

Praktisk håndtering af små lungeinfiltrater

I bestræbelserne på at forbedre overlevelsen for lungekræftpatienter ønsker man at påvise lungekræft i så tidligt stadie som muligt, hvilket er en hovedårsag til, at et øget antal patienter får foretaget CT-skanning. Den nye lungekræftpakke fra 2018 fra Sundhedsstyrelsen har således medført, at adgangen til CT-skanninger er øget ganske markant i de seneste år, ikke mindst fordi egen læge nu også direkte kan henvise hertil. Blandt disse patienter vil nogle forventeligt have en eller flere ganske små noduli, hvoraf flertallet heldigvis vil være benigne. Det har medført, at antallet af små lungeinfiltrater, som kræver udredning eller opfølgning, er i hastig stigning. 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 (15, 16, 91-94)[2b, 2c, 3b, 1b]. Men de ganske små infiltrater er dels vanskeligt 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. Både den radiologiske og kliniske risikovurdering vil være bestemmende for det videre forløb, hvorfor det er vigtigt, at lungemedicineren foretager en samlet vurdering i en klinisk kontekst, således at en præcis risikostratificering kan danne grundlag for videre beslutningstagen. Hensigten er, at udrednings- og follow-up algoritmerne for små noduli bliver så robust, at malignitet ikke overse, mens algoritmerne omvendt også skal sikre, at patienter ikke unødvendigt overdiagnosticeres og påføres unødvendige invasive undersøgelser. Algoritmerne bør samtidig tage udgangspunkt i foreliggende international evidens.

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 lungenodulus. Disse klassificeres som **solide eller sub-solide**, som igen kan inddeles i **matglasfortætninger** (*groundglass nodules*) eller **semisolide** fortætninger (*part-solid nodules*)(95)[1a]. En semisolid nodulus defineres ved at være en matglasforandring med tilstedeværelse af en solid komponent. Udvikles en større eller tiltagende solid komponent i en matglasfortætning, er der stor risiko for, at der kan være tale om et invasivt lepidic adenocarcinom.

Noduli over 8 mm volder sjældent udredningsmæssige problemer. Men de ganske små infiltrater på under 8 mm må oftest evalueres for malignitet ved follow-up CT-scanninger med lavdosis CT, hvor maligne noduli generelt afslører sig ved at have en kortere volumenfordoblingstid (VDT) 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 (96)[1a] suppleret med BTS guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules fra 2015 (97)[1a] og Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017(98)[1a].

Beslutningen om frekvens og interval mellem follow-up afhænger af kliniske risikofaktorer, nodulus størrelse, overflade karakteristik, lokalisering i lungen, forskellige væksthastigheder og usikkerhed ved måling af diameter og volumen, specielt for noduli mindre end 5 mm (99-102)[2c, 3b]. For at gøre denne evaluering så præcis som mulig og minimere risikoen for partial volume effekt anbefales det, at der anvendes en snit-tykkelse, som er så lille som mulig (max 1,5 mm og typisk anvendes 1 mm), og at skanningen arkiveres med denne snit-tykkelse. 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 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 (97)[1a]. Det samme gælder for perifissurale og juxta-pleurale 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(97)[1a].

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 efter 3-12 mdr med CT af hele thorax - jvnf skema
Noduli over 8 mm og/eller med suspekt morfologi	→	Udredning med CT af thorax & øvre abdomen eller FDG-PET med diagnostisk CT.

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(97)[1a]. 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 skellen mellem benign og malign læsion er oftest en tumorvolumenfordoblingstid (VDT) på 400 dage (103, 104)[1b, 2b].

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 lungecancerer havde en volumenfordoblingstid på mere end 400 dage (105, 106)[1b], og ved højt differentierede lungecancerer kan man i enkelte tilfælde, specielt ved sub-solid forandringer, se tumorvolumenfordoblingstider på over 1500 dage. Derfor ses follow-up tider på op til 5 år(107)[1b]. Det må også bemærkes, at PET også kan 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:

- 1) < 6 mm (<100 mm³)
- 2) 6-8 mm (100 - 250 mm³) og
- 3) > 8 mm (>250 mm³).

Størrelsen af noduli angives 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 eller morfologisk mest suspekte læsion.

Ved størrelsestilvækst skal forløbet revurderes. Der kan således være tale om yderligere billeddiagnostiske undersøgelser, biopsi eller kirurgisk intervention i regi af et pakkeforløb.

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.

Sub-solide pulmonale noduli verificeret ved CT

Sub-solide noduli kan inddeles i **matglasfortætninger** (groundglass nodules, GGO) eller **semisolide fortætninger** (part-solid nodules)(108)[1a].

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 3-6 måneder (108). 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 (109)[1b].

Håndteringen af sub-solide pulmonale noduli bør følge Fleischner Society's rekommandationer fra 2017(98)[1a] tillige med opdatering fra 2018 (110)[1a].

Risikoen for malignitet af matglasfortætninger over 10 mm i diameter er 10 – 50% (111, 112)[1b].

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 for lipidic adenokarcinom (113, 114)[1b]. Størrelsen udmåles som gennemsnit af længste og korteste akse ved både matglasdelen og den solide komponent ved læsioner <10 mm. For læsioner >10 mm bør både længste og korteste akse registreres, dog er det udelukkende længste akse der benyttes i T-kategorien.

Den praktiske tilgang med brug af risikomodelerne iht BTS og Fleischner Society guidelines er nedenstående sat i tabelform. Overordnet gælder at:

- Solide pulmonale noduli < 6 mm kræver ingen kontrol hos lavrisiko patienter, hvorimod højrisiko patienter tilbydes kontrol CT af thorax efter 12 måneder. Højrisiko patienter er defineret i nedenstående tabel.
- Solide pulmonale noduli på 6-8 mm anbefales kontrolleret med CT thorax efter 6-12 måneder hos begge grupper, men yderligere kontrol igen anbefales efter 18-24 måneder hos højrisiko patienter.
- Solide noduli på > 8 mm skal kontrolleres tæt eller skal udredes med supplerende FDG-PET/CT.

Det skal dog bemærkes, at følgende patientgrupper ikke hører ind under nedenstående algoritmer:

- Patienter med aktiv cancersygdom
- Patienter som er immunsupprimeret og/eller har klinisk aktiv infektion
- Patienter under 35 år

Tabel 1a: Algoritme for kontrol af solide pulmonale noduli

Nodulus størrelse	Lav risiko	Høj risiko
< 6 mm (< 100 mm ³)	Patient yngre end 35 år, minimal rygeanamnese, lille nodulus, nodulus med glat overflade og lokalisation andensteds end i overlap m.m.) Kontrol ikke indiceret	F.eks. ældre patient, overbevisende rygeanamnese (> 15 pakkeår), større nodulus, irregulær eller spikulerende overflade og lokaliseret i overlapper m.m. § 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.
§ Andre risikoindikatorer kan bl.a. være tidligere malign sygdom og miljøekspositioner (som f.eks. asbest).		

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. Hvis solid komponent > 8 mm anbefales udredning med FDG-PET/CT, biopsi eller resektion.

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 suspekte læsion.	PET anbefales ikke

4. Referencer

15. Kaneko M, EKOHKRNTSK, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201(3):798-802.[2b]
16. Henschke Ci, MDIYDFNDPMGMOS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999, 354, 99-105.[2c]
91. Sone SLFYZG, 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.[3b]
92. Diederich S, WDSMTMLHRNH. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002, 222, 773-81.[1b]
93. Swensen S, JJRHTEMDESJASAMAGLCMA. Lung cancer screening with CT: Mayo clinic experience. *Radiology* 2003, 226, 756-61.[1b]
94. Pastorino U, BMLCDFEAPPMPGBPF. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2 years results. *Lancet* 2003, 362, 593-7.[1b]
95. Seidelman JI, MJLQLE. Incidental, subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. *Cancer Imaging*. 2013;13(3):365-73.[1a]
96. Gould M, DJLWR, 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.[1a]
97. Callister M, BDRAARBS, 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.[1a]
98. MacMahon H, NPDGJMLKSLANCMJRMACOYP. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017 Jul;284(1):228-243.[1a]
99. Revel M, LCBABMALCGFG. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology*. 2004;231(2):459-66.[2c]
100. Revel M, BABMALLCFG. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology*. 2004;231(2):453-8.[3b]
101. Jennings S, W-MHTTRDFMO. Lung tumor growth: assessment with CT-comparison of diameter and cross-sectional area with volume measurements. *Radiology*. 2004;231(3):866-71.[2c]
102. Winer-Muram H, JSGMCALYAAMTRDMRC. Effect of varying CT section width on volumetric measurement of lung tumors and application of compensatory equations. *Radiology*. 2003;229(1):184-94.[2c]
103. Xu D, GHdKHVRNKPMWCLJWGHOMvKR. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. 2006;54(2):177-84.[1b]
104. Ashraf H, DALABAKBKSHPJHMJ. 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.[2b]
105. Lindell R, HTESSJJRMDETHDMJN. Five-year Lung Cancer Screening Experience: CT Appearance, Growth Rate, Location, and Histologic Features of 61 Lung Cancers. *Radiology* 2007; 242(2):555-562.[1b]

106. Field Jk vKRPJHPUPEBNIMOMdKHJ. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol.* 2013;108(5):280-6.[1b]
108. Naidich Dp BAAMHS-PCMPM, 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.[1a]
109. Swensen Sj JJRHTE, et al. CT screening for lung cancer: Five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-265.[1b]
110. Bueno J, Landeras L, Chung J. Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. *Radiographics.* 2018.[1a]
111. Nakata M SSSHTSMHTNEK. 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.[1b]
112. 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.[1b]
113. Ikeda K AKMTKKYYNH. Differential diagnosis of ground-glass opacity nodules: CT number analysis by three-dimensional computerized quantification. *Chest.* 2007;132(3):984-90.[1b]
114. Kim Tj GJMLKWPCMLHJ. 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.[1b]