



PROGRAMMA DI DIAGNOSI PRECOCE DEI TUMORI MALIGNI DEL POLMONE

E CALCOLO DELLA CALCIFICAZIONE CORONARICA (CALCIUM SCORE) IN PERSONE A RISCHIO

Prof. *Sandro Mattioli*
Direttore dell'Unità Operativa di Chirurgia Toracica
Maria Cecilia Hospital (Cotignola, RA) GVM Care & Research
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

Con la collaborazione di:

Dott *Francesco Bassi* Radiologo
Dott *Franco Falcone* Pneumologo
Dott *Fabio Zacà* Cardiologo
Clinica Privata Villalba - Villa Torri Hospital (Bologna) GVM Care & Research

PIANO DELLA RELAZIONE

Introduzione

A) NEOPLASIE DEL POLMONE

- A1) La LDTC come parte del programma del progetto di diagnosi precoce e della cura del tumore del polmone.
- A2) Le categorie a rischio
- A3) La selezione dei soggetti candidabili al programma di diagnosi precoce
- A4) Benefici attesi del programma di diagnosi precoce del tumore del polmone
- A5) I rischi del programma di diagnosi precoce del tumore del polmone
- A6) Come si articola il programma
- Tavola AI fattori e classi di rischio
- Tavola AII algoritmo diagnostico per nodulo polmonare non solido/ground glass ≤ 10 mm
- Tavola AIII algoritmo diagnostico per nodulo polmonare non solido/ground glass > 10 mm
- Tavola AIV algoritmo diagnostico per nodulo polmonare solido ≤ 4 mm e 4-6 mm
- Tavola AV algoritmo diagnostico per nodulo polmonare solido > 6 mm

B) CALCIUM SCORE E SUCCESSIVO PERCORSO CLINICO

- B1) Introduzione
- B2) Programma diagnostico-terapeutico
- Figura 1. Risultati del calcium score screening maschi asintomatici
- Figura 2. Risultati del calcium score screening in soggetti femminili asintomatici
- Figura 3. Calcium score e percorsi diagnostico-clinici

Bibliografia



INTRODUZIONE

Il tumore del polmone e le coronaropatie riconoscono fattori di rischio comuni. Il fumo di sigaretta è quello più importante. La prevalenza delle neoplasie polmonari in soggetti affetti da patologia coronarica raggiunge il 6.9%¹. Nel 13-28% dei pazienti con neoplasia polmonare non a piccole cellule (**Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC**) è riconoscibile una patologia cardiaca per cui è indicato il trattamento². La coesistenza delle due patologie non rappresenta, dunque, un evento eccezionale³. La Tomografia Computerizzata a basso dosaggio (**Low Dose Computed Tomography - LDCT**) a fronte di una bassa esposizione radiante⁴, consente di rilevare la presenza di neoformazioni polmonari anche di dimensioni molto piccole, inferiori a 0.5 cm, eventualmente di natura maligna⁵, nella maggior parte dei casi in stadio iniziale⁶. Con il "calcium score", viene quantificato il contenuto di calcio nelle coronarie e nei grossi vasi⁷ e il rischio di coronaropatia^{8,9}. La LDCT eseguita per lo screening o la diagnosi precoce delle neoplasie polmonari non adotta in genere la tecnica di sincronizzazione con l'ECG che elimina gli artefatti da battito cardiaco¹⁰ per cui la valutazione del calcium score in corso di LDCT è stata messa in discussione^{11,12}. E' stato rilevato che anche se la tecnica non sincronizzata non può escludere la malattia coronarica lieve, è utile per la diagnosi di quella severa^{13,14}. Studi recenti hanno dimostrato che la LDCT, eseguita per lo screening del tumore del polmone, consente di calcolare perfettamente il Calcium Score per il calcolo del rischio coronarico^{13,14,15}. La LDCT sembra essere inoltre utile per la diagnosi precoce e la valutazione della bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), delle patologie cardiovascolari ed anche della osteopenia/osteoporosi¹⁰. Secondo studi recenti, le calcificazioni coronariche sono indici predittivi indipendenti di infarto nella popolazione generale¹⁶.

A) NEOPLASIE DEL POLMONE

Il tumore del polmone costituisce, per incidenza e prevalenza, la principale causa di mortalità legata al cancro nella popolazione mondiale ed in quella italiana¹⁷. Dai dati riportati emerge che, per incidenza, il tumore del polmone è la neoplasia più diffusa in entrambi i sessi; ogni anno viene posta diagnosi di neoplasia polmonare a 138 persone ogni 100.000 abitanti (57% uomini vs 43% donne)¹⁸. Il tasso di sopravvivenza a cinque anni si attesta intorno al 15,6%. Questo dato, purtroppo molto sfavorevole, è frequentemente dovuto alla diagnosi tardiva. Solo il 16% delle neoplasie polmonari può avvalersi della terapia chirurgica¹⁹. Con la resezione radicale della neoplasia si ottiene il 77% di sopravvivenza a 5 anni dopo resezione in stadio iniziale (quello, cioè, in cui sono classificati i tumori di dimensioni inferiori a 2 cm in assenza di metastasi)²⁰. Risulta evidente l'importanza della diagnosi di malattia in fase precoce. I programmi di diagnosi precoce rappresentano il mezzo che la comunità scientifica internazionale ha identificato per combattere le malattie neoplastiche. I risultati ottenuti con i programmi di diagnosi precoce condotti su larga scala per neoplasie di altri distretti (colon, mammella), hanno indotto la comunità scientifica a valutare la possibilità di attuare programmi analoghi per la diagnosi precoce delle neoplasie polmonari. E' efficace il test di diagnosi precoce che riconosce la malattia prima della comparsa dei sintomi e che riduce significativamente la mortalità specifica. Recente è l'utilizzo della **LDCT** per lo studio del parenchima polmonare e l'attuazione di programmi di screening/ diagnosi precoce di neoplasia polmonare in soggetti a rischio^{21,22}. Ad oggi sono stati condotti numerosi studi di diagnosi precoce (I-ELCAP²³, NLST²⁴, NELSON²⁵) e numerosi altri sono in corso (UKLS²⁶). In questi studi i fattori di rischio individuale (tabagismo, esposizione ad inquinanti..) costituiscono i criteri di selezione della popolazione generale. Per mezzo di questi progetti è stata monitorizzata l'accuratezza dei protocolli e delle modalità di imaging, confermati i benefici e sottolineati i rischi



connessi con le procedure adottati. In merito alla possibilità di tracciare un percorso obiettivo di diagnosi precoce sono state stilate le linee guida di recente acquisizione (NCCN Lung Cancer Screening Guidelines²⁷). I più recenti risultati a favore dello screening con **LDCT** sono quelli del National Lung Screening Trial (NLST) che hanno confermato la riduzione del 20% della mortalità specifica per tumore polmonare nei soggetti di età compresa tra 55 e 74 anni, fumatori di una quantità di 30 pack/year (\approx 20 sigarette/giorno) per almeno 10 anni o che abbiano cessato di fumarne analoga quantità da non più di 15 anni, sottoposti ad un ciclo triennale di controlli annuali con LDCT, rispetto ai soggetti controllati nei medesimi periodi con RX torace²⁸. Questo risultato è il più solido, tra gli studi esistenti, per la grande dimensione della casistica studiata; consente di raccomandare l'esecuzione di analogo screening nei soggetti di pari rischio ed età, gestiti con organizzazione e metodologia paragonabile a quella del NLST²⁹. Nell'85% dei casi il tumore polmonare è non a piccole cellule (**NSCLC**). Il tumore a piccole cellule o "microcitoma", invece, è una malattia che mostra tassi di sopravvivenza molto minori, il cui trattamento è diverso da quello del **NSCLC**^{30, 31}.

Lo studio con LDCT dei pazienti a rischio per neoplasia polmonare, può rivelare noduli parenchimali di natura benigna o altre forme di neoplasia del distretto toracico, primitive o secondarie (linfoma, metastasi da neoplasie site in altri organi). Per evitare gli errori diagnostici, le complicanze legate ad ulteriori atti medici, gli effetti negativi di ordine psicologico od economico eventualmente causati dalla partecipazione al programma (vedi avanti), ogni programma di diagnosi precoce delle neoplasie del polmone basato sulla esecuzione dell' LDCT deve essere costituito da un gruppo multi specialistico dedicato alla patologia toracica in generale, come tale in grado di corrispondere alla soluzione dei quesiti prodotti dalla acquisizione radiologica^{32,33}.

A1) La LDCT come parte del programma del progetto di diagnosi precoce e della cura del tumore del polmone.

La **LDCT** è fase essenziale di un complesso iter diagnostico-terapeutico. Al riconoscimento dell'esistenza di una formazione polmonare di natura indeterminata, segue il processo di definizione della malattia (diagnosi cito-istologica), delle caratteristiche biologiche della malattia neoplastica (istologia, immunoistochimica, genetica, etc) della stadiazione della malattia cioè della dimensione del tumore e della sua posizione in riferimento alle formazioni anatomiche viciniori (T), della presenza/assenza di metastasi ai linfonodi toracici (N) e di metastasi ad altri organi (M)²⁰. Sulla base della natura della malattia, delle caratteristiche di aggressività, dello stadio e cioè dell'estensione della patologia, si decide la terapia, in genere con un confronto fra specialisti³⁴. Nei casi in cui è indicata la terapia chirurgica, il paziente dovrà essere attentamente valutato sotto il profilo metabolico, respiratorio, cardiologico, per ridurre il rischio insito nella procedura di resezione polmonare³⁵. Anche le terapie adiuvanti o alternative alla chirurgia, chemioterapia e terapia radiante, vengono somministrate oggi con criteri di personalizzazione terapeutica³⁶. Il gruppo multi specialistico dedicato è composto da: radiologo, pneumologo, endoscopista delle vie aeree, patologo, cito-patologo, biologo, genetista, chirurgo toracico, cardiologo, anestesista toracico, intensivista, oncologo, radioterapista). Questo complesso iter può essere efficacemente eseguito solo in centri di alta specializzazione^{29, 37, 38}.



A2) Le categorie a rischio

Il fumo di tabacco è responsabile di circa l'85% dei decessi per NSCLC. Il nesso di causalità tra fumo di tabacco e tumore del polmone è stato supposto dal 1939. Da allora crescenti e scientificamente dimostrate evidenze di questo rapporto sono presenti nella Letteratura³⁹. Il tabacco contiene più di 4500 composti e più di 50 di questi si sono dimostrati carcinogeni o mutageni. Se è vero che esiste una correlazione diretta tra l'esposizione al fumo di tabacco e l'insorgenza di NSCLC, d'altra parte non esiste un livello di esposizione relativamente basso al quale poter ottenere un rischio sufficientemente ridotto⁴⁰. Gli individui tra i 55 ed i 74 anni di età con storia di tabagismo (30 anni) sono considerati ad elevato rischio. Questi soggetti restano tali anche se hanno cessato di fumare da più di 15 anni²⁶. L'esposizione indiretta, il fumo passivo, rappresentano un ulteriore fattore di rischio di cui è stata dimostrata correlazione con l'incidenza di tumore del polmone⁴¹. Nonostante vi sia un certo margine di variabilità nelle casistiche che si sono occupate della correlazione tra esposizione e cancro, fattori e meccanismi di rischio sono definiti⁴². L'esposizione lavorativa ed occupazionale è un altro fattore di rischio per insorgenza di **NSCLC**⁴³. Più di 150 carcinogeni ambientali sono stati individuati e classificati come fonte di mutazione nell'uomo. I seguenti elementi possono indurre forme di tumore polmonare: arsenico, cromo, asbesto, nickel, cadmio, berillio, silice e fumi del diesel. All'interno delle categorie lavorative esposte a questi composti, i fumatori mostrano un rischio ancor maggiore. La probabilità di sviluppare tumore polmonare è stata scientificamente dimostrata in alcune analisi condotte nella popolazione generale^{44, 45}. I soggetti ai quali in passato è stato diagnosticato un tumore del polmone hanno una probabilità 3/5 volte maggiore di sviluppare una nuova neoplasia del polmone. La suscettibilità genetica ad alcune forme di neoplasia è chiara da tempo⁴⁶. Chiaramente maggiore è il rischio osservabile nei soggetti nella cui storia familiare vi siano stati altri casi di **NSCLC** e di neoplasia in genere. Nonostante non vi siano sindromi genetiche di chiara identificabilità nella trasmissione ereditaria, numerosi gruppi di studio hanno posto in evidenza la particolare suscettibilità genetica di alcuni soggetti nello sviluppo di **NSCLC**⁴⁷. Esiste dimostrazione scientifica di alcune sequenze del genoma umano che possono predisporre al tumore del polmone⁴⁸. Fattori di rischio di neoplasia polmonare sono: precedente trattamento radiante o alchilante^{49,50}, pregressa patologia neoplastica del distretto testa collo⁵¹, la bronco pneumopatia cronica ostruttiva (**BPCO**)⁵², la fibrosi polmonare^{53, 54}.

A3) La selezione dei soggetti candidabili al programma di diagnosi precoce

Il presente protocollo di diagnosi individua soggetti a rischio elevato, moderato, basso

- **Rischio elevato.** Persone di età tra i 55 ed i 74 anni, con storia di tabagismo di almeno **30** anni, che abbiano cessato di fumare da non più di 15 anni. In questo gruppo saranno anche coinvolti gli individui affetti da **BPCO**. Per tali soggetti è da ritenersi indicato un controllo in ogni caso prima dei 74 anni (livello di evidenza 1).
- **Rischio elevato.** Persone di età pari o superiore a 50 anni, con storia di tabagismo di almeno **20** anni ed un fattore di rischio (vedi tabella 1 o capitolo A2). In particolare i soggetti con storia di esposizione a fumo passivo, a rischio ambientale, familiarità per cancro, esposizione a radon o patologia polmonare cronica (**BPCO**, fibrosi polmonare) dovrebbero sottoporsi a controllo (livello di evidenza 2B).
- **Rischio moderato.** Persone di età pari o superiore a 50 anni, con storia di tabagismo di almeno 20 anni ovvero esposti a fumo passivo possono essere candidati a controllo non sistematico, (livello di evidenza 2A).



- **Rischio basso.** Persone di età inferiore a 50 anni, con storia di tabagismo da meno di 20 anni, non necessitano di controllo (livello di evidenza 2A).

Le classi di rischio sono descritte nella tavola I.

A4) Benefici attesi del programma di diagnosi precoce del tumore del polmone

Cura della malattia neoplastica diagnosticata in fase precoce

La sopravvivenza di chi è portatore di **NSCLC** è direttamente correlata allo stadio della malattia all'atto del percorso diagnosi-terapia⁵⁵. La terapia chirurgica eseguita in stadio precoce (stadio IA) consegue la migliore sopravvivenza a cinque anni (circa 75%)⁵⁶; questa percentuale rapidamente decresce con la progressione dello stadio⁵⁷. Per questo motivo nel tumore del polmone è tanto più importante giungere ad una diagnosi nel minor tempo disponibile. Nello studio I-ELCAP, il maggior studio randomizzato volto ad analizzare l'efficacia dei protocolli radiologici specifici (**LDCT**), gli Autori hanno dimostrato che l'85% dei casi osservati era classificabile come stadio I con una sopravvivenza attesa dopo chirurgia entro un mese dalla diagnosi di circa il 92% a 10 anni²². La diagnosi radiologica consente di svelare tumori ad atteggiamento indolente. Sulla scorta dei risultati sin qui ottenuti nell'osservazione di questi casi, è stato ben documentato un vantaggio della LDCT rispetto alla radiografia standard del torace nella diagnosi di **NSCLC** (24% vs 7%)²³. La **LDCT** riduce la mortalità per cancro del 20% se confrontata con la radiografia²⁸. Se lo screening CT è proseguito per almeno 3 anni, il vantaggio in termini di mortalità complessiva aumenta del 20%.

Riduzione della morbilità legata al trattamento della patologia neoplastica

I pazienti affetti da **NSCLC** in fase iniziale sono trattati in prima istanza con la terapia chirurgica, talvolta seguita da chemioterapia adiuvante. I pazienti affetti da malattia avanzata vengono trattati con schemi combinati di chirurgia, chemioterapia, radioterapia^{34,58}. Sembra ragionevole assumere che la morbilità/mortalità prodotta dagli atti terapeutici sia inferiore nei pazienti sottoposti a lobectomia polmonare per **NSCLC** allo stadio I che nei pazienti affetti da stadio III⁵⁹. Tuttavia a questo proposito non esistono dati certi. Il 40% dei tumori diagnosticati in corso di programmi di diagnosi precoce erano stadio IA, il 12% stadio IIIB, il 22% stadio IV⁶⁰. Questi dati suggeriscono che i programmi di diagnosi precoce riducono la percentuale di diagnosi in fase avanzata e quindi possono ridurre la morbilità correlata con il trattamento. I programmi di screening riducono il numero delle pneumonectomie che vengono eseguite solo nell'1% dei pazienti dello screening verso il 20-30 % dei pazienti cui la diagnosi viene eseguita per la comparsa di sintomi^{61,62}.

Il cambiamento dello stile di vita

E' stato indicato che la partecipazione ad un programma di screening può favorire la cessazione dal fumo. Per contro è stato anche suggerito che la negatività della **LDCT** possa indurre falsa sicurezza e ciò possa incrementare l'abitudine tabagica. Non esistono però evidenze a supporto di queste ipotesi⁶³. Uno studio non randomizzato riporta che la cessazione dal fumo è più alta fra coloro cui viene consigliato di ripetere la TC perché sussiste una lesione dubbia⁶⁴. Un altro studio



randomizzato evidenzia che la percentuale di cessazione dal fumo è simile sia nel gruppo sottoposto a screening che in quello di controllo; questi dati suggeriscono che chi si sottopone ad un programma relativo alle condizioni di salute è più motivato ad assumere regole positive⁶⁵.

La riduzione dei fattori ansiogeni legati al programma di screening/diagnosi precoce.

I programmi di diagnosi precoce del NSCLC possono provocare secondo alcuni ansia, secondo altri il miglioramento della qualità di vita. Il programma randomizzato NELSON ha valutato la qualità di vita dei partecipanti. Nel breve periodo, coloro cui è stato somministrato un referto dubbio hanno patito l'incremento dell'ansia, mentre il referto negativo ha prodotto tranquillità⁶⁶. Dopo due anni di programma di screening NELSON, la qualità di vita non sembrava essere peggiorata⁶⁷. La percezione del rischio connesso con il vivere, che è del tutto personale, può influire sul grado di ansietà prodotto da un programma di screening⁶⁸. Allo stato attuale non esistono evidenze in proposito.

A5) I rischi del programma di diagnosi precoce del tumore del polmone

Esposizione alle radiazioni con la LDCT

L'esecuzione della LDCT espone l'individuo ad una dose di radiazioni. Utilizzando le tecnologie attuali, che consentono un basso dosaggio, la dose media erogata è pari a 1,4 mSv mentre la TC convenzionale eroga una media di 7 mSv⁶⁹. I dosaggi si riducono con le tecnologie più avanzate⁷⁰. Questi bassi dosaggi possono essere meno pericolosi⁷¹; è doveroso comunque tenere conto del rischio da esposizione in relazione ai benefici aspettati. E' quindi necessario sottoporre al programma di diagnosi precoce solo gli individui cui viene riconosciuto il rischio alto o medio di malattia neoplastica.

Risultati falsamente positivi

La possibilità di casi falsi positivi (diagnosi errata di natura maligna) è legata alla scelta della metodica strumentale. Gli studi di screening producono diagnosi di nodulo polmonare non calcifico dal 10 al 43%^{72,73,74-77}. Questi risultati producono protocolli di sorveglianza a breve termine o procedure diagnostiche invasive potenzialmente a rischio⁷⁸. Nello studio NLST la percentuale di complicanze maggiori prodotte da una metodica diagnostica invasiva è però molto bassa (0,06%)⁶⁰. Il protocollo proposto dalla NCCN guidelines e dalla Fleischner Society⁷⁹ può evitare procedure inappropriate (vedi tabelle a seguire). Va tuttavia sottolineato che i programmi di screening/diagnosi precoce possono produrre: 1) incremento di esposizione alle radiazioni, 2) incremento dei costi sanitari, 3) incremento dello stato di ansia, 4) incremento delle procedure chirurgiche e delle complicanze ad esse correlate^{80, 81-83}.

Risultati falsamente negativi

Alcuni studi hanno messo in evidenza la possibilità di diagnosi errata di natura benigna (falsi negativi)⁸⁴⁻⁸⁶ ed hanno dimostrato che la percentuale di errore è attribuibile, nella maggior parte dei casi:



- all'inappropriatezza dei mezzi di diagnosi (TC di vecchia generazione)
- alla metodica utilizzata (i così detti livelli di grigio radiologico e di diagnosi automatica)

Le percentuali di falsi negativi possono essere drasticamente ridotte con la adozione di tecnologie avanzate (apparecchiature e metodi di lettura) e dalla esecuzione dei programmi in centri altamente qualificati come riferimento⁶³.

Riconoscimento di forme tumorali poco aggressive (cd malattia indolente)

Recenti studi dimostrano che alcuni tipi di tumore NSCLC, quindi di natura maligna, quali i tumori classificati in passato "carcinoma bronchiolo-alveolare (BAC)", possono permettere una sopravvivenza prolungata anche in assenza di terapia^{87,88}. Queste neoplasie, oggi definite "lepidiche", possono assumere l'aspetto "Ground Glass Nodule"⁸⁷⁻⁸⁹. Questi tumori, se resecati in modo radicale, possono avere sopravvivenza del 100% a 5 anni. Il trattamento di queste lesioni è oggetto di discussione e verifica^{60,80}. In linea generale è opportuno considerare nel processo di decisione terapeutica, età e co-morbilità del paziente (la presenza di una severa patologia cardiaca o metabolica potrebbe portare a morte il paziente prima della lesione neoplastica), il rischio operatorio, la volontà del paziente.

La diagnosi definitiva di natura (classificazione istologica) della formazione polmonare oggetto di interesse è sempre e solamente istologica . Pertanto ogni reperto radiologico deve essere sottoposto a verifica secondo procedure condivise dalle società scientifiche (vedi tabelle degli algoritmi diagnostici)²⁷ , da gruppi qualificati di specialisti^{29, 37-38} .

A6) Come si articola il programma

La persona che rientra in una delle categorie a rischio esegue la **TC spirale a basso dosaggio**; tre possono essere le possibilità diagnostiche:

1. la TC è negativa. In questo caso la persona può decidere di uscire dal programma o di seguire le indicazioni utili per successivi controlli.
2. la TC dimostra la presenza di una lesione fortemente sospetta per neoplasia maligna. In questo caso verrà proposta la prosecuzione delle indagini allo scopo di stabilire la natura della lesione e, in caso di positività per patologia maligna, lo stadio della malattia e la migliore terapia.
3. la TC dimostra la presenza di una lesione dubbia, in genere di piccole dimensioni. In questo caso saranno possibili due percorsi fra cui la persona potrà scegliere dopo avere esaminato i pro ed i contro di ogni soluzione con un clinico esperto. La persona potrà ripetere la TC dopo 60-90 giorni e se le dimensioni della formazione saranno invariate entrare in un programma di controllo radiologico della evoluzione della lesione. Potrà anche optare per un percorso diagnostico immediato.

Nelle tavole II, III, IV, V, VI sono riportati gli algoritmi diagnostici relativi alle caratteristiche del reperto radiologico rilevato alla prima LDCT e alle successive indagini di Follow up (controllo programmato nel tempo)



TAVOLA I.

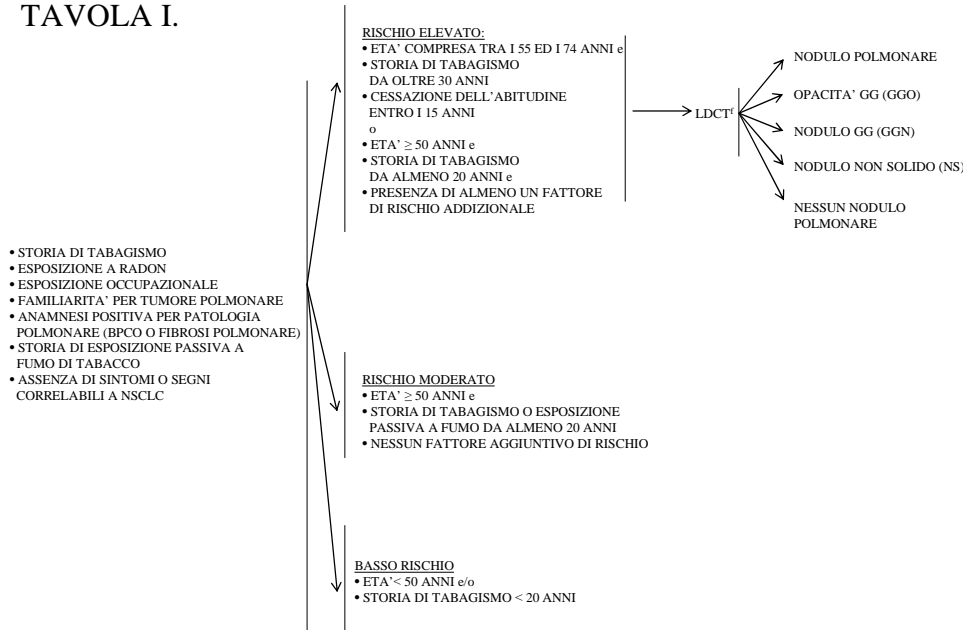
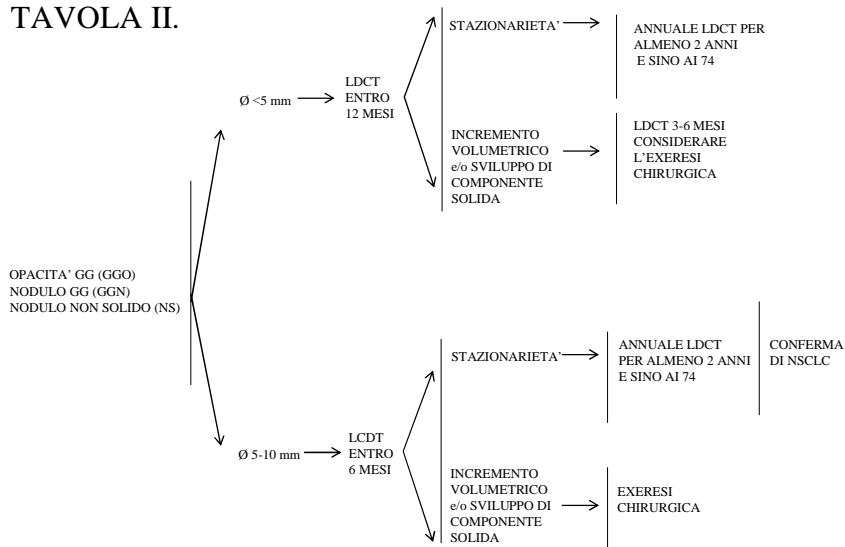


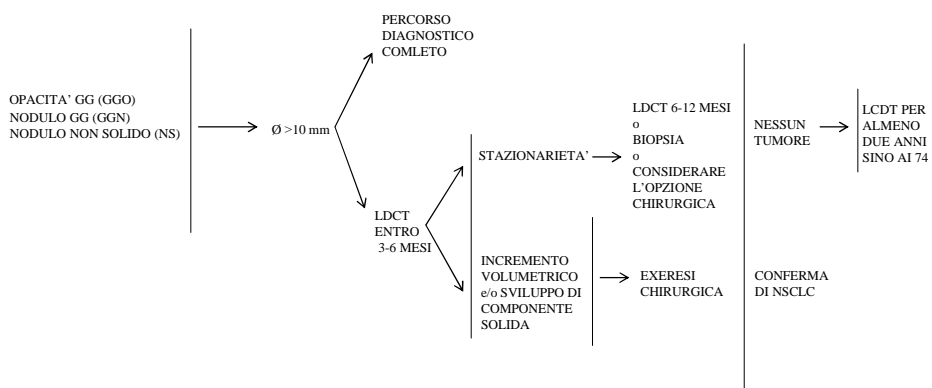
TAVOLA II.



LEGENDA: OPACITA' GROUND GLASS (GGO) E' OPACITA' A VETRO SMERIGLIATO
NODULO GROUND GLASS (GGN) E' NODULO A VETRO SMERIGLIATO
NODULO NON SOLIDO (NS)



TAVOLA III.



LEGENDA: OPACITA' GROUND GLASS (GGO) E' OPACITA' A VETRO SMERIGLIATO
NODULO GROUND GLASS (GGN) E' NODULO A VETRO SMERIGLIATO
NODULO NON SOLIDO (NS)

TAVOLA IV.

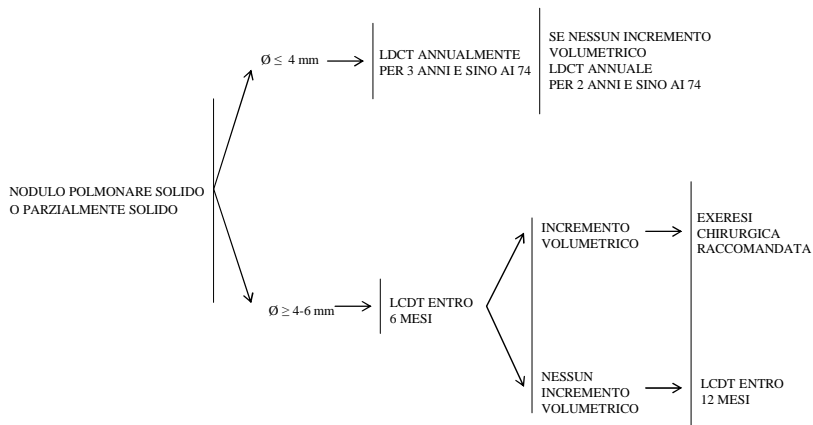




TAVOLA V.

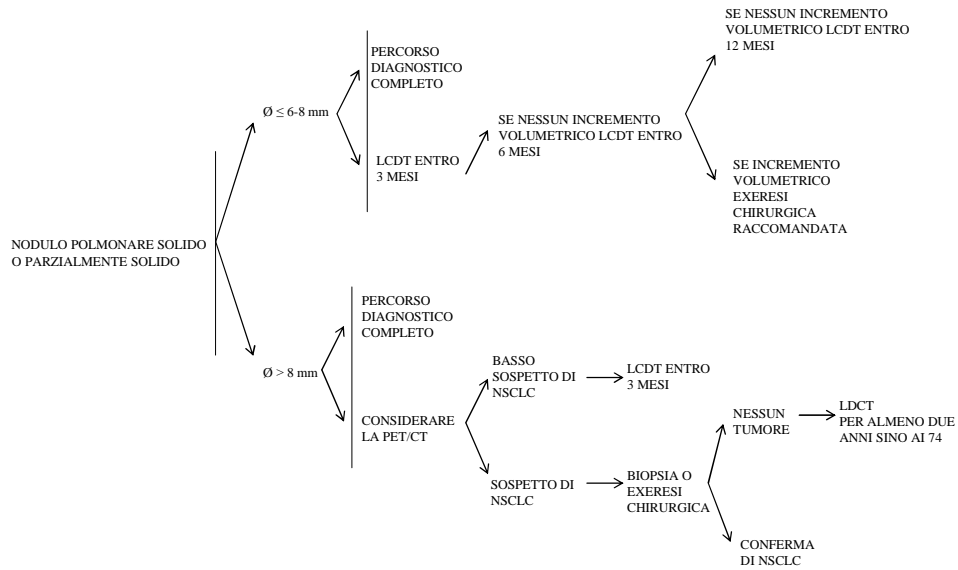
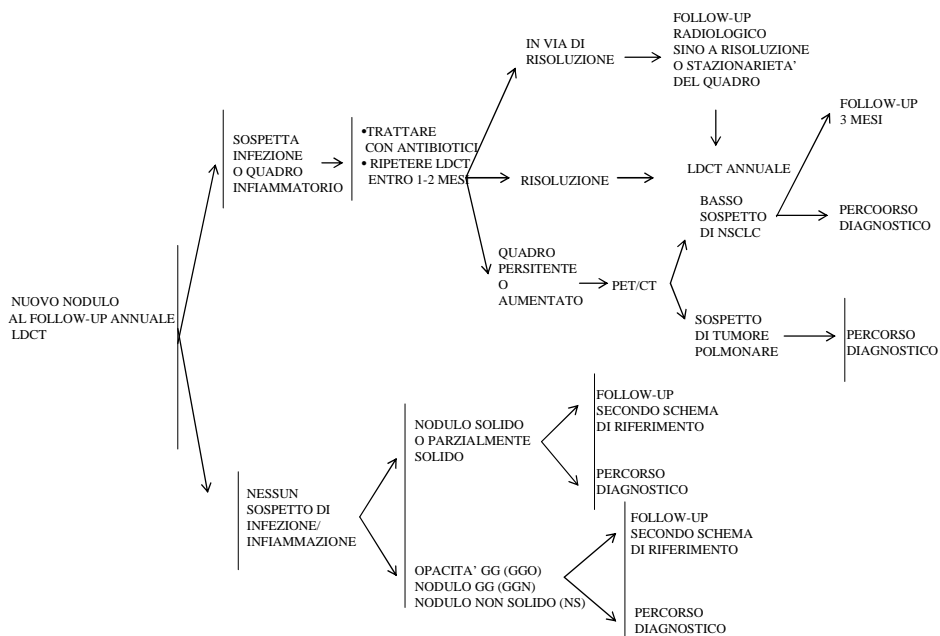


TAVOLA VI.





B) CALCIUM SCORE E SUCCESSIVO PERCORSO CLINICO

B1) Introduzione

La valutazione del calcio coronarico è superiore a qualsiasi dei fattori di rischio comunemente testati, dimostrando da sola un potere predittivo positivo variabile dal 20 al 35% ed un potere predittivo negativo vicino al 100%^{90,91}. Infatti, nelle arterie normali non sono presenti calcificazioni. La presenza di calcificazioni coronariche indica la presenza di malattia coronarica e l'entità delle calcificazioni si correla con l'entità della placca. Le calcificazioni coronariche in genere umentano con l'età e tendono ad essere più comuni nelle placche complesse, con necrosi ed emorragie. Gli studi hanno ~~evidenziato~~ come il numero e la severità delle stenosi coronariche e la frequenza degli eventi d'infarto miocardico si correlino con l'entità delle calcificazioni. L'entità delle calcificazioni coronariche è maggiore nel sesso maschile che in quello femminile e può essere espressa mediante la stima del calcium score index. Nelle analisi multivariate è dimostrato che un elevato calcium score index è un fattore di rischio indipendente, predittivo di morte cardiaca e/o infarto miocardico, anche dopo aggiustamento per gli altri fattori di rischio coronarico. I pazienti che dimostrino una qualsiasi quantità di calcio (>0) presentano un rischio assoluto di eventi pari al 3% all'anno, mentre il rischio assoluto per quelli che non ne hanno è pari allo 0,12% per ogni anno. Quindi, l'assenza di calcificazioni coronariche ha un forte potere predittivo negativo (98-100%). Secondo Raggi e coll.^{92,93} i soggetti che presentano un calcium score index >160 presentano una significativa probabilità di coronaropatia ostruttiva con un incremento statisticamente significativo di eventi cardiaci nei 30 mesi successivi. In aggiunta, il calcium screening è un test altamente sensibile e moderatamente specifico per predire la possibile presenza di stenosi coronariche significative. L'esclusione di calcificazioni coronariche seleziona un gruppo di pazienti che hanno una probabilità molto bassa di avere stenosi coronariche di significato clinico⁹¹. I valori più bassi identificano le soglie per il 95% dei pazienti senza stenosi significative alla coronarografia tradizionale. I valori più alti identificano le soglie per il 90% dei pazienti con stenosi significative. Ad esempio, se un uomo di 50 anni ha uno score di 56, è molto probabilmente libero da malattia coronarica. Per valori di score di 217, lo stesso presenta un alto rischio di stenosi coronariche. Inoltre, il 47% dei soggetti con calcium score index > 400 presenta una SPECT miocardica positiva per ischemia reversibile; il 20% dei soggetti con calcium score index > 100 e < 399 presenta difetti di perfusione alla SPECT miocardica. Invece solo 1% dei soggetti con calcium score index < 100 presenta difetti di perfusione. I pazienti in base ai valori del calcium score possono essere suddivisi in pazienti a rischio basso, intermedio ed elevato. Secondo lo studio MESA^{94,95} la riserva di perfusione miocardica è inversamente correlata con la presenza e la severità delle calcificazioni coronariche negli adulti asintomatici. Questa scoperta implica che un numero sostanziale di adulti, che non presentano segni clinici di cardiopatia ischemica, possano avere una ridotta riserva coronarica, causata dalla presenza di aterosclerosi coronarica subclinica. Le calcificazioni sono più frequenti nei maschi che nelle femmine. Gli uomini dimostrano valori totali di calcium score uguali a quelli delle donne più vecchie di 15 anni. Le calcificazioni coronariche sono prevalenti nei soggetti con diabete mellito(75%) nei fumatori(63%) ed in quelli con ipertensione arteriosa (50%). Le probabilità di soffrire di un evento cardiaco maggiore nei pazienti con calcificazioni coronariche è 28 volte maggiore rispetto a quelli che non ne hanno. Il fumo inoltre, aggiunge valore prognostico alle calcificazioni coronariche. Infatti tra i soggetti con calcificazioni, i fumatori presentano una frequenza di eventi cardiaci doppia rispetto ai non fumatori(11% fumatori; 5,4% non fumatori). La placca calcifica corrisponde, secondo la classificazione dell'American Heart Association (AHA) ad un ateroma tipo Vb. La presenza di calcificazioni coronariche, trasforma un individuo che presenta fattori di rischio per malattie cardiovascolari, in uno che ha una malattia aterosclerotica documentata. La presenza di piccoli punti calcifici lungo le arterie coronarie identifica un soggetto



che ha una malattia coronarica avanzata e complessa. Recenti studi clinici hanno dimostrato che le calcificazioni coronariche hanno un potere predittivo importante anche nei soggetti anziani con età superiore a 70 anni. Ciò è evidente sia nel "Rotterdam Coronary Calcification Study"⁹⁶, che nello studio di Raggi⁹³. In particolare, secondo Raggi, la sopravvivenza di un soggetto di 40 anni e di uno di 80 anni, con calcium score > 400 è del 88 % e 19%, rispettivamente. Mentre su 20.562 pazienti senza calcificazioni coronariche la mortalità annuale era 0,3% in quelli tra 40 e 49 anni e 2,2% in quelli con più di 70 anni. Ciò permette la riclassificazione dei pazienti con più di 70 anni che non presentano calcificazioni coronariche, che possono essere considerati a rischio cardiovascolare più basso. La malattia aterosclerotica delle arterie coronarie non è esclusivamente una patologia dell'età media ed avanzata. Infatti nello studio PDAY del 2000 circa il 19% dei soggetti maschi e circa 8% delle femmine deceduti per morte violenta, tra 30 e 34 anni di età, presentavano placche stenotiche, aterosclerotiche di circa 40% nell'arteria discendente anteriore(LAD). Secondo lo studio multietnico "The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)"⁸⁷ le calcificazioni coronariche sono predittive di eventi coronarici (infarto, angina pectoris, morte improvvisa) in 4 gruppi etnici: Bianchi (38.6%), Neri (27.6%), Cinesi Americani (11.9%), ed Ispanici(21.9%)⁹⁷. In conclusione la presenza di calcificazioni è predittiva di ischemia miocardica; la assenza di calcificazioni non esclude la possibilità che vi sia una patologia ostruttiva delle arterie coronarie: in uno studio del 2008, la frequenza di ischemia nei pazienti senza calcificazioni, era del 16%⁹⁸⁻¹⁰⁰. In base ai dati del Calcium Score Index è corretto seguire differenti percorsi diagnostico-clinici.

B2) Programma diagnostico-terapeutico

Va considerato che un intervento efficace su una delle due malattie è gravato dalla necessità di dover attendere nella cura dell'altra. Le linee-guida internazionali sottolineano come sia buona cautela posticipare l'intervento chirurgico di resezione per tumore polmonare se si è recentemente stati sottoposti ad una procedura cardiovascolare maggiore (impianto di stent, by-pas aorto-coronarico). Va anche considerato che gli interventi chirurgici sul torace espongono il paziente ad un rischio cardiovascolare elevato per cui è bene attuare, in previsione della procedura, tutte le cautele necessarie per operare "in sicurezza". E' infatti elevata la possibilità che possa verificarsi una precoce restenosi dell'albero coronarico sede d'intervento. Comprendere quale siano le reali modalità di accesso alla singola procedura (cardiovascolare o polmonare) e quale sia la tempistica più idonea per i pazienti stessi in previsione delle comorbidità diagnosticate costituisce un altro elemento di vantaggio del programma. In particolar modo, lo studio che desideriamo realizzare consentirà di capire se sia preferibile procedere alla rivascolarizzazione miocardica (quale che sia la procedura attraverso cui la si ottiene) in tutti i casi, indistintamente, o solo dopo aver trattato la lesione polmonare documentabile al momento del check-up. Se in presenza di una coronaropatia da indagare sia più accettabile rimandare l'intervento per aver modo di approfondire il quadro respiratorio. Se sia imprescindibile la cura della lesione polmonare ancor prima di procedere a qualsiasi tentativo di procedura cardiovascolare. Da quanto si evince dall'analisi dei dati presenti in Letteratura, infatti, non è sempre chiaro se sia ragionevole posporre l'intervento chirurgico per NSCLC se una malattia coronarica è stata recentemente giudicata aggredibile. Non è chiaro quale sia il periodo ottimale perché il paziente non incorra in complicanze emodinamiche cui lo esporrebbe un intervento di resezione polmonare. Quale sia il lasso di tempo entro il quale astenersi dall'intervento per NSCLC in presenza di patologia coronarica. Lo studio che proponiamo si rivolgerà a tre categorie di pazienti:

1) Pazienti con rilievo anamnestico di esposizione a fattori di rischio comprovati per i quali è necessario procedere a check-up polmonare



- 2) Pazienti candidati ad esame coronarografico o procedura cardiovascolare nei quali è dimostrabile una lesione polmonare
- 3) Pazienti nei quali è documentabile una lesione polmonare o una coronaropatia nel corso del follow-up cui si sottopongono per una delle due patologie

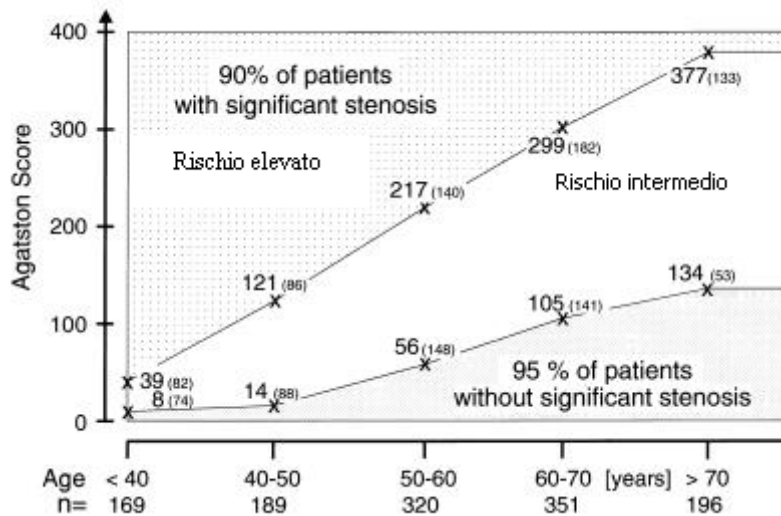


Figura 1. Risultati del calcium screening maschi asintomatici.

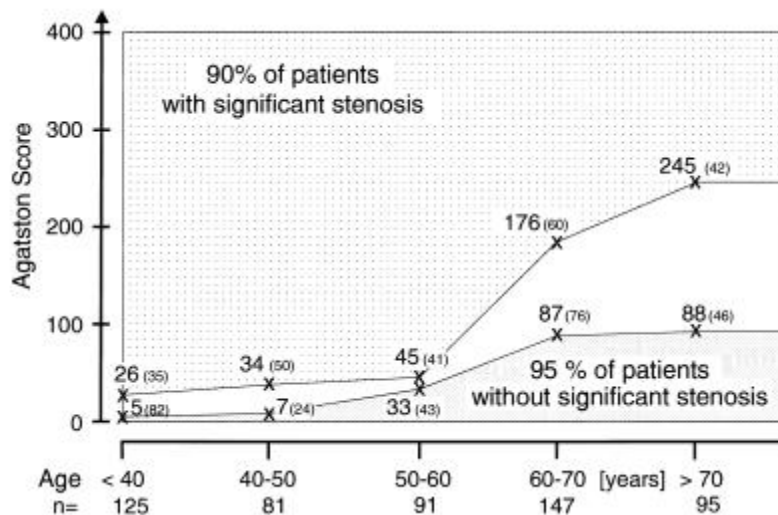


Figura 2. Risultati del calcium screening in soggetti femminili asintomatici.

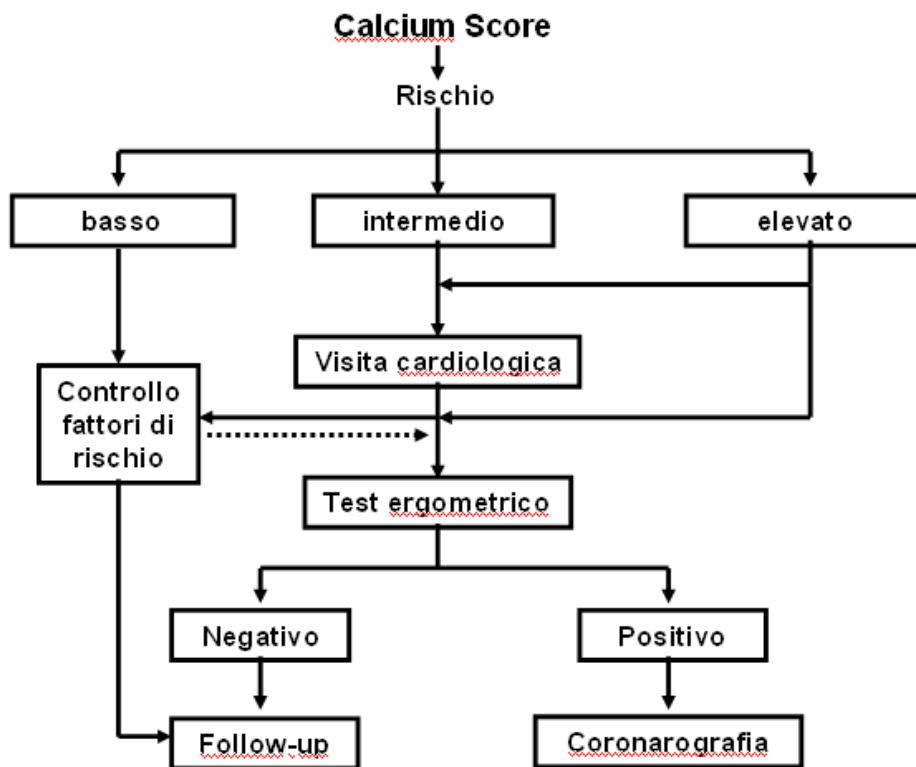


Figura 3 . Calcium Score e percorsi diagnostico-clinici



- 1) Reicher-Reiss H, Jonas M, Goldbourt U, Boyko V, Modan B. Selectively increased risk of cancer in men with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2001 Feb 15;87(4):459-62, A6.
- 2) Ciriaco P, Carretta A, Calori G, Mazzone P, Zannini P. Lung resection for cancer in patients with coronary arterial disease: analysis of short-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Jul;22(1):35-40.
- 3) Lopez-Encuentra A. Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group: Comorbidity in operable lung cancer: a multicenter descriptive study on 2992 patients. *Lung Cancer*. 2002 Mar;35(3):263-9.
- 4) The National Lung Screening Trial research team. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395-409.
- 5) Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, Yip R, Delancey JO, Foy M. Assessment of lung cancer mortality reduction from CT screening. *Lung Cancer*. 2011 Mar;71(3):328-32.
- 6) Swensen SJ. CT screening for lung cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Oct;179(4):833-6.
- 7) Hamilton-Craig CR, Friedman D, Achenbach S. Cardiac computed tomography-evidence, limitations and clinical application. *Heart Lung Circ*. 2012 Feb;21(2):70-81.
- 8) Cademartiri F, Maffei E, Palumbo A, Seitun S, Martini C, Tedeschi C, La Grutta L, Midiri M, Weustink AC, Mollet NR, Krestin GP. Coronary calcium score and computed tomography coronary angiography in high-risk asymptomatic subjects: assessment of diagnostic accuracy and prevalence of non-obstructive coronary artery disease. *Eur Radiol*. 2010 Apr;20(4):846-54.
- 9) Dey D, Nakazato R, Pimentel R, Paz W, Hayes SW, Friedman JD, Cheng VY, Thomson LE, Slomka PJ, Berman DS. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012 Mar-Apr;6(2):113-20.
- 10) Mets OM, de Jong PA, Prokop M. Computed tomographic screening for lung cancer: an opportunity to evaluate other diseases. *JAMA*. 2012 Oct 10;308(14):1433-4.
- 11) Huesch MD, Ong MK, Doctor JN. Evaluating other diseases with computed tomographic screening for lung cancer. *JAMA*. 2013 Feb 20;309(7):655-6.
- 12) Wittig G. Evaluating other diseases with computed tomographic screening for lung cancer. *JAMA*. 2013 Feb 20;309(7):656.
- 13) Jacobs PC, Prokop M, van der Graaf Y, et al. Comparing coronary artery calcium and thoracic aorta calcium for prediction of all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose non-gated computed tomography in a high-risk population of heavy smokers. *Atherosclerosis*. 2010;209(2):455-462.
- 14) Sverzellati N, Cademartiri F, Bravi F, et al. Relationship and prognostic value of modified coronary artery calcium score, FEV1, and emphysema in lung cancer screening population: the MILD trial. *Radiology*. 2012;262(2):460-467.



- 15) Huang YL, Wu FZ, Wang YC, Ju YJ, Mar GY, Chuo CC, Lin HS, Wu MT. Reliable categorisation of visual scoring of coronary artery calcification on low-dose CT for lung cancer screening: validation with the standard Agatston score. *Eur Radiol.* 2012 Dec 14.
- 16) Hermann D, Gronewold J, Lehmann N, Moebus S, Jöckel KH, Bauer M, Erbel R. Coronary artery calcification is an independent stroke predictor in the general population. *Stroke.* published online February 28, 2013.
- 17) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission.
- 18) Olak J, Colson Y. Gender differences in lung cancer: how we really come a long way, babe? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:346-351.
- 19) Alberg AJ, Ford FG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132 (3 Suppl): 29S.
- 20) Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 253-70.
- 21) Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, Heindel W. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology.* 2002 Mar; 222(3):773-81.
- 22) Heleno B, Rasmussen JF, Brodersen J. Reduced lung-cancer mortality with CT screening. *N Engl J Med.* 2011 Nov 24; 365 (21): 2036.
- 23) Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. International early lung cancer action program investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening *N Engl J Med.* 2006; 355: 1763-1771.
- 24) Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the lung screening study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer.* 2005; 47: 9-15.
- 25) van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning *N Engl J Med.* 2009; 361: 2221-2229.
- 26) van Klaveren, Rob J. Is CT Screening for lung cancer ready for prime time? *Journal of Thoracic Imaging:* February 2011. Volume 26. Issue 1. pp 4-5.
- 27) NCCN Lung cancer screening guidelines at <http://www.nccn.org>.
- 28) The national lung screening trial research team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409. August 4, 2011.



29) Bach PB, Mirkin J, Oliver T, Azzoli C, Berry D, Brawley O, Byers T, Colditz G, Gould M, Jett JR, Sabichi A, Smith-Bindman R, Wood D, Qaseem A, Detterbeck F. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: JAMA. 2012; 307 (22): 2418-2429.

30) Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al.: Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 24 (28): 4539-44, 2006.

31) American Cancer Society.: Cancer facts and figures 2012. Atlanta, Ga: *American Cancer Society*, 2012.

32) Van't Westeinde SC, van Klaveren RJ. Screening and early detection of lung cancer. *Cancer J*. 2011 Jan-Feb;17(1):3-10.

33) Heuvers ME, Stricker BH, Aerts JG. Generalizing lung-cancer screening results. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12; 366 (2): 192-3.

34) Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-392 January 22, 2004.

35) Bauman K, Arenberg D. Multidisciplinary evaluation of patients with suspected lung cancer. *Clin. Pulm. Med.* 2010 Jan 1;17(1):35-41.

36) Cagle PT, Chirieac LR. Advances in treatment of lung cancer with targeted therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2012 May;136 (5): 504-9.

37) Alberts WM, Bepler G, Hazelton T, et al. American College of Chest Physicians Guidelines. Practice Organization. *Chest* 2003; 1: 332S-337S.

38) British Thoracic Society. BTS Recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer. *Thorax* 1998; 53: S1-S8.

39) International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: *International Agency for Research on Cancer* (2004).

40) U.S. Department of Health and Human Services. HYPERLINK "http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/" How Tobacco Smoke Causes Disease: A Report of the Surgeon General(2010).

41) Reynolds P, Fontham ET. Passive smoking and lung cancer. *Ann Med*. 1995. Dec; 27 (6): 633-40.

42) Vital Signs: Nonsmokers' Exposure to Secondhand Smoke United States, 1999-2008. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5935a4.htm>

43) Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38):6392-403.



- 44) National Academy of Sciences. HYPERLINK "http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=5499&page=R11" Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI. *National Academy Press*, Washington, DC (1999).
- 45) <http://www.epa.gov/radon/index.html>.
- 46) Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest*. 2004 May;125(5 Suppl):86S-9S.
- 47) Sugimura H, Tao H, Suzuki M, Mori H, Tsuboi M, Matsuura S, Goto M, Shinmura K, Ozawa T, Tanioka F, Sato N, Matsushima Y, Kageyama S, Funai K, Chou PH, Matsuda T. Genetic susceptibility to lung cancer. *Front Biosci*. 2011 Jun 1; 3: 1463-77.
- 48) Liu J, Lee W et Al. Genome and transcriptome sequencing of lung cancers reveal diverse mutational and splicing events. *Genome Res*. 2012 Dec; 22 (12): 2315-27.
- 49) National Academy of Sciences. HYPERLINK "http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11340" Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. *National Academy Press*, Washington, DC (2006).
- 50) <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002043-pdf.pdf>
- 51) Toloza ME. Previous tumour as a predictor of risk of developing lung cancer. *Thorax*. 2007 May; 62 (5): 373-374.
- 52) Mannino D. COPD and lung cancer have come a long way ...baby. *Am J Respir Crit Care Med* July 15, 2007 vol. 176 no. 2 108-109.
- 53) Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM, Du Bois RM, Ladas G. Pulmonary fibrosis and lung cancer: Risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1321-1327.
- 54) Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106: 512-518.
- 55) <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates>.
- 56) Manser R, Wright G, Hart D, et al.: Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD004699, 2005.
- 57) Lynn A, Ries G. Influence of extent of disease, histology, and demographic factors on lung cancer survival in the SEER population-based data. *Semin Surg Oncol* 1994;10:21-30.
- 58) Molina JR, Yang P, Cassivi SD. Non small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008 May;83(5):584-94.
- 59) Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et Al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non small cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 379-386.



- 60) Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et Al. Reduced mortality lung cancer with low dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011; 365: 395-409.
- 61) Crestanello JA, Allen MS, Jett JR. Thoracic surgical operations in patients enrolled in a computed tomographic screening trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128: 254-259.
- 62) Sone S, Nakayama T, Honda T, et Al. Long term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer.* 2007; 58: 329-341.
- 63) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.
- 64) Townsend CO, Clark MM, Jett JR. et Al. Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening. *Cancer.* 2005; 103: 2154-2162.
- 65) Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J, et Al. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax.* 2009; 64: 388-392.
- 66) van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, et Al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer.* 2010; 102: 27-34.
- 67) van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, et Al. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J.* 2011;38:154-161.
- 68) Bunge EM, van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, et Al. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. *Lung Cancer.* 2008; 62: 385-390.
- 69) Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, et Al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 197: 1165-1169.
- 70) Silverman JD, Paul NS, Siewerdsen JH. Investigation of lung nodule detectability in low-dose 320-slice computed tomography. *Med Phys.* 2009 May; 36(5): 1700-10.
- 71) Mascalchi M, Belli G, Zappa M, et Al. Risk benefits analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187: 421-429.
- 72) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999 Jul 10; 354 (9173): 99-105.
- 73) Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010 Apr 20; 152 (8): 505-12, W176-80.
- 74) Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, Heindel W. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology.* 2002 Mar; 222 (3): 773-81.



- 75) Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, Ascher S, Bailey W, Brewer B, Church T, Engelhard D, Ford M, Fouad M, Freedman M, Gelmann E, Gierada D, Hocking W, Inampudi S, Irons B, Johnson CC, Jones A, Kucera G, Kvale P, Lappe K, Manor W, Moore A, Nath H, Neff S, Oken M, Plunkett M, Price H, Reding D, Riley T, Schwartz M, Spizarny D, Yoffie R, Zylak C; LUNG SCREENING STUDY RESEARCH GROUP. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer*. 2005 Jan;47 (1): 9-15.
- 76) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology*. 1996 Dec; 201 (3): 798-802.
- 77) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, Sykes AM, Aughenbaugh GL, Bungum AO, Allen KL. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005 Apr;235 (1): 259-65. Epub 2005 Feb 4.
- 78) Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med*. 2011 Aug 2; 155 (3): 137-44.
- 79) Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Miettinen OS. Computed tomography screening for lung cancer: prospects of surviving competing causes of death. *Clin Lung Cancer*. 2006 Mar;7 (5): 323-5.
- 80) Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007 Mar 7; 297(9): 953-61.
- 81) Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med*. 2001 Jul 19; 345 (3): 181-8.
- 82) Silvestri GA, Handy J, Lackland D, Corley E, Reed CE. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest*. 1998 Sep; 114 (3): 675-80.
- 83) Stéphan F, Boucheseiche S, Hollande J, Flahault A, Cheffi A, Bazelly B, Bonnet F. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest*. 2000 Nov; 118 (5): 1263-70.
- 84) Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Kubo K, Hanamura K, Asakura K. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998 Apr 25; 351 (9111): 1242-5.
- 85) Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H, Armato SG 3rd, Doi K. Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathologic, and imaging findings. *Radiology*. 2002 Dec; 225 (3): 673-83.
- 86) Armato SG 3rd, Li F, Giger ML, MacMahon H, Sone S, Doi K. Lung cancer: performance of automated lung nodule detection applied to cancers missed in a CT screening program. *Radiology*. 2002 Dec; 225 (3): 685-92.



87) Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, Park BJ, Rusch VW, Travis WD. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol.* 2011 May; 24 (5): 653-64.

88) Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol.* 2011 Sep; 6 (9): 1496-504.

89) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011 Feb; 6 (2): 244-85.

90) Muzaffer E, Serdar D, Okan G, Cetin C, Mehemet NS, Meltem C, Yuksel B. The predictive value of vessel-based calcium score in the detection of coronary stenosis. *Current Medical Imaging Reviews.* Volume 8, Number 2, May 2012 , pp. 151-154 (4).

91) Almoudi M, Sun Z. Coronary artery calcium score: Re-evaluation of its predictive value for coronary artery disease. *World J Cardiol.* 2012 October 26; 4 (10): 284–287.

92) Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 1; 52(1): 17-23.

93) Raggi P, Coil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J.* 2001 Mar; 141 (3): 375-82.

94) Lakoski S, Greenland P, Wong N, Schreiner P, Herrington M, Kronmal R, Liu K, Blumenthal R. Coronary Artery Calcium Scores and Risk for Cardiovascular Events in Women Classified as “Low Risk” Based on Framingham Risk Score: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2007; 167 (22): 2437-2442.

95) Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs DR Jr, Shahar E, Detrano R, Folsom AR; MESA Study Investigators. Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2006 Sep 5; 48(5):1018-26.

96) Vliedgenhart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijck W, van Rooij FJ, Witteman JC. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation.* 2005 Jul 26; 112 (4): 572-7.

97) Detrano R, Guerci A, Carr JJ, Bild D, Burke G, Folsom A, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke D, O’Leary D, Tracy R, Watson K, Wong N, Kronmal R. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1336-45.



98) Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Brüning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb; 37 (2): 451-7.

99) Bellasi A, Lacey C, Taylor AJ, Raggi P, Wilson PW, Budoff MJ, Vaccarino V, Shaw LJ. Comparison of prognostic usefulness of coronary artery calcium in men versus women (results from a meta- and pooled analysis estimating all-cause mortality and coronary heart disease death or myocardial infarction). *Am J Cardiol*. 2007 Aug 1; 100 (3): 409-14.

100) Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, Rybicki FJ, Hachamovitch R, Kwong RY, Di Carli MF. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation*. 2008 Apr 1; 117 (13): 1693-700.