

УДК 616-002.592-616-073.75

МЕЛКООЧАГОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ В ЛЕГКИХ: ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Ф. Гренье (перевод: Д. Ф. Вардикова)

Университет Пьера и Марии Кюри, Больница Пити́е-Сальпетриер, Париж, Франция

THE SMALL PULMONARY NODULE: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Philippe A. Grenier

Pierre and Marie Curie University Pitié-Salpêtrière Hospital Paris, France

© Ф. Гренье, 2015 г.

Введение. Случайно найденное мелкоочаговое образование на рентгенограммах грудной клетки или на компьютерных томограммах (КТ) становится все более и более частым событием. В случае обнаружения очага на рентгенограмме грудной клетки следующим этапом в срочном порядке выполняется КТ, чтобы подтвердить наличие этого очага и попытаться охарактеризовать его. Причиной такого узелка может быть небольшой бронхогенный рак, что требует срочного удаления. Необходимо отметить, что инвазивных процедур следует избегать в случае доброкачественного поражения, так же как чрезмерного облучения пациента посредством бесконечных динамических КТ-исследований. И поэтому тактика ведения при обнаружении мелкого очагового образования должна быть ориентирована на быструю идентификацию злокачественного образования, избегая при этом ненужной биопсии и/или хирургической резекции.

Наше понимание морфологических особенностей и возникновения как доброкачественных мелких образований легких, так и небольших опухолей легких улучшилось в результате проспективных и рандомизированных исследований с применением ежегодной низкодозной КТ органов грудной клетки для раннего скрининга рака легких людей, находящихся в группе риска (в основном курильщики старше 50 лет). Результаты этих исследований легли в основу международных междисциплинарных рекомендаций в отношении тактики ведения неопределенных (непонятных) мелкоочаговых образований легких, которые сокращают число динамических КТ-исследований, но в то же время не исключают прогрессирование рака легких. Показано, что, например, плотный узелок с гладкими контурами, который имеет овальную, волнистую или треугольную форму, находящийся в контакте с плеврой, размерами от 2,8 до 10,6 мм (в среднем 4,4 мм), не является злокачественным и представляет собой внутрилегочный лимфатический узел, даже если он увеличивается в размере после повторных исследований,

а иногда и увеличивается вдвое за время до 400 дней. И наоборот, в настоящее время полностью признается, что низкой плотности очаг по типу матового стекла (5–20 мм в диаметре) может оставаться полностью неизменным в течение нескольких месяцев или лет, хотя может представлять собой неинвазивную или миниинвазивную аденокарциному.

Цель данной презентации — обобщить существующие знания о первичной аденокарциноме легких и оценить роль визуализации для ее выявления и определения, а затем пересмотреть тактику ведения мелкоочаговых образований в легких.

Определение и этиология легочных узлов. Легочный узел представляет собой уплотнение или изменение прозрачности легкого, круглой или овальной формы, размер которого менее 3 см в диаметре. Легочный узел считается малым, если его наибольший диаметр составляет 10 мм или меньше. Сегодня классификация легочных узлов расширена включением локальных зон уплотнения легочной ткани по типу матового стекла и мелких уплотнений легочной ткани размером до нескольких миллиметров, обнаруженных случайно при КТ. Линейные и тяжистые уплотнения, где вероятность злокачественности практически отсутствует, исключены.

Классический пример единичного легочного очага является слишком редким в наши дни, так как у пациентов, проходящих КТ, часто обнаруживается более одного узла. Для конкретного пациента каждый обнаруженный легочный узел должен быть оценен отдельно. При наличии более шести узлов в легких, по данным КТ грудной клетки, вероятность гранулематозного поражения или метастазов значительно возрастает. В этом случае тактика ведения полностью отличается и выходит за рамки данной презентации.

Этиология легочных узлов разнообразна, включает опухоли, инфекционные и воспалительные заболевания, а также сосудистые и врожденные причины. Наиболее распространены злокачествен-

ные поражения легких, метастазы и первичные карциномы. Все гистологические типы рака легких могут проявляться в виде легочных очагов, но чаще это аденокарциномы. Большинство мелких узлов доброкачественные, из них 80% являются гранулемами или внутрилегочными лимфатическими узлами, 10% гамартомами и 10% другими редкими доброкачественными новообразованиями.

Новая гистологическая классификация аденокарцином легких. Аденокарциномы легких в настоящее время составляют от 40 до 50% от первичных злокачественных новообразований легких. Это группа разнородных опухолей со многими подтипами, которые имеют совершенно разный прогноз. Классификацию аденокарциномы полностью пересмотрели в 2011 году, чтобы упростить и адаптировать ее к достижениям молекулярной биологии. Новая классификация рекомендует не употреблять термин «бронхиолоальвеолярный рак», который считается слишком неточным и может быть использован в случаях, которые сейчас достаточно четко определены.

Преинвазивные (минимально-инвазивные) формы аденокарциномы имеют почти 100% 5-летнюю выживаемость после резекции. Они пересмотрены с учетом их размера и уровня клеточной атипии и включают:

- атипичную аденоматозную гиперплазию (ААГ): распространение атипичных пневмоцитов по альвеолярным стенкам не превышает 5 мм в диаметре. Считается предшественником аденокарциномы легкого;

- аденокарциному *in situ*: поражение до 3 см в диаметре, состоит исключительно из стелющегося подтипа, который определяется сохранением альвеолярной структуры. 5-летняя выживаемость составляет 100%;

- минимально-инвазивную аденокарциному: поражение до 3 см в диаметре, состоит преимущественно из стелющегося подтипа, с инвазивным компонентом размером менее 5 мм, без некроза или плеврального выпота, сосудистой или лимфатической инвазии. При этом типе прогноз очень хороший, с почти 100% 5-летней выживаемостью после резекции.

Инвазивные аденокарциномы:

- стелющаяся аденокарцинома (ранее немучинозный бронхиолоальвеолярный рак): поражение с инвазивным компонентом, площадью более 5 мм в диаметре;

- ацинарная аденокарцинома;
- папиллярная аденокарцинома;
- микропапиллярная аденокарцинома;
- солидная аденокарцинома;
- инвазивная муцинозная аденокарцинома (ранее муцинозный бронхиолоальвеолярный рак);
- коллоидная (муцинозная) аденокарцинома;
- высокодифференцированная фетальная аденокарцинома;

- кишечная аденокарцинома.

В настоящее время каждая аденокарцинома должна быть классифицирована в соответствии с преобладающей структурой подтипа или компонента (стелющаяся, ацинарная, папиллярная, папиллярная или солидная). Преимущественно стелющиеся аденокарциномы менее агрессивны и имеют лучший прогноз, чем другие подтипы.

Характеристика узла по данным КТ. Узлы по данным КТ разделили на три основные категории в зависимости от их плотности: плотные, неплотные, и частично плотные (смешанные) очаги.

Плотные узлы встречаются чаще и являются предметом описания в протоколе КТ. Эти очаги мягкой тканевой плотности скрываются за контурами сосудов, рядом с которыми они тесно расположены. Узлы могут быть доброкачественными и злокачественными.

Критерии доброкачественности узлов включают:

- жировые включения (от -40 до -120 НУ) в узле характерны для гамартохондромы, измерения должны проводиться тщательно, с низким стандартным отклонением плотностных характеристик;

- полностью кальцинированный узел или очаг с центральной кальцификацией наводит на мысль о постинфекционной гранулеме. Центральная кальцификация должна быть подтверждена на двух ортогональных реконструкциях;

- полигональный узел размером до 10 мм, расположенный менее чем в 10 мм от плевры или связанный с перегородкой ниже яремной вырезки, наводит на мысль о внутрилегочном лимфатическом узле.

Критерии злокачественности узла включают:

- неровные или спикюлоподобные бугристые контуры,

- наличие симптома воздушной бронхограммы или псевдополости внутри узла, рассматриваются как находки с высоким риском злокачественности, даже если такие находки наблюдаются в случае фокальной организующейся пневмонии;

- эксцентричные или дисперсные кальцификации в структуре узла, в сочетании с диаметром очага более 10 мм у пациентов с высоким риском малигнизации, также рассматриваются как подозрительные, с высокой степенью злокачественности. Варианты тактики ведения в таких случаях могут быть рассмотрены мультидисциплинарной командой (МДК) во время консилиума.

В большинстве случаев, однако, узлы классифицируются как неопределенные (неясные). Крайне важно учитывать рост узла по данным динамических КТ-наблюдений. Преимуществом является неинвазивность процедуры, но необходимо подчеркнуть наличие волюметрического программного обеспечения и алгоритмов принятия решений.

Неплотные узлы имеют денситометрические характеристики ниже судов, выявляются в качестве изменений по типу матового стекла. Контуры сосудов, находящихся рядом с данными изменениями, не

стусывываются. Необходима особая тактика ведения данных изменений. Во-первых, должны быть исключены воспалительные или инфекционные поражения, это быстро решается противовоспалительной и/или противoinфекционной терапией. Если поражение сохраняется после месяца лечения, приобретая форму постоянного или хронического неплотного узла, то он может быть расценен как опухолевый или неопухолевый. Неопухолевые причины включают очаги десквамативной интерстициальной пневмонии у курильщиков или легочный фиброз. Неопластический процесс включает атипичную аденоматозную гиперплазию, аденокарциномы *in situ* и минимально инвазивные аденокарциномы.

В большинстве случаев эти уплотнения являются небольшими по размеру, менее 5 мм в диаметре. Превышение данного размера делает уплотнение крайне подозрительным для аденокарциномы.

Частично плотные (смешанные) узелки состоят из изменений по типу матового стекла, внутри которых выявляется компонент мягкотканой плотности. Эти смешанные или частично плотные узелки могут быть связаны с инфекционными или воспалительными поражениями, особенно фокальной организующейся пневмонией или эозинофильной пневмонией, и могут разрешиться самостоятельно или после специфического лечения. Если такая зона сохраняется более трех месяцев, она является постоянным или хроническим смешанным узелком, который очень подозрителен на злокачественный. Он, как правило, соответствует минимально инвазивной аденокарциноме. Плотные зоны могут отражать альвеолярный коллапс, очаги фиброза, внутриальвеолярную слизь или очаги инвазивной карциномы.

Измерение объема легочных узлов. Как правило, принято считать, что плотным узлом, который остается стабильным в размере в течение 2 лет, можно пренебречь. И поэтому рекомендуется 2-летнее наблюдение за сомнительными плотными узлами. Рост опухоли может быть многократно оценен повторными КТ в течение этого периода. Однако сравнения диаметра мелких узлов не являются точными, и 5 мм узелок, который в два раза увеличился в объеме, будет увеличен только на 1,3 мм в диаметре. Этот показатель ниже вариабельности результатов у одного исследователя, между 1,3 и 1,7 мм. По этой причине, изменения в диаметре, по крайней мере, в 2 мм считаются значимыми для ручных измерений. Полуавтоматическое измерение объема является более надежным, чем 2D-измерение.

Трехмерный подход в измерении объема, как было показано, является более точным и воспроизводимым, чем измерение одного диаметра, и объем, измеренный в разные моменты времени, может быть использован для оценки роста опухоли путем расчета времени удвоения объема (ВУО) по уравнению: $ВУО = (t \cdot \ln 2) / \ln (V_f / V_i)$, где V_i , T — время между двумя КТ-исследованиями и $\ln$ — логарифм

Napier'a. Пакеты программного обеспечения в настоящее время доступны для автоматического измерения объема очага на двух разных по времени КТ-исследованиях, включая время между двумя КТ для расчета времени удвоения объема. Измерения объема были утверждены для узелков от 5 до 10 мм в диаметре, объем которых составляет примерно от 50 до 500 мм³. Изменение объема по меньшей мере на 25% считается значительным. Текущее пограничное значение при злокачественных по сравнению с доброкачественными узлами во времени удвоения объема в 400 дней обычно рассчитывается из двух КТ, выполняемых с разницей в 3 месяца.

Пакеты программного обеспечения для измерения объема основаны на различных математических алгоритмах (пороговой плотности, анализе формы, комбинированного режима), и очень важно использовать то же программное обеспечение для первоначального и повторных сканирований. Два КТ-скана также должны иметь одни и те же параметры сбора данных (вдох, мАс, кВ, коллимацию) и параметры реконструкции (толщина среза, фильтр). Параметры с перекрытием срезов являются идеальными, особенно для самых маленьких узлов. Рекомендуется стандартный фильтр реконструкции.

Тактика ведения.

Плотные узлы. Плотные узлы наиболее распространены, хотя только от 2 до 7% из них являются злокачественными. Это объясняется большим количеством ложноположительных результатов скрининговых исследований. Объемные методы должны помочь сократить количество последующих исследований и дозовую нагрузку на пациента.

В зависимости от размера узлов выделяют три подхода. Узлы более 10 мм в диаметре очень подозрительны на злокачественность и должны быть обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме с целью хирургического удаления. Узелки до 5 мм в диаметре очень редко являются злокачественными и требуют ежегодного наблюдения, только если они увеличились на 3 мм в диаметре и обнаружены у пациентов с факторами риска (возраст больше 40 лет, курение больше 30 лет, воздействия асбеста, опухоли в анамнезе). Узелки от 5 до 10 мм в диаметре должны наблюдаться в течение 3 месяцев с измерениями объема при DO и D90, для того чтобы рассчитать время удвоения объема. Если время удвоения составляет до 400 дней, что обычно представляет собой увеличение объема более чем на 25%, узел считается образованием с высокой степенью злокачественности и должен быть обсужден МДК. Если нет, рекомендуется КТ-сканирование через 1 год. Если программное обеспечение не доступно или измерение объема не может быть выполнено, например, при тесной связи с сосудистыми структурами или грудной стенкой, диаметр должен быть измерен тщательно, с одновременным отображением двух исследований, масштабированием на исследуемом узле.

Неплотные узлы. Если размер узла менее 5 мм, то вероятность его злокачественности очень низкая и мониторинг не рекомендуется, хотя некоторые рекомендуют повторное КТ раз в год. Если присутствуют множественные мелкие узлы, они, скорее всего, представляют собой атипичную аденоматозную гиперплазию. При этом ежегодно следует выполняться КТ легких на протяжении от 2 до 4 лет. Если узел превысил размер в 5 мм, сканирование проводят через 3 месяца, поскольку не исключена возможность дифференциальной диагностики между переходной формой узла (инфекционного генеза, воспалительного характера) и аденокарциномой *in situ*. Симптом воздушной бронхографии наводит на мысль об аденокарциноме *in situ*. Тем не менее, тактика ведения диктуется, прежде всего, развитием процесса. Узлы, которые выросли в диаметре (>2 мм), или увеличились за счет перифокального уплотнения, или в которых сформировался плотный компонент, должны быть обсуждены на консилиуме МДК, где вероятность хирургического удаления следует рассматривать в зависимости от клинической картины. Долгосрочный мониторинг должен быть предложен для узлов, которые являются стабильными в течение 3 месяцев (однократное ежегодное КТ сканирования легких в течение 3 лет), так как 75% из них являются аденокарциномами *in situ*. Очень быстро нарастающие изменения узлов по типу матового стекла должны предполагать инфекционные, воспалительные изменения или метастазы.

Частично плотные узлы. Частично плотные узлы являются более подозрительными, чем изменения легочной ткани по типу матового стекла в чистом виде, и нуждаются в более агрессивной тактике ведения. Они, как правило, представляют собой минимально инвазивные аденокарциномы стелющиеся аденокарциномы, хотя могут быть представлены и другими подтипами аденокарциномы. Частично плотный узел может быть также доброкачественной, инфекционной или воспалительной природы. Повторное КТ через 3 месяца, возможно после антибиотикотерапии, рекомендуется во всех этих случаях. В случае смешанного узла общий диаметр поражения и диаметр плотного центрального компонента должны быть измерены отдельно, так как размер плотного компонента коррелирует с вероятностью малигнизации. Узел должен быть обсужден на консилиуме МДК для того, чтобы обсудить хирургическое удаление, если узел увеличивается в диаметре (>2 мм) и/или, если плотный компонент увеличивается. Если узел стабилен в течение 3 месяцев и имеет плотный компонент более 5 мм, вероятность инвазивного рака остается значительной, что также должно быть обсуждено на собрании МДК. Порог в 5 мм отражает различие между минимально инвазивной аденокарциномой с очень хорошим прогнозом и инвазивной аденокарциномой, которая имеет более неблагоприятный прогноз. Ежегодные исследова-

ния на протяжении от 3 до 5 лет рекомендуются для узлов, которые стабильны в течение 3 месяцев и имеют плотный компонент диаметром менее 5 мм. Некоторые аденокарциномы могут также временно немного уменьшаться в размере из-за фиброза или ателектаза, хотя эти изменения часто связаны с сопутствующим перифокальным уплотнением.

Когда выполнять ПЭТ-КТ сканирование? Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) играет незначительную роль в оценке узлов и не рассматривается как диагностический инструмент, но имеет большое значение в случае хирургического вмешательства, с целью исключения внелегочных поражений.

По этой причине ПЭТ-КТ обычно применяется для стадирования узла.

ПЭТ не играет роли в мониторинге узлов по типу матового стекла.

ПЭТ-КТ информативна для узелков с плотным компонентом более 10 мм, хотя одного размера недостаточно, чтобы обосновать немедленное хирургическое вмешательство. Следует также помнить, что ложноположительные результаты ПЭТ-КТ встречаются нередко (в случае инфекции или воспалительного процесса).

Когда выполнять биопсию узлов? Любая биопсия узлов в идеале должна быть рассмотрена на собрании МДК, так что решение о биопсии может быть принято с учетом планируемой тактики лечения. Биопсия под контролем КТ является относительно простой методикой, хотя может протекать с осложнениями. Правильно выполняемая биопсия принесет пользу пациенту. В некоторых центрах в первую очередь прибегают к хирургическому удалению с последующим гистологическим исследованием. В других выполняют биопсию, когда это возможно, и рассматривают альтернативные диагнозы, что может помочь хирургу планировать видеоассистированную лобэктомию. Важно также помнить, что отсутствие злокачественных клеток при биопсии никогда не гарантирует, что опухоль является доброкачественной. При показаниях к выполнению биопсии, должны быть соблюдены несколько простых правил. Нет смысла в проведении биопсии при изменениях легочной ткани по типу матового стекла, так как эти изменения, как правило, представляют собой стелющийся компонент. В качестве мишени должна быть выбрана плотная часть смешанного узла. Для узлов большой тканевой плотности важно нацелиться на контрастированную или гиперметаболическую ПЭТ-область.

Выбор метода лечения в зависимости от типа узлов. Различные варианты лечения решаются совместно на собрании МДК. Клинические ситуации сильно различаются, и определиться с тактикой лечения трудно. Таким образом, каждый случай должен рассматриваться индивидуально, в зависимости от патологии, возраста, общего состояния пациента, а также методов и навыков, доступных в каждом центре.

При подтвержденной злокачественной опухоли до сих пор выполняют лобэктомию и лимфаденэктомию. Щадящая хирургия рекомендуется при изменении легочной ткани по типу матового стекла, в идеале под контролем видео-торакоскопии, которая приводит к меньшим повреждениям по сравнению с обычной торакотомией. Может быть выполнена атипичная («клиновидная») резекция, сегментэктомия или субсегментарная резекция. Кюретаж лимфатических узлов рекомендуется, особенно если

узел имеет стойкий инвазивный компонент. Хирург должен быть способен идентифицировать узел при пальпации, что может быть более или менее сложно в зависимости от его размера, плотности и расположения, центрально или в периферических отделах. Перед вмешательством целесообразно окрашивание метиленовым синим, в частности, для самых маленьких и центральных поражений. В случае нескольких узлов выбор хирургической процедуры может быть сложным.

Поступила в редакцию: 20.05.2014 г.

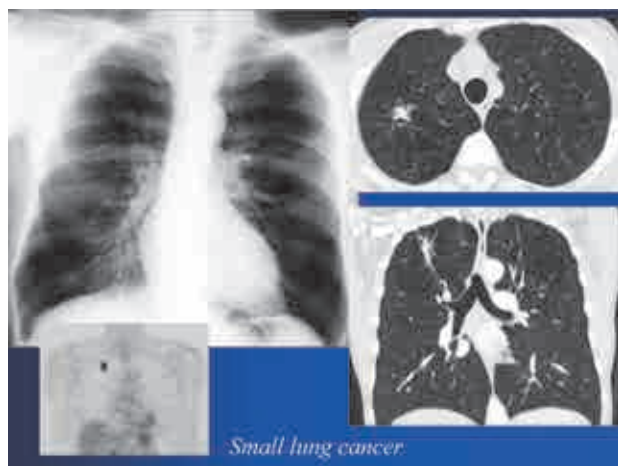
Контакт: Ф. Греньё, 4 Place Jussieu, 75005 Paris, Франция

Перевод: Д. Ф. Вардинов

Научный консультант: О. В. Лукина

The management of a pulmonary nodule must be adapted to allow rapid identification of subjects with a malignant tumor who would benefit from potentially curative surgical treatment, while avoiding needle biopsy and/or surgical resection associated with potential morbidity in those with a benign lesion

Similarly it is necessary to avoid excessive patient irradiation through an infinite number of follow-up CT examinations



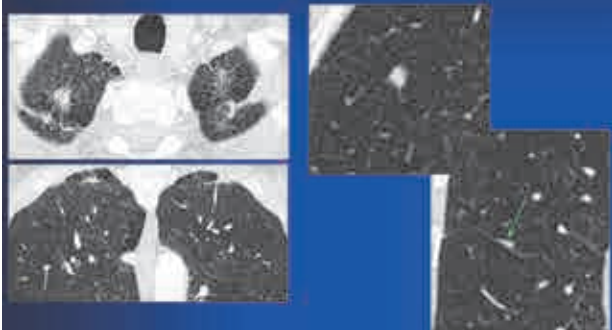
Pulmonary Nodule: Radiologic Definition

Focal pulmonary lesion or opacity, round or oval in shape, ($< 3\text{cm}$ // small pulmonary nodule $\leq 10\text{ mm}$)

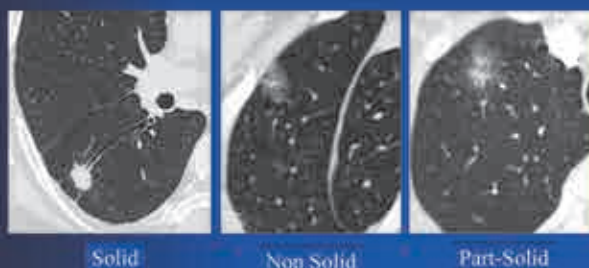


Pulmonary Nodule: Radiologic Definition

Linear and band-like opacities are excluded



Classification of Pulmonary Nodules According to their Density



Pulmonary Nodule: Probability of Malignancy

- 1- Cancer history
- 2- Age of patient: lung cancer is exceptional before 35 y.o.
- 3- Cigarette-smoking history: relative risk 10 times higher among smokers (15-35 times in those with very high tobacco consumption). Lower risk in women.
Other factors: asbestos, uranium, radon
- 4- Nodule size: probability of malignancy increases with nodule size
- 5- CT characteristics of the nodule: higher malignancy probability in case of non solid (NS) or part-solid (PS) nodules

Pulmonary Nodule: Probability of Malignancy

Percentage of Malignant Lesions among Pulmonary Nodules

- Solid Nodules: 7-30%
- Non Solid Nodules: 18-58%
- Part-Solid Nodules: 48-88%

Henschke AJR: 2002; 170: 1053

Li Radiology 2004; 231: 793

Yoon Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 53: 22

Kim Radiology: 2007; 243: 267

Pulmonary Nodule: Probability of Malignancy

Nodule Size

(mean between the largest et the smallest diameters of the most representative nodule cross-sectional area)

Most of the nodules < 5mm are benign

The majority of nodules > 10mm in patients with high risk of malignancy are malignant

The larger the nodule dimensions the higher the probability of nodule malignancy is

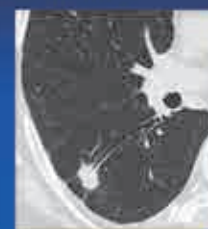
Solid Pulmonary Nodule: Etiology

Malignant Tumors:

- Primary lung cancers
- Pulmonary metastases
- Lymphomas
- Carcinoid tumors

Benign Lesions:

- Granulomas
- Intrapulmonary lymph nodes
- Hamartochondromas : 10 %
- Other causes : 10 %



Rare Benign Causes of Solid Pulmonary Nodule

Tumoral:

- Fibroma, chondroma, leiomyoma, lipoma

Inflammatory/ Infectious

- Focal organizing pneumonia
- Plasma-cell granuloma
- Round atelectasis
- Pneumatocele
- Necrobiotic nodule (Rheumatoid arthritis)
- Granulomatosis with polyangiitis

Vascular:

- Arteriovenous pulmonary malformation
- Pulmonary arterial aneurysm
- Pulmonary varices
- Pulmonary infarct

Congenital

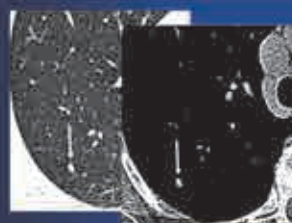
- Sequestration
- Bronchogenic cyst

Others:

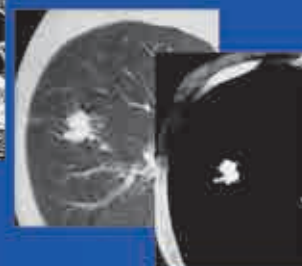
- Bronchocele,
- Mucoid impaction

Criteria of Benign Disease

Diffuse and intense calcification

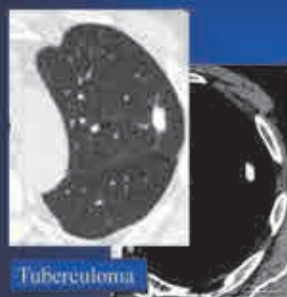


Granulomas

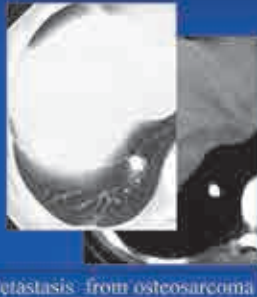


Criteria of Benign Disease

Diffuse and intense calcification



Tuberculoma



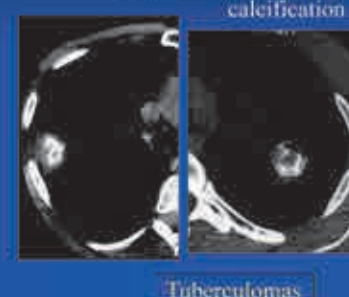
Metastasis: from osteosarcoma

Criteria of Benign Disease

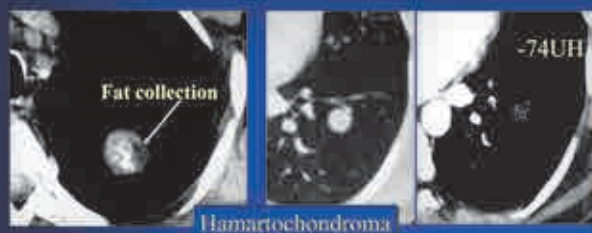
Central (target) calcification



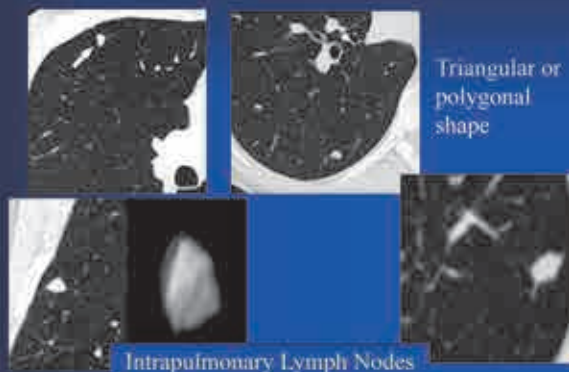
Concentric and lamellar calcification



Tuberculomas

*Criteria of Benign Disease**Fat collection within the nodule*

Criteria for CT diagnosis of hamartochondroma (present in 60%)
Spheric shape, smooth margins, < 25mm in size, and fat collection

Criteria of Benign Disease*Intrapulmonary Lymph Nodes*

Located in the lung periphery (subpleural or less than 10mm from the pleura or connected to a septum)

Located in the lower lung zones (beneath the carina)

Smooth well-defined margins

Homogeneous tissue attenuation

Oval, triangular, or polygonal shape

< 12mm in diameter

Ostrowski, J Comput Assist Tomogr 2002;26:553

Pulmonary Perifissural Nodules

Solid nodules located in contact with a fissure and having

- smooth outlines,
 - an oval, lentiform, triangular or quadrangular shape,
 - and measuring 2.8-10.6 mm in size (mean 4.4)
- are invariably not malignant

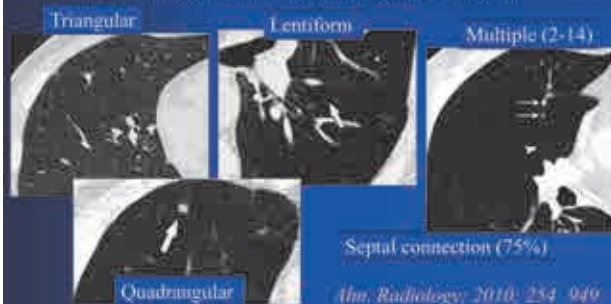
They represent intrapulmonary lymph nodes

Ann. Radiology; 2010; 254: 949
De Hoop. Radiology; 2012; 265: 611

Pulmonary Perifissural Nodules

146 smokers with high risk of lung cancer

234/837 (28%) uncalcified nodules are perifissural



Ann. Radiology; 2010; 254: 949

*Pulmonary Perifissural Nodules*

Rapid growth is not a predictor of malignancy

4026 nodules (1729 smokers)

794 (20%) perifissural nodules

Diameter: 4.4 mm (2.8-10.6)

Volume 43 mm³ (13-405)

123/794 (16 %) increased in size on follow-up CT scans

66/794 (8 %) showed a doubling time < 400 days but none of them was malignant after 5 years of surveillance

de Hoop. Radiology; 2012;265: 611

*Solid Nodules: Characterization at CT**Criteria of Benign Disease*

➤ Entirely calcified nodule or central calcification suggestive of granuloma

➤ Fat collection (- 40 to -120 HU) within the nodule suggestive of a hamartochondroma

➤ Polygonal shape of a nodule <10mm, located less than 10mm from the pleura or connected to a septum and beneath the carina (intrapulmonary lymph node)

➤ Perifissural pulmonary nodules with smooth outlines and oval, lentiform or triangular shape

Criteria of Benign Disease

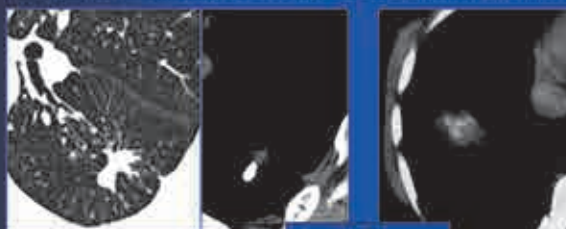
Double vascular connection



Pulmonary Arteriovenous Malformation

*Criteria of Malignant Disease**Malignant Calcifications*

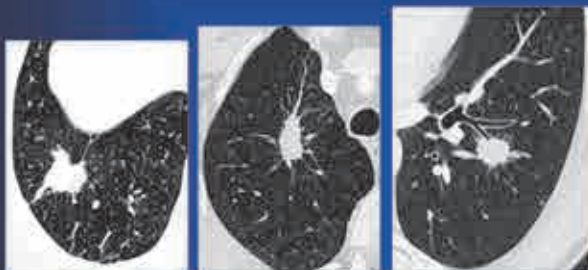
Eccentric or dispersed calcification is highly suggestive of a malignant lesion and may be seen in up to 6% of pulmonary cancers



Lung Cancers

Criteria of Malignant Disease

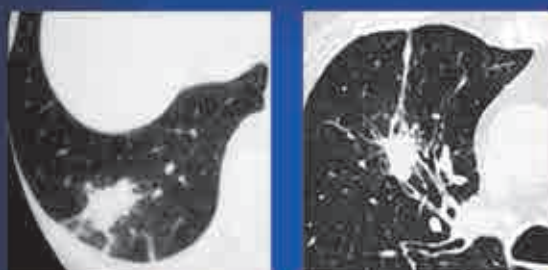
Irregular and spiculated margins



Lung Cancers

Limitations of Malignancy Criteria

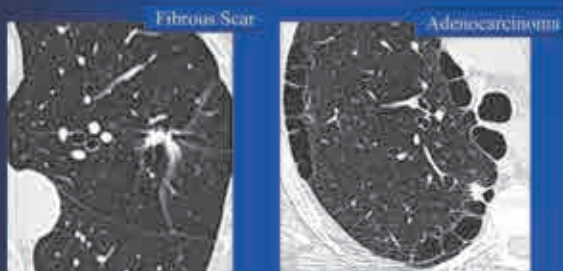
Irregular and spiculated margins



Focal Organizing Pneumonia

Limitations of Malignancy Criteria

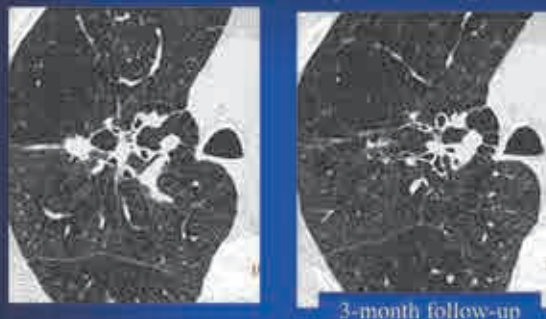
In case of emphysema the spiculated contours of a nodule do not have any predictive value of malignancy



Matsunaka. Radiology, 2005; 233:766

Limitations of Malignancy Criteria

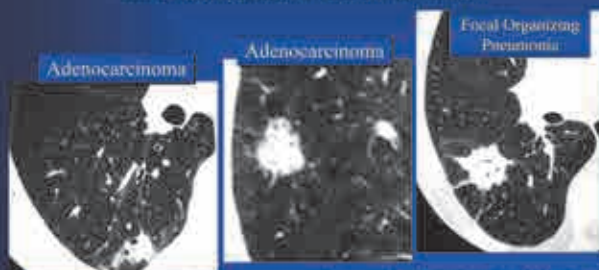
COPD Patient / Nodule with spiculated margins



3-month follow-up

Criteria of Malignant Disease

Air Bronchogram or pseudo-cavitation

Zwifrenich. Radiology 1991;129:469
Kurivama. AJR 1991;156:921
Kui. J Comput Assist Tomogr 1996;20:983

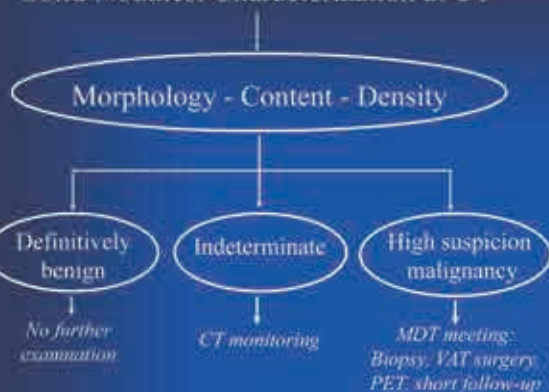
Solid Nodules: Characterization at CT

Criteria of Malignant Disease

- Irregular or spiculated nodular contours
- Air bronchogram or pseudocavitation within the nodule
- Eccentric or dispersed calcifications within the nodule
- Nodule size >10mm in patients with high risk of malignancy

Management options discussed at the multidisciplinary team (MDT) meeting

Solid Nodules: Characterization at CT



Solid Nodules: Characterization at CT

Indeterminate nodule

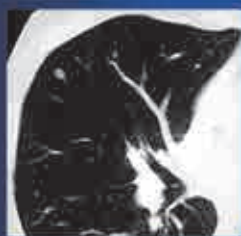
Size and prior probability of malignancy need to be considered, often adding the progression factor with CT scan monitoring

Follow-up a nodule over time has the advantage of being non-invasive but the management necessitates decision making algorithms and if possible volumetry software

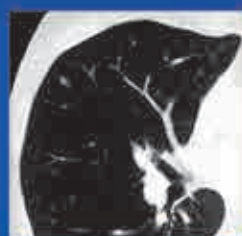
Solid Nodules: Growth Assessment

Diameter vs volume

$$V = \frac{4}{3} \pi r^3 \text{ (r is the radius of the sphere)}$$



Initial



6-month follow-up

Solid Nodules: Growth Assessment

2D measurement

Repeatability coefficient (mm)

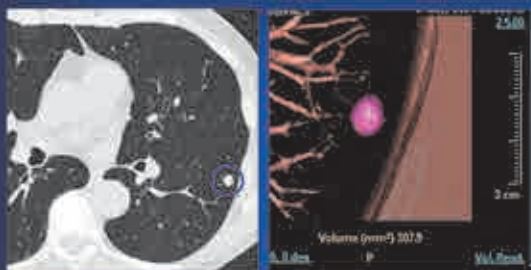
- 1.70 (Observer 1)
- 1.32 (Observer 2)
- 1.51 (Observer 3)

95% limits of agreement for the difference among readers were -1.73 and 1.73

The increase in diameter of a 5mm nodule when it doubles in volume is 1.25mm

Revist. Radiologica; 2004; 231-433

Solid Nodules: 3D Assessment

Very good reproducibility of volume measurements

Maximum software measurement error: 6.38%

Revist. Radiologica; 2004; 231-439
Radio. Eur J Radiol; 2007; 64: 283

Solid Nodules: 3D Assessment

*Acquisition and reconstruction parameters on volume measurement of lung nodule at MDCT***Impact**

Slice thickness
Kvp - mAs
Reconstruction filter
Lung volume

No impact

Field of view
Reconstruction interval

Interscan Variability: 8-15% (+/-25.6%)

Revist. Radiologica; 2008; 247-400
Proceedings ACR; 2006/186-189

Solid Nodules: Growth Assessment

Volume Doubling time (VDT)

$$VDT = (t \cdot \ln 2) / \ln (VF/Vi)$$

V_i : initial volume of the nodule t : time interval between observation
 V_f : final volume of the nodule $\ln$: neperian logarithm

DT of most malignant solid nodules is between 30 and 400 days
Radiological stability over a period greater than two years implies VDT of at least 730 days, which is generally considered to be a reliable indicator of a benign lesion

The time between two CT scans performed at 3-month interval allows to avoid the classical two-year follow-up

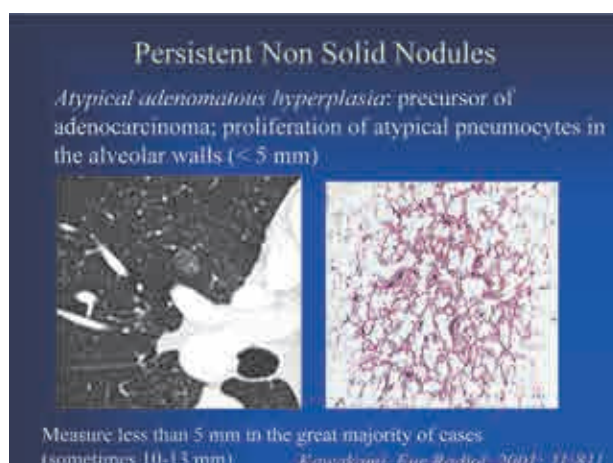
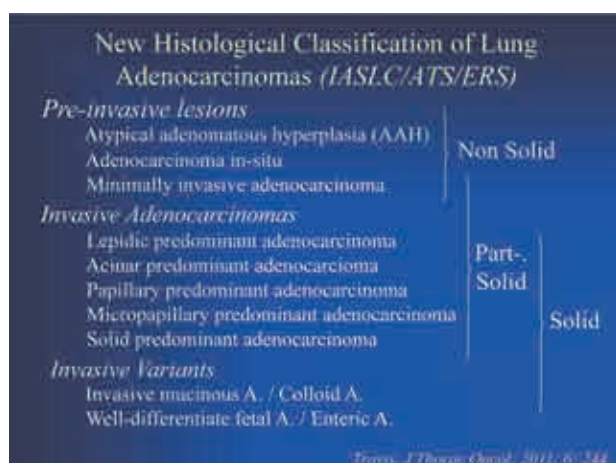
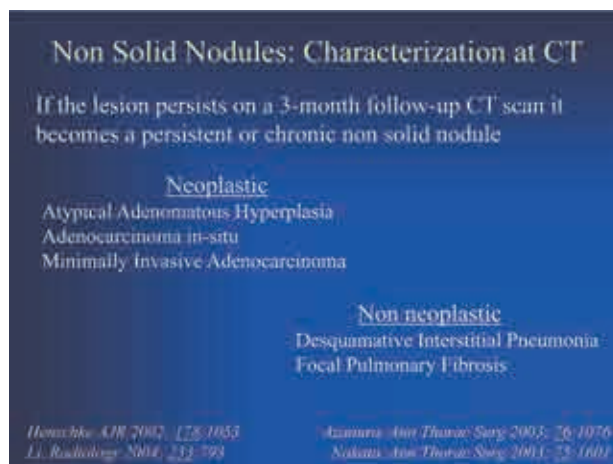
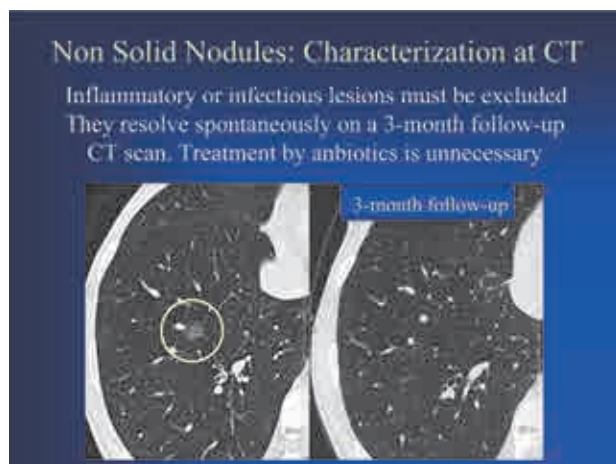
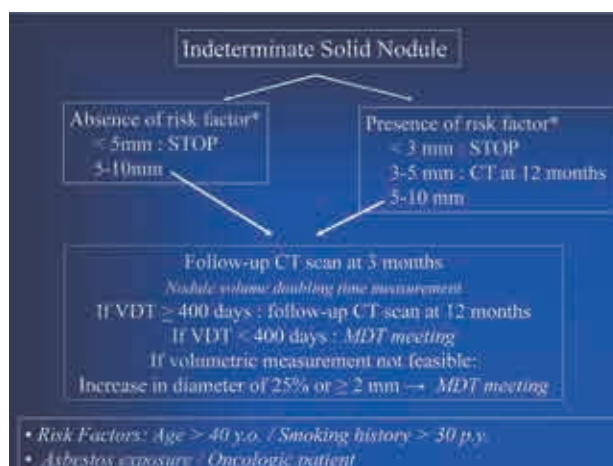
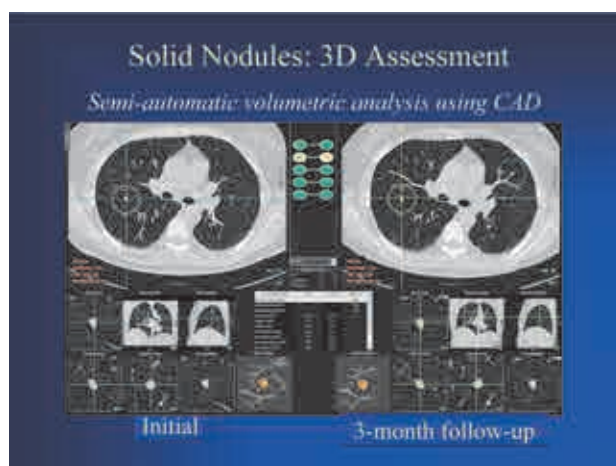
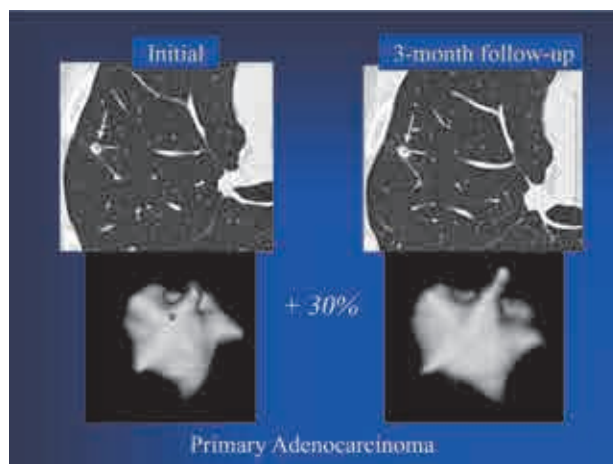
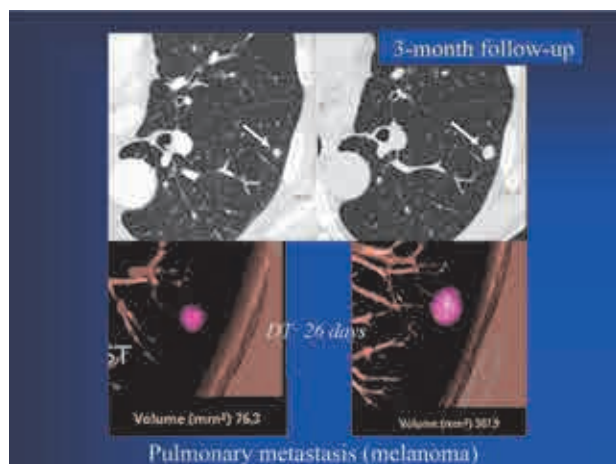
Eur J Cardiovasc. N Eng J Med; 2009; 361: 2222

Solid Nodules: Growth Assessment

Recommendations for measuring nodule VDT

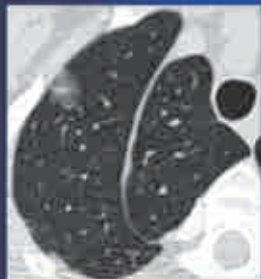
- To use the same CT equipment and the same software
- To keep the same acquisition and reconstruction parameters (Kvp, mAs, collimation, inspiration depth, slice thickness and reconstruction algorithm)
- For small nodules reconstruction of overlapped 1mm-thick slices using a standard (soft tissue) algorithm is highly recommended

Perrin. AJR; 2007; 188-306
Honda. Eur J Radiol; 2007; 62: 106
Gavrilasch. Radiology; 2009; 231: 26



Persistent Non Solid Nodules

Adenocarcinoma in-situ: proliferation of type II pneumocytes, with lepidic growth and preservation of alveolar architecture (< 3 cm)



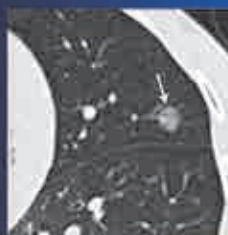
Non Solid Nodules: Characterization at CT

Round Shape
Well-defined margins
Air bubbles

Suggestive of neoplastic lesion

LL Radiology 2004; 233: 793

Nambu: Clin Radiol 2003; 60: 1006



Adenocarcinoma in-situ



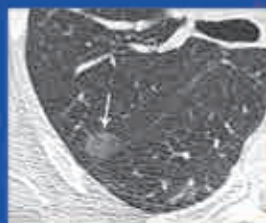
Minimally invasive adenocarcinoma

Non Solid Nodules: Characterization at CT

Polygonal shape
Ill-defined margins
Concave margins

Suggestive of non neoplastic lesion

Focal area of desquamative interstitial pneumonia



Nambu: Clin Radiol 2003; 60: 1006

Non Solid Nodules: Characterization at CT

Benign vs Malignant

Absence of discriminant CT findings between benign and malignant lesions among shape, margins or linear pleural connections

Polygonal shape, nodular lobulation, or presence of irregular or spiculated margins were present in both types of lesions

Kim: Radiology 2007; 245: 267

Pre-invasive vs Invasive adenocarcinoma

A nodule diameter <10mm is the most discriminant CT finding between pre-invasive lesion and invasive adenocarcinoma

Lee: Radiology 2013; 268: 265

Nodule Volume Doubling Time (VDT)

Solid Nodule: 189 days

Part-Solid Nodules: 457 days

Non Solid Nodules: 813 days

Hasegawa: Br J Radiol 2009; 32: 1232

Pre-invasive lesions

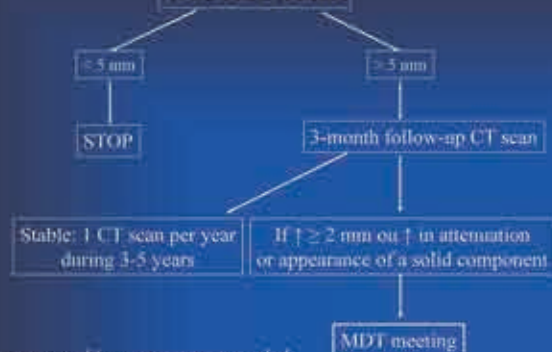
Atypical Adenomatous Hyperplasia: 988 days

Adenocarcinoma in situ: 567 days

Minimally Invasive Adenocarcinoma: 384 days

Takahama: AJR 2003; 180: 817

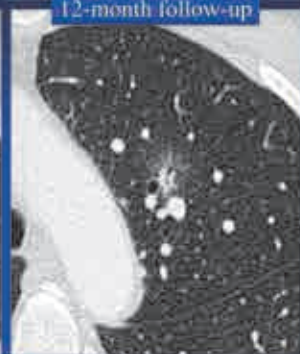
Non Solid Nodule



Percutaneous biopsy not recommended
PET not indicated

Persistent on 3-month follow-up

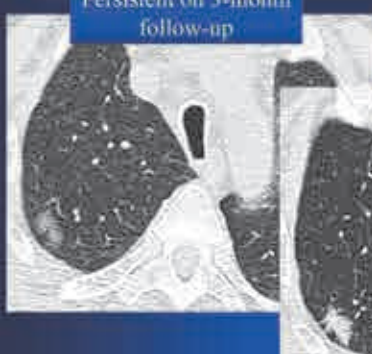
12-month follow-up



Minimally Invasive Adenocarcinoma

Persistent on 3-month follow-up

12-month follow-up



Invasive Adenocarcinoma

Part-Solid Nodules: Characterization at CT

They may be due to infectious or inflammatory lesions, in particular focal organizing pneumonia or eosinophilic pneumonia which resolve spontaneously or with specific treatment



Henschke, AJR 2002; 173:1053
Wang, Br J Radiol 2009; 72:930

Part-Solid Nodules: Characterization at CT

Features predictive of reversibility of part-solid nodules

Young age,
Detection of nodule on a follow-up CT scan,
Blood eosinophilia,
Multiple lesions,
Large solid component,
Ill-defined margins

Lee, Radiology 2010; 235:242

Part-Solid Nodules: Characterization at CT

If it persists after treatment on a 3-month follow-up CT scan, it becomes highly suspicious of malignancy



Female 60 y.o.



02/2014

05/2014

Isom, Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 53:22

New Histological Classification of Lung Adenocarcinomas (IASLC/ATS/ERS)

Pre-invasive lesions

Atypical adenomatous hyperplasia (AAH)
Adenocarcinoma in-situ
Minimally invasive adenocarcinoma

Invasive Adenocarcinomas

Lepidic predominant adenocarcinoma
Acinar predominant adenocarcinoma
Papillary predominant adenocarcinoma
Micropapillary predominant adenocarcinoma
Solid predominant adenocarcinoma

Invasive Variants

Invasive mucinous A. / Colloid A.
Well-differentiated fetal A. / Enteric A.

Non Solid

Part-Solid

Solid

Travis, J Thorac Oncol 2011; 6:244

New Histological Classification of Lung Adenocarcinomas (IASLC/ATS/ERS)

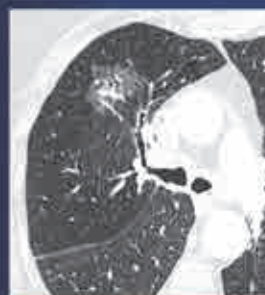
Minimally invasive adenocarcinoma: invasive component < 5 mm, without necrosis, pleural, vascular or lymphatic invasion (< 3 cm)

Lepidic predominant invasive adenocarcinoma: invasive component > 5 mm

The 5mm cut-off histologically reflects the distinction between a minimally invasive adenocarcinoma of very good prognosis and an invasive adenocarcinoma which carries a significantly poorer prognosis

Travis, J Thorac Oncol 2011; 6:244

Part-Solid Nodules: Characterization at CT



The percentage of ground glass within the nodule correlates to the lepidic component of the lesion

Solid component may reflect:

- alveolar collapse
- foci of fibrosis
- intraalveolar mucos
- foci of invasive carcinoma

Lepidic Predominant Adenocarcinoma

Part-Solid Nodules: Characterization at CT

Invasive adenocarcinomas vs pre-invasive lesions (N=272)

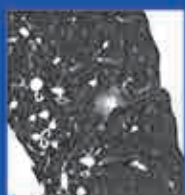
Nodule size, solid component size, solid proportion, appearance of nodule margins and pleural retraction are discriminant findings ($P < 0.05$)

After multivariate analysis

- smaller nodule
- smaller solid component
- lower solid proportion
- absence of lobulation
- absence of spicules

($P < 0.05$)

are predictive of pre-invasive lesions



Lee, Radiology 2013; 269:283

Part-Solid Nodule

3-month CT scan

If stable
and solid component ≤ 5 mm

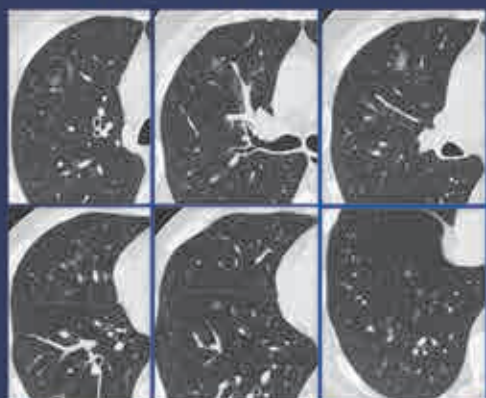
1 CT scan per year during 3-5 years

If growth ≥ 2 mm
or solid component > 5 mm

MDT meeting

The 5mm cut-off histologically reflects the distinction between a minimally invasive adenocarcinoma of very good prognosis and an invasive adenocarcinoma which carries a significantly poorer prognosis

Multiple Non Solid Nodules



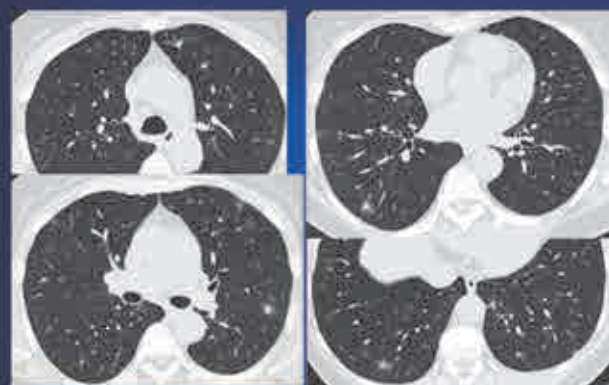
Multiple Non Solid Nodules

Recommendations for management

- Non Solid Nodules $\leq 5\text{mm}$; follow-up CT scan after two and four years
- Non Solid Nodules $> 5\text{ mm}$; follow-up CT scan after 3 months then annual surveillance during 3,4 or 5 years if nodules are persistent on the first follow-up CT scan

Natl Arch Radiology: 2012; 266: 304
Chest Radiology: 2009; 213: 606

Multiple Part-Solid Nodules



Multiple Part-Solid Nodules

Recommendations for management

- Verify persistence of nodules on a 3-month follow-up CT scan
- Surgical resection of the predominant lesion particularly if the solid component is $> 5\text{mm}$
- Postoperative annual surveillance during 3 to 5 years as new malignant lesions may appear in a small but significant percentage of cases

Natl Arch Radiology: 2012; 266: 304
Khan: J Thorac Cardiovasc Surg: 2007; 134: 877

When to perform a PET-CT scan?

- PET has a marginal role in the characterization and follow-up of *indeterminate solid nodules*, but it is essential when excision surgery is considered in order to confirm the absence of extrapulmonary lesions
- PET has no role in monitoring *non solid nodules*
- In case of *part-solid nodule*, PET is more part of the preoperative staging assessment than a diagnostic tool

Natl Arch Radiology: 2012; 266: 304
Laidertin: Diagn Interv Imaging: 2013; 94: 1063

When to Perform a Nodule Biopsy?

- Some groups organize first-line surgical excision with extemporaneous histological examination. Others perform a CT-guided biopsy
- There is no advantage in carrying out a biopsy on a *non solid nodule* which usually represents a lepidic component
- In case of *part-solid nodule* the solid portion should be targeted

Natl Arch Radiology: 2012; 266: 304
Laidertin: Diagn Interv Imaging: 2013; 94: 1063

Which Treatment for which Nodule?

- In proven malignancy, the reference treatment is still lobectomy and mediastinal lymph node dissection
- Lung sparing surgery is recommended for non-solid nodules, ideally under video-assisted thoracoscopy which has lower morbidity. This consists of atypical (wedge) resection, segmentectomy or subsegmental resection
- Lymph node resection is recommended if the nodule has a solid invasive component
- Prior identification with a hook-wire, coil or methylene blue can be carried out, particularly for the smallest and most central lesions

Laidertin: Diagn Interv Imaging: 2013; 94: 1063

Summary

Annual use of low dose chest CT for early screening of lung cancer in at risk population (mostly smokers over 50 y.o.) has improved understanding of morphologic features and natural history of both benign lung nodules and small lung cancers

International multidisciplinary consensus guidelines on the management of indeterminate lung nodules reduce the number of monitoring CT's and at the same time avoid leaving a wholly operable lung cancer to progress