

Praktisk håndtering af små lungeinfiltrater.

Antallet af små noduli til videre udredning eller follow-up er helt afhængig af den valgte udredningsstrategi samt tilgang til f.eks CT-skanning. Adgangen til CT-skanninger er øget igennem de senere år, bl.a. pga. pakkeforløb. Dette medfører at antallet af lungeinfiltrater, som kræver udredning eller opfølgning, er i hastig stigning. Dette resulterer i, at den kliniske og radiologiske risikovurdering vil være bestemmende for det videre forløb. Såfremt vi i Danmark havde et screeningsprogram ville patienten blive set igen. Det er derfor vigtigt at vores udrednings- og follow-up algoritme er robust, således malignitet ikke overses.

Lungeinfiltrater større end 3 cm er oftest maligne, hvis ikke de repræsenterer oplagt benign genese som f.eks. infektion eller atelektase. Man bør dog altid overveje om forandringerne er sekundære til en lille cancer. Udredningsmæssigt volder lungeinfiltrater over 3 cm sjældent problemer.

Lungeinfiltrater ≤ 3 cm betegnes oftest som en lungenodus. Disse klassificeres som **solide eller sub-solide**, som igen kan inddeles i **matglasfortætninger** (*groundglass nodules*) eller **semisolide** fortætninger (*part-solid nodules*) (79).

Noduli over 8 mm volder sjældent udredningsmæssige problemer. Men i bestræbelserne på at forbedre overlevelsen for lungekræftpatienter ønsker man at påvise lungekræft i så tidligt stadie som muligt, hvilket medfører, at et øget antal patienter får foretaget CT-skanning. Blandt disse patienter vil nogle forventeligt have en eller flere ganske små noduli, hvoraf flertallet er benigne. I gennemførte CT-screeningsundersøgelser for lungekræft har man hos asymptomatiske personer fra risikogruppen således fundet ganske små ikke-forkalkede og dermed altså potentielt maligne lungenoduli hos 20-60% af de screenede personer - men kun 1-3% er maligne (14) (15) (80) (81) (82) (83).

Men de ganske små infiltrater er dels vanskelig tilgængelige for invasiv diagnostik, og dels kan invasive undersøgelser ikke forsvares hos alle disse patienter grundet den lave sandsynlighed for, at der er tale om cancer. Sådanne små infiltrater kan så evalueres for malignitet ved follow-up CT-scanninger med lavdosis-CT, da maligne tumorer generelt har en kortere tumorfordoblingstid end benigne processer.

Rekommendationerne for udredning og opfølgning er primært baseret på 3rd edition guidelines fra ACCP, *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* fra maj 2013 (84) suppleret med *BTS guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules* fra 2015 (85) samt Fleischner Society 2017 (*Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society. Radiology 2017 in Press*)

Beslutningen om frekvens og interval mellem follow-up afhænger af kliniske risikofaktorer, nodulus størrelse, overflade karakteristik, lokalisation i lungen, forskellige væksthastigheder og usikkerhed ved måling af diameter og volumen, specielt noduli mindre end 5 mm (86) (87) (88) (89). For at gøre denne evaluering så præcis som mulig og minimere risikoen for partial volume effekt anbefales det, at der anvendes en snittykkelse, som er så lille som mulig (max 1,5 mm) og at skanningen arkiveres med denne snittykkelse. Dette sammen med rekonstruktioner i sagittal- og coronalt plan gør det også muligt nærmere at vurdere morfologien på givne noduli. Tykke rekonstruktioner, f.eks 5 mm snit er ikke anbefalelsesværdige. Er tidligere skanning udført med tykke snit anbefales, at den nye CT-skanning med tynde snit benyttes som base-line skanning. Ved udmåling af Hounfield's Units i en ROI skal det understreges at dette ikke må udføres på CT-skanninger, hvor der er benyttet kantforstærkning. Man skal tilstræbe en stråledosis med en CTDI-vol på max 3 mGY. En række dosisreducerende teknikker er tilgængelige inklusiv dosis modulation og iterativ rekonstruktion. Det skal understreges, at samme skanteknik skal benyttes ved evt. follow-up. Mål skal afsættes og gemmes elektronisk, alternativt som volumen, som er et mere præcist mål. Ved follow-up af volumenmålinger, skal

samme type og version af software anvendes. Den aktuelle undersøgelse skal sammenlignes med såvel den sidste som tidligere skanninger.

Et antal noduli har dog radiologiske karakteristika, som udsiger, at de er benigne og ikke kræver opfølgning eller udredning. Det drejer sig bl.a. om visse karakteristiske forkalkninger eller hvis makroskopisk tydeligt indhold af fedt (85). Det samme gælder for perifissurale og juxtaopleurale noduli på mindre end 10 mm med flad aflang (linseformet) eller trekantet morfologi og som ligger tæt på (< 1 cm) en interlobær fissur eller pleural overflade (85).

En lang række noduli opdages som tilfældige bifund ved anden skanning, f.eks. hjerte-CT eller urografi. Håndteringen af disse noduli er hos patienter uden aktuel eller tidligere malign lidelse som følger:

- Noduli under 6 mm: ingen follow-up,
- Noduli mellem 6 og 8 mm: kontrol med CT af hele thorax - jvnf skema,
- Noduli over 8 mm: indlede med supplerende CT af hele thorax.

Måleusikkerheden ved små noduli er høj. En tumorvolumenfordobling vil i en sferisk nodulus kun resultere i en 26% forøgelse af diameter, dvs. at en nodulus på 5 mm i diameter kun øges til 6,3 mm ved en tumorvolumenfordobling. NELSON studiet rekommanderer volumenbestemmelser i stedet for diameter. Ved volumenbestemmelser defineres en grænse på + 25% for sikker vækst (85). Det skal dog anføres, at radiologen skal sikre, at det kun er selve nodulus som volumenbestemmes. Volumenbestemmelse kan variere ved brug af forskellig software, hvilket betyder, at bestemmelserne skal foregå ved brug af samme software type og version. Tumorvolumenfordoblingstiden bør kun anføres, når der er anvendt volumenbestemmelser fremfor diameter. Den rekommanderede cut-off værdi for skelnen mellem benign og malign læsion er oftest en tumorvolumenfordoblingstid på 400 dage (90) (91).

Man skal fortsat være opmærksom på, at der er betydelig variabilitet i væksthastigheden, og nogle studier har fundet, at ikke mindre end 27% af de påviste lungecancere havde en volumenfordoblingstid på mere end 400 dage (92) (93), og ved højt differentierede lungecancere kan man i enkelte tilfælde, specielt ved sub-solide forandringer, se tumorvolumenfordoblingstider på over 1500 dage. Derfor ses follow-up tider på op til 5 år. (94). Det må også bemærkes, at PET kan også være falsk positiv, har detektionsproblemer for læsioner under 1 cm i diameter, og kan være falsk negativ for mindre, langsomtvoksende lungetumorer – såsom højt differentieret adenocarcinom, carcinoider og NET-tumorer.

Solide noduli inddeles i 3 størrelsesgrupper:

< 6 mm (<100 mm³), 6-8 mm (100 - 250 mm³) og > 8 mm (>250 mm³).

Ved noduli ≤ 1 cm er størrelsen bestemt som gennemsnittet af længste og korteste akse. Ved beskrivelsen af noduli angives størrelse af såvel korteste som længste diameter, således at målingen direkte kan anvendes i TNM-klassifikationen. Ved multiple mindre noduli skal opfølgning og interval følge den største.

Ved størrelsestiltvækst skal forløbet revurderes. Der kan således være tale om yderligere billeddiagnostiske undersøgelser, biopsi eller kirurgisk intervention.

Nedennævnte algoritmer er angivet i skemaform, men enhver opfølgning eller håndtering er individuel baseret på patientens alder, tumor lokalisation i specielt overlap, overfladekarakteristik, solid komponent i relation til en cystisk forandring, rygeanamnese, emfysem, fibrose, performance og comorbiditeter. Det forudsættes, at patienten ikke har kendt malign lidelse, eller er under mistanke for sådant.

Tabel 1a: Algoritme for kontrol af solide pulmonale noduli uden benigne forkalkninger.

Nodulus størrelse	Lav risiko (patient yngre end 35 år, minimal rygeanamnese, lille nodulus, nodulus med glat overflade og lokalisation andensteds end i overlap m.m.)	Høj risiko (f.eks. ældre patient, overbevisende rygeanamnese (> 15 pakkeår), større nodulus, irregulær eller spikulerende overflade og lokaliseret i overlapper m.m.) [§]
< 6 mm (< 100 mm ³)	Kontrol ikke indiceret	CT-kontrol ved 12 mdr. og hvis uændret da afsluttes. Dog individuel follow-up ved noduli med suspekt overfladekarakteristik eller lokalisation i overlap.
6-8 mm (100 - 250 mm ³)	CT-kontrol ved 6-12 mdr., og overvej kontrol ved 18-24 mdr.	CT-kontrol ved 6-12 mdr., og hvis uændret da igen ved 18-24 mdr.
> 8 mm (> 250 mm ³).	CT-kontrol efter 3 mdr., overvej PET-CT og biopsi. Evt. videre follow-up afhængig af udfald af disse undersøgelser.	CT-kontrol efter 3 mdr., overvej PET-CT og biopsi. Evt. videre follow-up afhængig af udfald af disse undersøgelser. Såfremt der vælges en fortsat afventende strategi anbefales CT kontrol efter yderligere 3 mdr, sv.t. 6 mdr fra udgangsskanningen, samt efter 1 og 2 år fra udgangspunktet.
<p>[§] Andre risikoinikatorer kan bl.a. være tidligere malign sygdom og miljøekspositioner (som f.eks. asbest).</p>		

Sub-solide pulmonale noduli verificeret ved CT.

Sub-solide noduli kan inddeles i **matglasfortætninger** (groundglass nodules, GGO) eller **semisolide fortætninger** (part-solid nodules) (95).

Håndteringen af disse adskiller sig fra solide nodule. Begge typer kan repræsentere såvel maligne som en lang række præmaligne eller benigne tilstande. En række benigne sub-solide forandringer vil med eller uden behandling hurtigt regrediere, hvorfor en afventende politik i første omgang kan være hensigtsmæssig, dvs med kontrol CT efter 3-12 måneder (95).

Man bør dog i den forbindelse være opmærksom på, at en temporær størrelsesregression kan ses i forbindelse med fibrose og atelektaseudvikling i relation til tumor (96).

Håndteringen af sub-solide pulmonale noduli bør følge Fleischner Society's rekommandationer fra 2013 (95), som er integreret i ACCP guidelines fra 2013 (84).

Risikoen for malignitet af matglasfortætninger over 10 mm i diameter er 10 – 50% (97) (98).

Adenocarcinom in situ og invasiv adenocarcinom er ofte tilstede i semisolide noduli med en solid komponent på over 50%, og udvikling af eller progression i en solid komponent i en matglasfortætning er svært malignitetssuspekt (99) (100).

Tabel 1b: Kontrol af *solitære* sub-solide noduli

Type	Håndtering	Kommentarer
Matglas- fortætning < 6 mm	Ingen rutine follow-up	1 mm rekonstruktioner.
Matglas- fortætning ≥ 6mm	Kontrol 6 – 12 mdr, herefter CT hvert andet år indtil 5 år	Hvis der udvikles en solid komponent skal resektion overvejes. PET anbefales ikke
Semi-solid < 6 mm	Ingen rutine follow-up	Solide komponenter i læsioner under 6 mm kan være yderst vanskelige at detektere.
Semi-solid ≥ 6 mm	Kontrol 3 – 6 mdr, hvis uændret og solid komponent forbliver under 6 mm, da årlig CT i 5 år	En solid komponent ≥ 6 mm gør processen særdeles malignitetssuspekt

Tabel 1c: Kontrol af *multiple* sub-solide noduli

Type	Håndtering	Kommentarer
Sub-solide fortætninger < 6 mm	CT-follow-up 3–6 mdr, og ved stabile forhold igen efter 2 og 4 år	Overvej alternativ årsag til multiple små matglasfortætninger
Sub-solide fortætninger ≥ 6 mm	Kontrol efter 3 mdr, herefter follow-up i henhold til den mest suspekke læsion.	PET anbefales ikke

Referencer

14. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K et al.. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201(3):798-802.
15. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al.. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999, 354, 99-105.

79. Seidelman JL, Myers JL, Quint LE. Incidental, subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. *Cancer Imaging*. 2013;13(3):365-73.
80. Sone, S, Li F, Yang ZG et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 2000, 73, 137-45.
81. Diederich S, Wormans 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, 222, 773-81.
82. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, Aughenbaugh GL, Clemens MA. Lung cancer screening with CT: Mayo clinic experience. *Radiology* 2003, 226, 756-61.
83. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, Pelosi G, Boyele P, Fazio F. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2 years results. *Lancet* 2003, 362, 593-7.
84. Gould MK, Donington J, Lynch WR et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 suppl):e93s-120s.
85. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, et al.; BTS Pulmonary Nodule Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015 Aug;70 Suppl 2:ii1-ii54.
86. Revel MP, Lefort C, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Chatellier G, Frija G. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology*. 2004;231(2):459-66.
87. Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Lefort C, Frija G. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology*. 2004;231(2):453-8.
88. Jennings SG, Winer-Muram HT, Tarver RD, Farber MO. Lung tumor growth: assessment with CT-comparison of diameter and cross-sectional area with volume measurements. *Radiology*. 2004;231(3):866-71.
89. Winer-Muram HT, Jennings SG, Meyer CA, Liang Y, Aisen AM, Tarver RD, McGarry RC. Effect of varying CT section width on volumetric measurement of lung tumors and application of compensatory equations. *Radiology*. 2003;229(1):184-94.
90. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, Weenink C, Lammers JW, Groen H, Oudkerk M, van Klaveren R. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. 2006;54(2):177-84.

91. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, Bertelsen AK, Bach KS, Hansen H, Pedersen JH, Mortensen J. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax*. 2011;66(4):315-9.
92. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Tazelaar HD, Mandrekar JN. Five-year Lung Cancer Screening Experience: CT Appearance, Growth Rate, Location, and Histologic Features of 61 Lung Cancers. *Radiology* 2007; 242(2):555-562.
93. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, Pastorino U, Paci E, Becker N, Infante M, Oudkerk M, de Koning HJ; European Randomized Screening Trial Group. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol*. 2013;108(5):280-6.
94. Klaveren RJ van, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R et al. Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9.
95. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013;266(1):304-17.
96. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: Five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-265.
97. Nakata M, Sawada S, Saeki H, Takashima S, Mogami H, Teramoto N, Eguchi K. Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. *Ann Thorac Surg*. 2003 May;75(5):1601-5; discussion 1605-6.
98. Mun M, Kohno T. Efficacy of thoracoscopic resection for multifocal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass opacities of 20 mm or less in diameter. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(4):877-82.
99. Ikeda K, Awai K, Mori T, Kawanaka K, Yamashita Y, Nomori H. Differential diagnosis of ground-glass opacity nodules: CT number analysis by three-dimensional computerized quantification. *Chest*. 2007;132(3):984-90.
100. Kim TJ, Goo JM, Lee KW, Park CM, Lee HJ. Clinical, pathological and thin-section CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules: comparison with solitary ground-glass opacity nodule. *Lung Cancer*. 2009;64(2):171-8.