evidenziati costituiscono per lo più reperti privi di significato evolutivo. Fondamentale è quindi un approccio tecnico e diagnostico corretto nella gestione dei pazienti con reperto occasionale di nodulo polmonare, al fine di evitare una pletora di inutili accertamenti.

B) PARAMETRI DI ACQUISIZIONE, RICOSTRUZIONE E DOCUMENTAZIONE

Spessore di strato

E' indispensabile che l'esame TC del torace sia ricostruito con spessore di strato ≤ 1.5 mm (solitamente 1 mm) ed algoritmo ad alta frequenza spaziale (ad alta risoluzione spaziale, per parenchima polmonare) al fine di migliorare la sensibilità nella detezione dei NP ed effettuare misurazioni accurate delle dimensioni e per una precisa valutazione morfologica della lesione; le ricostruzioni a strato sottile con algoritmo standard (ad alta risoluzione di contrasto, per mediastino/ tessuti molli) sono utili, invece, per individuare le disomogeneità strutturali della lesione (aree a densità adiposa, calcificazioni) ed eventualmente possono essere fatte solo nelle scansioni che includono la lesione. Tutte le ricostruzioni a strato sottile devono essere incluse nella documentazione su CD (integrate dalle ricostruzioni multiplanari se significative), per i successivi confronti. Nel caso in cui l'esame TC in cui viene riscontrato il NP sia stato ricostruito con spessore di strato maggiore (3-5 mm) e non sia più possibile retro-ricostruirlo a strato sottile, dovrebbe essere effettuato entro breve intervallo un nuovo esame TC a strato sottile che servirà da baseline per il confronto al successivo follow up.

Dose

Una dose media consigliata per l'effettuazione di un esame TC del torace di routine è proposta da The American Association of Physicists in Medicine (<https://aapm.org>) in base al peso del paziente:

PESO PAZIENTE (KG)	CTDI vol (mGy)
50-70	4-10
70-90	8-16
90-120	14-22

E' consigliato l'utilizzo dei sistemi di modulazione automatica della dose per garantire una qualità omogenea delle immagini, tenendo conto che la massima efficacia di questi sistemi si ottiene quando il paziente è posizionato esattamente al centro del gantry; gli algoritmi iterativi di ricostruzione permettono una significativa riduzione di dose rispetto agli algoritmi tradizionali (FBP, filter back projection).

Negli esami di follow up effettuati per il monitoraggio evolutivo di un nodulo solido la dose dovrebbe essere significativamente ridotta, almeno fino a circa 3 mGy di CTDI vol per paziente normopeso.

Nel follow up di noduli subsolidi ("a vetro smerigliato" o parzialmente solidi) è necessario non ridurre eccessivamente la dose per evitare che l'aumento del rumore (standard deviation) nelle immagini non consenta di differenziare componenti a diversa densità nel nodulo.

Esecuzione

Si raccomanda di effettuare gli esami sempre a capacità polmonare totale (massimo inspirio), in quanto variazioni del volume polmonare possono influenzare le misure dimensionali del NP nel follow up.

L'esame con mdc non è consigliato di routine nella diagnosi differenziale tra NP benigni e maligni in quanto la soglia di enhancement (+15-20 HU) che garantisce una buona sensibilità (98%) per il riconoscimento delle lesioni tumorali è gravata da scarsa specificità (<60%).

C) PARAMETRI DI VISUALIZZAZIONE E POST-PROCESSING

Windowing

Consiste nel selezionare la finestra più adatta per visualizzare le strutture anatomiche di interesse. L'ampiezza della finestra (*window width o WW*) definisce quanti numeri TC convertire in livelli di grigio; mentre il livello della finestra (*window level o WL*) definisce il numero TC che si trova al centro dell'intervallo definito dall'ampiezza della finestra (i.e. quali numeri TC convertire in livelli di grigio).

Per il parenchima polmonare e il mediastino abbiamo a disposizione finestre dedicate (*Tabella 1*).

Tabella 1 - Finestre e filtri in TC torace

	<i>Parenchima Polmonare</i>	<i>Mediastino e tessuti molli</i>
<i>Ampiezza della finestra (WW)</i>	1500/1600	400
<i>Livello della finestra (WL)</i>	-500/-600	40
<i>Filtro</i>	Sharp	Soft

Nella finestra per parenchima polmonare possiamo valutare le seguenti caratteristiche di un NP:

- Dimensioni
- Margini (*lisci, lobulati, irregolari, spiculati*)
- Forma (*sferica, non sferica*)
- Densità (*solido, parzialmente solido, a "vetro smerigliato"*)

Nella finestra per mediastino/tessuti molli possiamo valutare le seguenti caratteristiche di un NP:

- Componenti adipose
- Calcificazioni (*diffuse, centrali, "pop corn", laminari, puntiformi, eccentriche*)
- Enhancement post-contrasto

Zooming

È una funzione che serve ad espandere le dimensioni di un'immagine permettendo quindi di vedere in scala maggiore un reperto. Si consiglia di utilizzare la funzione *zooming* per misurare le dimensioni e valutare le caratteristiche morfologiche di un nodulo polmonare.

Tuttavia, tale modalità di visualizzazione non deve essere confusa con l'ingrandimento che si ottiene riducendo il FOV. Infatti, quando si riduce il FOV si riducono le dimensioni dei voxel e di conseguenza aumenta la risoluzione spaziale. Attraverso la riduzione del FOV, da utilizzare in casi selezionati, possiamo valutare con maggior precisione ed accuratezza le caratteristiche interne di un nodulo polmonare (es. identificare più facilmente la presenza di piccole componenti adipose, oppure valutare meglio l'enhancement post-contrasto).

MPR (Multiplanar Reconstruction)

Le ricostruzioni multiplanari rappresentano una modalità di elaborazione delle immagini TC che permette di visualizzare il parenchima polmonare ed il mediastino nei differenti piani dello spazio (assiale, coronale e sagittale). In questa modalità di visualizzazione è possibile definire in modo più accurato, rispetto al solo piano assiale, le caratteristiche spaziali e morfologiche di un NP e i suoi rapporti con le strutture limitrofe.

MIP (Maximum Intensity Projection)

È una tecnica di elaborazione bidimensionale delle immagini che proietta su un “piano” solo gli oggetti/strutture a valore densitometrico più elevato compresi nel volume scelto per la ricostruzione.

Nell'ambito dei noduli polmonari l'utilizzo delle ricostruzioni MIP, in aggiunta alla tradizionale valutazione MPR, si è dimostrato efficace nell'incrementare il numero di noduli identificati. Tale vantaggio è maggiore quando le ricostruzioni MIP sono applicate in indagini TC effettuate con protocolli a basso dosaggio. Le MIP ricostruite sul piano assiale con uno spessore di 8 mm sono quelle con la maggior sensibilità nell'identificazione dei noduli polmonari.

CAD (Computer-Aided Detection) e Volumetria

Il CAD (Computer-Aided Detection) è un sistema computerizzato automatico di ausilio nell'identificazione dei noduli polmonari in TC. Tale strumento di identificazione, la cui sensibilità varia dal 82 al 99%, è utilizzato prevalentemente nei programmi di screening.

Molto più utilizzati nella pratica clinica sono i software di analisi volumetrica. Tali software (automatici, semiautomatici o manuali) sono utili nella gestione dei noduli polmonari, in particolare nel monitoraggio dei noduli solidi di piccole dimensioni (≤ 8 mm). In tali noduli spesso l'unico indicatore di malignità è l'accrescimento temporale, pertanto la possibilità di calcolarne il tempo di raddoppiamento durante il follow-up è molto utile per definire precocemente la loro probabilità di malignità.

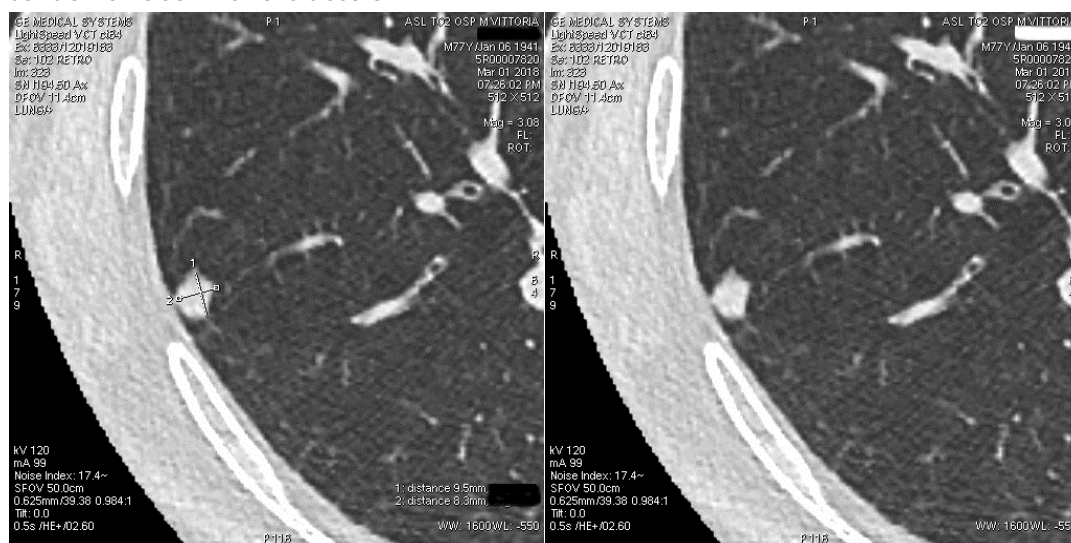
L'analisi volumetrica si è dimostrata valida anche nel follow up dei noduli con aspetto a “vetro smerigliato” o parzialmente solido, pur con performance diverse a seconda del tipo di software.

D) MISURAZIONE DEL NODULO

Le misure dei NP sono espresse in millimetri, e la misura decimale va arrotondata al millimetro intero più prossimo (4.5 mm = 5 mm). I noduli di dimensioni inferiori a 3 mm non devono essere misurati e sono definiti micronoduli.

Secondo il recente statement della Fleischner Society (2017), per i NP solidi incidentali di dimensioni tra 3 e 10 mm, le dimensioni vanno espresse con un solo numero, che rappresenta la media della misura dei due diametri massimi, secondo l'asse maggiore e l'asse minore, perpendicolari tra loro; va misurato per primo l'asse maggiore, quindi l'asse minore secondo una linea perpendicolare a quella tracciata per l'asse maggiore, nello stesso piano (*Figura*). Per i NP solidi di dimensioni maggiori di 10 mm vanno misurati e riportati separatamente entrambi i diametri massimi (asse maggiore e asse minore; misura bidimensionale).

Figura – Esempio di misurazione dei diametri massimi sul piano assiale di un nodulo solido nel lobo inferiore destro.



MISURA DEL NODULO

9.5 mm = 10 mm

8.3 mm = 8 mm

MEDIA: $(10 + 8) / 2 = 9 \text{ mm}$

E' necessario valutare sulle ricostruzioni MPR in quale piano (assiale, coronale o sagittale) il NP mostra i diametri maggiori ed è consigliabile indicare nel referto in quale piano è stata effettuata la misurazione, per i successivi controlli. Non devono essere utilizzati i piani obliqui perchè le misurazioni non sarebbero riproducibili nel follow up.

Per i noduli con aspetto densitometrico a "vetro smerigliato" o parzialmente solido sono valide le medesime indicazioni. Tuttavia, si specifica che per tali noduli è necessario includere nella misurazione dei diametri anche le componenti cistiche. Inoltre, per i noduli parzialmente solidi, oltre a riportare il diametro complessivo della formazione, includendo tutte le componenti - anche quelle a "vetro smerigliato" - è indicato misurare separatamente il diametro massimo della componente solida qualora questa sia > 3 mm. Nel caso di noduli parzialmente solidi con multiple componenti solide nel contesto, si deve misurare il diametro massimo solo della componente solida di maggiori dimensioni.

Nel follow up deve essere considerata significativa una variazione di misura di un diametro solo se di almeno 2 mm (per compensare piccoli errori di misura).

Nel caso di utilizzo di sistemi volumetrici, nel follow up può essere considerata significativa una variazione di volume quando è > 25 % del valore al baseline, per compensare errori dovuti alla variabilità intrinseca dei sistemi 3D.

E) MANAGEMENT DEI NP

Le recenti raccomandazioni della Fleischner Society (2017) sul management dei NP sono state stilate con l'obiettivo di ridurre il numero degli esami di follow-up e lasciare maggiore discrezionalità nella scelta del protocollo diagnostico da utilizzare in base ai fattori di rischio (età superiore a 35 anni, fumatori, noduli a margini irregolari localizzati nei lobi superiori) e alla preferenza individuale, tanto che viene consigliato un range temporale negli intervalli di follow-up piuttosto che un tempo determinato, come avveniva nelle precedenti linee guida. A margine di ogni raccomandazione sono riportati alcuni commenti integrativi, da tenere in considerazione nella gestione del singolo caso.

Le indicazioni riportate in queste linee guida (*Tabella 2*) si riferiscono alla gestione dei noduli incidentali riscontrati nella popolazione generale e non sono da utilizzare nei pazienti oncologici (a rischio di metastasi), immunocompromessi (a rischio di infezioni), di età inferiore a 35 anni (decisioni da prendere caso per caso) e nei pazienti sottoposti a screening (in questo gruppo di pazienti sono suggeriti i criteri Lung-RADS dell'American College of Radiology).

Il razionale delle nuove linee guida si basa sul presupposto che il follow-up di uno o più noduli incidentali deve essere effettuato solo se la probabilità di malignità è superiore o uguale all'1% per cui esso non è raccomandato nei noduli, sia solidi che non solidi, di dimensioni inferiori a 6 mm anche in pazienti ad alto rischio. Sono considerati fattori di rischio per malignità di un NP: sede nei lobi superiori, margini spiculati, tabagismo, età avanzata, familiarità per neoplasia polmonare.

In sintesi, per i NP solidi di 6-8 mm, in pazienti a basso rischio, un solo esame di follow up (6-12 mesi) è abitualmente sufficiente, in caso di stabilità; nel caso di noduli di morfologia sospetta o di stabilità incerta può essere indicato un ulteriore controllo a 18-24 mesi dal baseline.

Per i NP solidi di 6-8 mm, in pazienti ad alto rischio, è richiesto un esame di follow up a 6-12 mesi ed un successivo controllo a 18-24 mesi. Il secondo esame è abitualmente sufficiente, in caso di sicura stabilità, per escludere il rischio di neoplasia; nel caso di noduli di morfologia sospetta o di stabilità incerta può essere indicato un ulteriore controllo.

Per i NP solidi > 8 mm, indipendentemente dal rischio, può essere proposto un controllo TC a tre mesi, o in alternativa una valutazione TC-PET o una biopsia.

Per i NP subsolidi è necessario un follow up più prolungato (*Tabella 2*).

Tabella 2 - GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF INCIDENTAL PULMONARY NODULES DETECTED ON CT IMAGES (FLEISCHNER SOCIETY 2017)(da Reference 1).

A: Solid Nodules*				
Nodule Type	Size			Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	6–8 mm (100–250 mm ³)	>8 mm (>250 mm ³)	
Single				
Low risk†	No routine follow-up	CT at 6–12 months, then consider CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Nodules <6 mm do not require routine follow-up in low-risk patients (recommendation 1A).
High risk†	Optional CT at 12 months	CT at 6–12 months, then CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A).
Multiple				
Low risk†	No routine follow-up	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
High risk†	Optional CT at 12 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
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).	

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1) 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; 284:228–243.

2) Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al.

British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules.

Thorax 2015; 70: ii1–ii54.

3) Bankier A, MacMahon H, Goo JM et al.

Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society.

Radiology 2017; 285: 584–600.

4) Gould M, Tang T, Liu I-LA, et al.

Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules.

Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: 1208–1214.

5) Gould MK, Donington J, Lynch WR et al.

Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.

Chest. 2013; 143: e93S-e120S.