

Nodulul pulmonar solitar: criterii de diagnostic, management

Gabriela Jimborean¹, Edith Simona Ianos¹, Alexandra Comes², Corina Budin², Delia Preda³

¹Clinica Pneumologie, UMF Tg. Mureș

²Clinica Pneumologie Tg. Mureș

³UMF Cluj – Napoca, Clinica de Radiologie

REZUMAT

Nodulul pulmonar solitar (NPS) reprezintă o descoperire frecventă la radiografia pulmonară simplă (Rgr.) sau la tomografia computerizată (TC). Diagnosticul și managementul NPS nu este încă complet standardizat. Un procent important din NPS îl constituie nodulii maligni (cancer bronhopulmonar primitiv sau metastaze ale altor neoplazii extrapulmonare). Primul obiectiv al diagnosticului este precizarea caracterului benign sau malign al NPS prin mijloace noninvazive ceea ce va ghida conduita ulterioară de diagnostic și tratament. Mijloacele noninvazive de diagnostic sunt: clinice (vârsta, factorii de risc – statutul de fumător, expunerea la noxe respiratorii, istoricul de tumori, focar TB etc.), TC (dimensiunea NPS, rata de creștere în timp, conturul, prezența calcifierilor, semnul bronhiei, nodulii sateliți, semne de invazie etc), tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și fuziunea PET-TC, PET-TC cu substanță de contrast (captare crescută a traserului în procesele maligne). Un diagnostic inițial de mare probabilitate de benignitate va evita procedeele invazive de tipul rezecțiilor pulmonare în cazul NPS benigni iar unul de malignitate va recomanda investigații ulterioare invazive (biopsii percutane sau transbronșice prin bronhoscopie, toracoscopie, toracotomie) și un tratament adecvat precoce cu intenții curative și rată ridicată de supraviețuire (NPS = stadiul IA al cancerului bronhopulmonar).

Cuvinte cheie: nodul pulmonar solitar, criterii noninvazive/invazive de diagnostic

ABSTRACT

Solitary pulmonary nodule: diagnosis criteria and management

The solitary pulmonary nodule (SPN) is a frequent aspect on the chest X-ray and computed tomography (CT). The diagnosis and management of the SPN is not yet standardized. A high percentage of the SPNs is represented by the malignant lesions (primary lung cancer or metastasis of other extra pulmonary tumors). The first aim of the diagnosis is to evaluate the malignant or benign feature of the SPN using noninvasive techniques: this technique will guide the further diagnosis and treatment management. The noninvasive diagnosis tools are: clinical aspects (age, risk-factors – smoking history, exposure to toxic environment, history of previous tumors or tuberculosis), CT aspects (SPN size, growth rate, nodule's borders, calcifications, „bronchial sign“, satellite nodules, invasion), positron emission tomography (PET) and PET-CT fusion, contrast PET-CT (high uptake in malignant processes). An initial high probability benign diagnosis will avoid invasive treatment (pulmonary resection); the initial diagnosis of a malignant process will recommend further invasive investigations (percutaneous or bronchoscopic transbronchial biopsies, thoracoscopy, thoracotomy) and an early appropriate treatment for radical cure with high-survival rate (SPN = stage IA for lung cancer).

Key words: solitary pulmonary nodule, noninvasive/invasive diagnosis criteria

Definiția NPS

Nodulii pulmonari solitari (NPS) sunt definiți radiologic ca leziuni solitare, aparent singure, sferice, înconjurate de parenchim sănătos, bine circumscrise ≤ 3 cm, neasociate cu atelectazie, adenopatie hilară/mediastinală sau colecții pleurale. În trecut leziunile de până la 6 cm erau considerate NPS. În prezent există un consens privind dimensiunea de 3 cm (peste care asemenea leziuni sunt cel mai frecvent maligne și sunt denumite „mase pulmonare solitare“). NPS se descoperă de regulă cu ocazia unor examinări radiologice toracice și au o incidență între 0,1–2% la radiografia toracică (Rgr.)¹⁻³.

Etiologia NPS

Etiologia NPS este foarte variată incluzând afecțiuni benigne și maligne redutabile. Majoritatea studiilor arată o prevalență a NPS maligni cuprinsă între 10-70% cu o medie de 40%. Leziunile benigne sunt reprezentate de granuloame în 70–80%¹⁻⁵. Etiologia cuprinde:

Leziuni benigne:

- Granuloame din infecții bacteriene: tuberculoame, micobacterioze atipice, abces pulmonar;
- Granuloame fungice: aspergilom, coccidioidom, histoplasmoză, blastomicetom;

- Afecțiuni parazitare: chist hidatic, ghem de ascarizi;
- Granuloame din boli sistemice: poliartrita reumatoidă, granulomatoza Wegener, sarcoidoză;
- Tumori benigne: hamartom (10% din cauzele benigne), alte tumori (lipoame, fibroame, condroame, leiomiome), endometrioză;
- Malformații vasculare;
- Alte condiții: hematoame, infarct pulmonar, amiloidom, atelectazie rotundă, pleurezie închistată în scizuri;
- Leziuni congenitale: chiste bronhogene, sechestrații bronhopulmonare;

Leziuni maligne

- Cancerul bronhopulmonar primitiv:
 - de toate tipurile histologice; adenocarcinomul fiind cel mai frecvent NPS malign
 - carcinoid (1-5% din etiologia malignă);
- Metastazele unor tumori de la cap și gât, colorectale, sân, rinichi, sarcoame;

Diagnosticul nodulilor pulmonari solitari

Investigațiile recomandate pentru diagnosticul etiologic al NPS sunt variate și ele urmează o succesiune bine definită: de la cele neinvazive la altele invazive^{3,16}:

- Examenul clinic
- Radiografia toracică (Rgr.)
- Tomografia computerizată simplă și cu contrast (TC)
- Tomografia cu emisie de pozitroni – simplă și cu contrast (PET)
- Puncția biopsie aspirativă percutană cu ac fin (PAF percutană)
- Bronhoscopia și prelevate – biopsia bronșică (BB), biopsia transbronșică (BTB), puncția aspirativă transbronșică (PATB)
- Toracosopia
- Toracotomia.

Evaluarea clinico – imagistică a etiologiei benigne sau maligne prin mijloace neinvazive

Circumstanțe de descoperire. Cel mai frecvent, NPS sunt descoperite accidental în urma unor explorări imagistice: Rgr. sau TC. Recomandările American College of Chest Physicians (ACCP)^{11,18} și a American College of Radiology (ACR)¹⁷ din 2005 recomandă după descoperirea unui NPS **evaluarea riscului de malignitate prin mijloace neinvazive** (*probability „pretest”*) ceea ce va recomanda investigații ulterioare pentru diagnosticul etiologic și o conduită specifică. Se vor aprecia mai mulți **factori de predicție independenți** a riscului de malignitate:

1. Factori clinici

- Vârsta
- Statutul de fumător, expunerea la noxe
- Istoricul de tumori cunoscute
- Contactul cu animale
- Factori trombo-emboligeni
- Istoric de tuberculoză, contact recent, prelungit cu pacienți eliminatori de bacili
- Episod traumatic în antecedentele recente
- Alte elemente din istoricul bolii

2. Particularități radiologice ale NPS

- Mărimea
- Localizarea
- Prezența calcifierilor
- Rata de creștere

- Conturul
- Caracteristici interne: cavitație, incluzii de grăsime, bronhogramă aerică, aspect de „sticlă mată”, intensitatea, semnul bronhie, întărirea imaginii după substanță de contrast

Scopul unei evaluări adecvate a NPS este de a determina prin mijloace neinvazive dacă un NPS este benign sau malign și:

- a evita o intervenție chirurgicală pentru NPS benigni;
- a efectua o corectă stadializare pentru cei maligni pentru un tratament chirurgical și oncologic adecvat (chirurgia radicală în stadiul IA – T1N0M0 este asociată cu o supraviețuire crescută, în jur de 85%, în timp ce stadii avansate IIIB și IV au contraindicație de tratament chirurgical)¹⁹.

Factori clinici de predicție pentru benignitate /malignitate

a) Vârsta

- Vârsta > 40 ani este asociată cu un risc crescut al etiologiei maligne (mai ales la fumători)⁵;
- Vârsta < 35 ani pledează pentru un risc scăzut de malignitate.

b) Statutul de fumător activ sau istoricul de lungă durată de fumat și expunerea profesională cunoscut oncogenă (Ra, Ni, Cr, clorură de vinil, hidrocarburi policiclice, vapori de lacuri, gudroane, radiații etc.) reprezintă factori de risc majori pentru etiologia malignă^{2,3,5}.

c) Istoricul de tumori cunoscute intra sau extratoracice:

Examenul clinic va evalua prezența unor tumori cunoscute sau va derula investigații pentru descoperirea unor tumori primare bronhopulmonare sau extrapulmonare. NPS poate fi considerat cu mare risc de a fi a doua localizare a unui neoplasm sau o metastază unică a unei tumori primare cunoscute sau care a fost descoperită activ în cursul investigației actuale. La pacienții cu neoplazii de cap și gât 70% din NPS sunt neoplazii bronhopulmonare primare, 19% sunt tuberculoame și 9% metastaze de la tumora primară. La pacienții cu melanoame, sarcoame sau carcinom renal, 60% sunt metastaze și 24% sunt cancer bronhopulmonar^{5,20}.

d) Factori sugestivi pentru etiologia benignă:

- Sindromul infecțios/consumptiv cronic și istoricul de tuberculoză, contactul recent prelungit cu pacienți eliminatori de bacili ridică suspiciunea unui tuberculozom (context clinico-radiologic)^{21,22};
- Istoricul de călătorii în zone endemice pentru infestații parazitare sau infecții micotice din țările tropicale asociat cu simptome sugestive: hemoptizie, febră, slăbire în greutate²¹;
- Pneumopatii interstițiale difuze (idiopatice, de iradiere, după expunere profesională, asbestoză);
- Contactul cu animale (câini, oi) ridică suspiciunea unui chist hidatic pulmonar;
- Un episod traumatic în antecedente poate lua în discuție existența unui hematom pulmonar sau a unei pleurezii închistate (mic hemotorace);
- Evidențierea unor factori trombo-emboligeni: tromboflebite profunde ale membrelor, imobilizare prelungită în aparat gipsat, stări postpartum, postabortum, stări septice, arsuri, intervenții chirurgicale laborioase pe micul bazin, abdomen, infarct miocardic acut recent, cardiopatii decompensate grave, tumori maligne, cord pulmonar cronic etc.²².

Particularități imagistice ale NPS ca factori de predicție pentru benignitate/malignitate

Diferențierea între o leziune pulmonară sau extrapulmonară a toracelui

Radiografia toracică de profil și TC sunt investigațiile ce localizează NPS evidențiate la Rgr. toracică în incidență posterio – anterioară la nivel pulmonar parenchimatous sau extrapulmonar (perete toracic, glanda mamară, tegument) și exclud imagini parazite^{6,22}. Nodulii situați la nivelul peretelui toracic practic nu corespund încadrării de NPS și vor fi investigați mai departe imagistic (echografic, TC, PET, mamografie etc.) în specialitățile aparatelor de care aparțin și/sau chirurgical. Nodulii parenchimațoși vor fi analizați detaliat după mai multe criterii^{3,6,17,23}:

- Mărimea nodulilor
- Rata de creștere în timp
- Conturul
- Prezența calcificărilor
- Semnul bronhie
- Alte semne specifice investigației cu contrast (pentru TC).

Radiografia toracică

Rgr. simplă identifică de regulă NPS la dimensiuni de la 8-10 mm (uneori și la dimensiuni de 5 mm). Rgr. este **prima investigație** ce ridică suspiciunea de NPS dacă aceștia respectă „aparent” următoarele criterii de **definiție**: nodul aparent singur, sferic, bine circumscris ≤ 3 cm, înconjurat complet de plămân aerat, fără atelectazie asociată, hiluri lărgite sau pleurezie. Deși particularitățile NPS evidențiate la Rgr. nu sunt specifice și absolute pentru etiologia benignă/malignă totuși vor fi luate în considerare unele caracteristici.

1) **Mărimea NPS**. Cu cât NPS este mai mare cu atât riscul de malignitate este crescut^{3,6}:

- nodulii < 2 cm sunt mai probabil benigni;
- nodulii > 3 cm vor fi considerați până la alte argumente decisive, maligni (aprecierea va ține cont și de celelalte criterii imagistice și clinice);

NPS au diferite „rate de probabilitate malignă” în funcție de mărime³: între 1,1–2,0 cm – rata 0,74; între 2,1–3,0 cm – rata 3,7; > 3 cm – rata 5,2²⁴.

Nodulii între 2 și 3 cm sunt mai probabil maligni chiar dacă nu se exclud alte etiologii⁸: abcese pulmonare, granulomatoza Wegener, pneumonii rotunde, limfoame, atelectazii rotunde, infarcte pulmonare, chiste hidatice etc.

2) **Rata de creștere a NPS** este apreciată în funcție de timpul de dublare a volumului NPS (pe Rgr. plană) la Rgr. seriate^{2,23,25}:

- Un timp de dublare scurt (< 20 zile) caracterizează NPS benigni (infecții – pneumonii, abcese; infarct pulmonar etc.) dar sunt și excepții (limfoame, metastaze cu creștere rapidă);
- Un timp de dublare foarte lung (> 400 – 450 zile) caracterizează leziunile sechelare, cronice stabile sau cu evoluție foarte lentă (cicatrici, tumori benigne, granulomatoze, corpi străini inclavați organizați, anomalii anatomice, atelectazii rotunde)³. Lipsa modificărilor timp de 2 ani este foarte sugestivă leziunilor benigne.
- Riscul de malignitate este crescut la un timp de dublare cuprins între 20 – 400 zile (de regulă carcinoamele bronșice). Totuși un timp de dublare peste 400 zile nu exclude complet etiologia malignă ast-

fel că și aceste leziuni necesită supraveghere periodică. O creștere de 26% a diametrului NPS echivalează cu o dublare a volumului (o creștere cu 1 – 2 cm echivalează cu o creștere de 8 ori a volumului)²¹. Metodele de radiografie cu procesare digitală a imaginii sunt mai fidele față de Rgr. simplă²¹.

3) Aspectele marginilor și conturului

- Leziunile benigne au de regulă margini bine circumscrise, uneori încapsulate. Totuși același aspect îl pot prezenta și metastazele unice.
- Leziunile maligne au de regulă margini neregulate, spiculiforme, „corona radiată” invazive în parenchimul din jur^{5-7,19}.

4) Prezența calcifierilor (mai bine evidențiate la TC)

Rgr. are o sensibilitate de 50% și o specificitate de 87% în evidențierea calcifierilor. Calcificările din interiorul nodulilor sunt mai frecvent întâlnite în leziunile benigne dar și în 10% din leziunile maligne. Calcifierile ce pot să apară în tumori cu evoluție mai lentă sunt sub formă de pete și sunt mai frecvent excentrice. Sugestive pentru benignitate sunt calcifierile difuze, tip „pop corn” (hamartoame), laminate, centrale, concentrice (tuberculoame)¹¹.

5) Imagini neechivoce ale unor leziuni benigne:

- Cavitația cu inel subțire regulat – chiste, bule;
- Bronhograma aerică pledează pentru pneumonie (rar poate apărea în cadrul carcinoamelor bronhiolo-alveolare sau limfoamelor);
- Imagine hidroaerică cu perete subțire, cu nivel înalt de lichid sau semilună aerică sau semnul „membranei ondulate” – pledează pentru chist hidatic rupt²².

6) Alte caracteristici sugestive pentru leziuni maligne²²:

- Invazia osoasă de vecinătate;
- Cavitația cu inel gros și contur interior și exterior neregulat;

Tomografia computerizată

TC asigură prezentarea de detaliu a NPS și din acest motiv este superioară Rgr. toracice. Se poate efectua: TC simplă, TC de înaltă rezoluție (High Resolution Computed Tomography – HRCT), TC cu substanță de contrast (pentru evidențierea întăririi vasculare – crescută la tumori prin vascularizație de neoformație)^{5,11,27}. Avantajele TC în caracterizarea NPS sunt:

- **Rezoluție foarte bună** – TC evidențiază detalii și NPS mici inclusiv de 3-4 mm;
- **Aprecierea superioară a caracteristicilor morfologice descrise la Rgr.**^{3,6,7,8,19};
 - Conturul lobulat (valoare predictivă 80%) și mai ales spiculiform invaziv (valoare predictivă 88 – 94%), sugerează malignitatea^{5,6,9,11}. Condiții benigne ce pot avea margini spiculiforme sunt: pneumonia lipoidă, tuberculoame, fibroze progresive.
 - Cavitățile cu contur neregulat sugerează malignitatea;
 - Îngroșarea peretilor cavitari „bordură lată” – sugerează la un diametru > 15 mm o leziune malignă, < 4 mm o leziune benignă, între 4 – 15 mm leziunea este nedeterminată;
 - Detectează calcifierile oculte și aspectul de „geam mat”;
 - Bronhograma aerică în interiorul unui NPS este sugestivă pentru carcinomul bronhoalveolar. Etiologia benignă cu acest aspect: sarcoidoza, limfoame, pneumonii.

- „Semnul haloului” – atenuare în „geam mat” ce înconjură nodulul, pledează pentru: aspergilom, tuberculom, infecție cu virus citomegalic sau herpes simplex;
- „Semnul bronhiei” – NPS pleacă de la nivelul unei bronhii – pledează pentru malignitate²⁶;
- Distorsionarea desenului vascular – pledează pentru malignitate⁸.
- **Rata de creștere.** Risc crescut de malignitate prezintă leziunile cu dublare într-un interval de 20 – 400 zile. TC asigură o apreciere eficientă, de precizie și rapidă a ratei de creștere prin volumetrie tridimensională a NPS cu rată lentă de creștere^{24,25}. Excepții de la regulă prezintă carcinomul bronhiolo-alveolar care necesită un interval de 2 ani pentru a exprima schimbare în dimensiune și metastazele unor tumori (osteosarcom, condrosarcom).
- **TC evidențiază mai bine nodulii multipli:**
 - Evidențierea unor alți noduli în alți lobi sau contralateral va lua în considerare etiologia malignă, metastaze sau chiste hidatice, micetoame multiple;
 - Evidențierea unor noduli mici „sateliți” față de unul dominant sau contextul tuberculos cu sechele ale unor episoade anterioare de tuberculoză sugerează în 90% probabilitatea etiologiei benigne (tuberculoame)^{19,22};
- **Aprecierea zonelor „ascunse”** de pe Rgr.: vârfuri, mediastin și hiluri, pereți toracici²²;
- **TC permite stadializarea TNM a leziunilor maligne** cu posibila evidențiere a unor leziuni asociate: adenopatii, pleurezii, semne de invazie, noduli în alți lobi, pericardită etc.²². Odată cu evidențierea acestor leziuni se pierde caracterul din definiție de nodul „solitar” ceea ce va determina o conduită diferențiată în funcție de stadializare.
- **Permite ghidarea puncției aspirative cu ac fin a NPS** (percutană sau transbronșică).
- **TC-densitometria** apreciază intensitatea leziunilor, atenuarea, prezența și dispoziția calcifierilor;
 - Densitatea NPS > 185 UH ar fi o limită sugestivă pentru NPS benigni;
 - Într-un studiu pe 504 NPS cu densitate între 164–264 HU, 490 (97%) au fost benigni și doar 14 (3%) au fost maligni^{7,17,27};
 - Prezența grăsimii în interior pledează pentru benigneitate (hamartoame).

TC cu contrast

Creșterea importantă a densității după administrarea substanței de contrast pledează pentru noduli maligni (ce au vascularizație mai mare ca și cei benigni)^{28,29}. Valorile standardizate ale perfuziei la TC cu contrast se corelează cu fixarea DFGlucozei în cadrul investigației PET. Creșterea atenuării cu mai puțin de 15UH după contrast sugerează o leziune benignă iar una mai mare de 20% este mai frecvent asociată cu malignitatea (sensibilitate 98%)^{28,30}. Excepțiile sunt reprezentate de granuloamele active, hamartoame, malformații arteriovenoase, pneumonii de organizare.

TC la nivelul altor regiuni (cervical, abdomen, cerebral etc.) poate evidenția tumora primară atunci când există suspiciunea metastazelor pulmonare în contextul unei suferințe extrapulmonare dar asigură și o corectă stadializare a NPS înainte de o intervenție chirurgicală radicală²².

Conduită ulterioară pentru diagnosticul etiologiei NPS

După evaluarea inițială clinică, Rgr. și TC simplă sau HRCT, NPS este în general caracterizat ca benign, malign sau indeterminat^{3,5,9,11,17,25,30}.

1. NPS benign

- Vârsta pacientului sub 30 de ani, fără istoric de fumat sau expunere la substanțe toxice cu potențial oncogen;
- NPS este mic sub 4 mm, are contur bine delimitat, cu aspect caracteristic al calcificărilor și nu evoluează timp de 2 ani. La acești NPS, nu sunt necesare investigații ulterioare.

TC sugestivă pentru chistul hidatic reclamă intervenția operatorie curativă (și diagnostică).

2. **NPS malign** – NPS peste 3 cm sau între 2 – 3 cm dar cu creștere documentată în volum și caracteristici de malignitate. Nodulii considerați maligni se vor rezeca – lobectomie + mediastinoscopie precedată de PET (pentru stadializare)¹¹;

3. **NPS indeterminat** – NPS cuprinși ca și caracteristici între cele de mai sus. Necesită investigații ulterioare: PET, biopsie percutanată sau transbronșică, toracoscopie sau doar urmărire: la tineri, nefumători cu elemente sugestive de lipsă a evoluției sau cu contraindicații majore (cardiovasculare, tulburări de coagulare) pentru mijloace invazive sau la cei care nu și-au dat acordul pentru investigații invazive. Se va aprecia conduita după un algoritm de diagnostic cu repetarea TC la 3, 6, 9, 12, 24 luni^{3,9,11,17,25} (figura 1: recomandările The Fleischner Society for Thoracic Imaging and Diagnosis; fig. 2–5: algoritm după American College of Radiology).

Figura 1.
Recomandări de urmărire și management a NPS <8 mm detectați incidental și fără screening TC după ghidurile publicate de The Fleischner Society for Thoracic Imaging and Diagnosis⁹

Dimensiunea NPS	Pacient cu risc mic	Pacient cu risc mare
≤ 4mm	Nu este necesară urmărire ulterioară	TC la 12 luni; dacă nu sunt modificări fără urmărire ulterioară
4–6 mm	TC la 12 luni, dacă nu sunt modificări, fără urmărire ulterioară	TC la 6 – 12 luni, apoi la 18 – 24 luni dacă nu sunt modificări
6–8 mm	TC la 6–12 luni, apoi 18 – 24 luni dacă nu sunt modificări	TC la 3 – 6 luni, apoi 9 – 12 luni și 24 luni dacă nu sunt modificări
>8 mm	TC la 3 – 6 – 9, și 24 luni TC cu contrast, PET și/sau biopsie	Ca și la pacienții cu risc mic

**Algoritm de diagnostic – investigații
(după American College of Radiology)¹⁷**

**Figura 2.
Nodul >1 cm, suspiciune scăzută de malignitate**

Investigații	Nivel de recomandare	Comentarii
TC, HRCT	8	Calcifieri oculte, grăsimi, semnul bronhiei
Puncție aspirativă cu ac fin PAF	8	La întărire după contrast sau PET pozitiv
PET	8	Dacă NPS este «nedeterminat» la HRCT
TC cu contrast	6	Neindicat dacă este efectuat PET
Urmărire cu control TC	4	

Nivel de recomandare: 1 = cel mai puțin recomandat, 9 = cel mai recomandat

**Figura 3.
Nodul ≥1 cm, suspiciune moderată spre mare de cancer**

Investigații	Nivel de recomandare	Comentarii
HRCT	8	Calcifieri oculte, grăsimi, semnul bronhiei
Puncție aspirativă cu ac fin PAF	8	La întărire după contrast sau PET pozitiv
PET	8	Dacă NPS este „nedeterminat” la HRCT
TC cu contrast	6	Neindicat dacă este efectuat PET
Urmărire și control TC	2	

Nivel de recomandare: 1 = cel mai puțin recomandat, 9 = cel mai recomandat

**Figura 4.
Noduli ≤1 cm, suspiciune clinică mică de cancer**

Investigații	Nivel de recomandare
Urmărire și control CT	8
HRCT	7
TC cu substanță de contrast	3
PET	3
PAF	2

Nivel de recomandare: 1 = cel mai puțin recomandat,
9 = cel mai recomandat

**Figura 5.
Noduli ≤1 cm, suspiciune clinică moderată spre mare de cancer**

Investigații	Nivel de recomandare
HRCT	8
PAF	6
Urmărire și control TC	5
TC cu substanță de contrast	4
PET	2

Nivel de recomandare: 1 = cel mai puțin recomandat,
9 = cel mai recomandat

Rezonanța magnetică nucleară – este mai puțin utilă în evaluarea parenchimului pulmonar dar permite uneori caracterizarea unor structuri de vecinătate: pleură, perete toracic, mediastin, structuri osoase. O tehnică RMN „Diffusion Weighted Imaging” – DWI prezintă rezultate încurajatoare. Fiecare „voxel” (imaginea tridimensională a pixelilor) are o intensitate care reflectă difuzia apei la acea locație și această caracteristică ar putea da indicii privind diferențierea NPS maligni (intensitate mare a semnalului > 3) de cei benigni (semnal redus). Caracteristicile metodei: sensibilitate (88,9%), specificitate (61,1%), acuratețe (79,6%)³¹. Rezultate fals pozitive apar pentru unele granuloame inflamatorii și fals negative pentru nodulii mici metastatici și unele adenocarcinoame.

tive apar pentru unele granuloame inflamatorii și fals negative pentru nodulii mici metastatici și unele adenocarcinoame.

Tomografia cu emisie de pozitroni

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) este o investigație noninvazivă (cu iradiere mică) ce permite (cu unele limite) diferențierea între etiologia malignă și benignă a unor formațiuni proliferative. PET măsoară activitatea metabolică a unor substanțe, activitate ce poate fi cuantificată în imagini. Un traser radioactiv se combină cu o substanță chimică 2-Fluoro-2-Deoxy-Glucose (FDG), similară cu un zahăr natural iar adăugarea unui

atom fluorinic radioactiv produce radiații gama. Traserul administrat intravenos emite pozitroni ce emit semnale. Țesuturile maligne au o captare superioară a FDG datorită unui metabolism mai intens al celulelor. PET simplă furnizează mai puține detalii de morfologie dar fuziunea PET cu TC și utilizarea substanței de contrast a eliminat dezavantajele PET izolate^{2,9,10,12}. Tehnica „Standardized Uptake Ratio (SUR)” are mare acuratețe. Se apreciază că o captare mai mare de 2,5 SUR ar fi sugestivă pentru etiologia malignă în proporție de 90%. Probabilitatea ca un proces necaptant să fie malign este mică de 5%³².

- PET este utilă în diagnosticul pozitiv al tumorilor maligne, în stadializarea și restadializarea tumorilor;
- PET poate diferenția țesuturile cicatriciale (ce nu fixează traserul) de cele tumorale;
- PET este utilă în monitorizarea tratamentului oncologic și chirurgical;

Dacă PET arată că o formațiune este benignă se va face ulterior urmărirea periodică a NPS prin TC (fără necesitatea biopsiei invazive). Dacă PET indică o captare de tip „malign” se stabilește locul de efectuare a biopsiei și se apreciază stadializarea, care pot recomanda cura radicală a tumorii (pentru stadiile incipiente) sau abținerea de la aceasta și doar tratament oncologic specific în stadiile avansate sau în anumite forme histopatologice (cancer microcelular, metastaze).

În diagnosticul NPS sensibilitatea PET pentru evidențierea malignității unui NPS este 95%, specificitatea >85%. PET + TC a scăzut cu 15% intervențiile chirurgicale pentru diagnosticul de

benignitate sau malignitate a leziunilor de tip NPS^{32,34}. Rezultate fals negative ale PET: adenocarcinomul cu zone cicatriceale, carcinoidul bronșic, carcinomul bronhiolo-alveolar, tumorile < 1 cm, tumorile cu rată de metabolism scăzută. Rezultate fals pozitive ale PET: hiperglicemia, granulomatoze cazoase cu inflamație activă, sarcoidoză, histoplasmoză, infecții fungice.

Procedee bioptice pentru diagnosticul etiologic al NPS

Un mare pas în diagnosticul etiologic de certitudine al NPS este obținerea țesutului pentru efectuarea examenului histopatologic. Metodele de obținere ale biopsiilor sunt diverse:

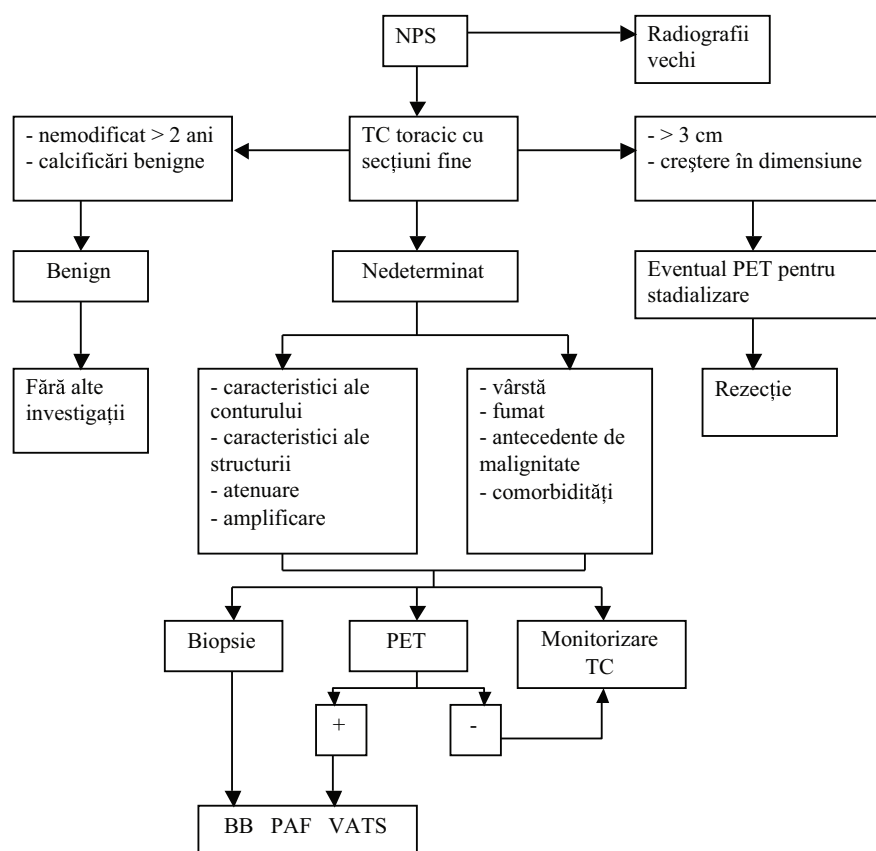
- Bronhoscopie cu prelevate: biopsie bronșică, biopsie trans (traheo) bronșică (BTB), puncție aspirativă cu ac fin transbronșică (PATB)^{13-15, 26, 35-39};
- Toracoscopie videoasistată sau toracotomie^{16,39,40}.

Bronhoscopia

Bronhoscopia permite efectuarea următoarelor manopere diagnostice^{35-39,41}:

- Evaluare macroscopică a arborelui bronșic cu evidențierea semnelor directe sau indirecte de neoplazii sau particularități ale unor afecțiuni ce reprezintă indicii etiologice;
- Obținerea de prelevate: aspirat bronșic, biopsie și broșaj bronșic, lavaj bronhoalveolar, BTB sau PATB din NPS parenchimos sau din mediastin;

Figura 6.
Algoritm de diagnostic și management al NPS³



Ghidarea biopsiilor se poate efectua prin: TC cu "bronhoscopie virtuală", bronhoscopia cu autofluorescență, echografia endobronșică (EBUS – FNA: Endobronchial ultrasound guided needle aspiration with fine needle aspiration), ghidarea electromagnetică^{13, 36-39, 42, 43}.

Bronhoscopia are un randament diagnostic pentru NPS între 36-68% în funcție de diferiți autori, pentru leziuni maligne 40-68%^{13,15,41}, 64%¹³, pentru cele benigne 12-41%^{15,41}, 35%¹³. Factorii ce cresc randamentul sunt: dimensiunea NPS > 2 cm (56%), localizarea în 1/3 internă a câmpurilor pulmonare (82%) pentru NPS maligni⁴², „semnul bronhiei” prezent 60-90% și doar 14-30% când semnul bronhiei nu este prezent, vizualizare endoscopică a unei formațiuni (79-98%)²⁶.

Echografia endobronșică este o metodă foarte modernă și fiabilă pentru evidențierea țesuturilor peribronșice și investigarea gradului de invazie al tumorilor bronșice în țesuturile bronșice și peribronșice. Utilizează sonde miniaturale ce trec prin canalul bronhoscopului și traductori cu frecvențe ridicate 20MHz (ecouri cu rezoluție de 1mm și o penetrare > 4cm)^{13,15}.

Sensibilitatea metodei este foarte ridicată. Kurimoto³⁷ găsește într-un studiu comparativ al rezultatelor echografice, cu piesele de rezecție de la pacienții cu cancer incipient, o corelație de 100% între gradul de penetrare al straturilor la imaginea echografică și cel găsit la examenul histopatologic.

Bronhoscopia cu autofluorescență utilizează lumina albastră și permite diagnosticul precoce al leziunilor incipiente neoplazice prin evidențierea zonelor cu fluorescență modificată, scăzută (zonele modificate malign apar de culoare „brună” față de normalul „verde”). Acuratețea diagnostică a cancerelor preinvazive cu ajutorul autofluorescenței poate fi îmbunătățită de la 60% la 90% utilizând în aditie sistemul echografic pentru definirea gradului de integritate al epiteliului și al straturilor subepiteliale. Metoda combinată permite: diagnosticul unor NPS centrali aflați în apropierea bronhiilor, stadializarea T – invazia tumorii subiacent și în suprafață, stadializarea N – invazia ganglionară (superioară față de stadializarea TC), invazia tumorală locală în vase^{14,39}.

Toracosopia videoasistată

Toracosopia videoasistată (VATS) permite⁴⁴:

- examinarea endoscopică a spațiului pleural, a plămânului subiacent, a mediastinului, pericardului și a diafragmului și stabilirea diagnosticului atunci când investigațiile neinvazive curente și biopsiile percutane nu au fost concludente;
- prelevarea unor biopsii largi (pleurale, pulmonare, mediastinale, pericardice), ținute cu rată ridicată de confirmare etiologică și de stadializare corectă a tumorilor cu evitarea toracotomiei putând fi indicată la pacienți ce au contraindicație sau care refuză biopsia cu torace deschis^{5, 11,39,40,44}.

Toracosopia este o manoperă invazivă ce reclamă anestezie generală și respectarea contraindicațiilor (nerecomandată în leziunile centrale când se preferă toracotomia)^{16,40,45}.

Toracotomia

Toracotomia (TT) poate fi necesară în stabilirea etiologiei unui NPS atunci când prin examinări exhaustive incluzând mijloace neinvazive (TC, PET, bronhoscopie) sau invazive (toracoscopie, punctii percutane sau BTB) încă nu se cunoaște cauza. Dezvoltarea manoperelor de toracoscopie videoasistată

chirurgicală în ultimii ani a redus foarte mult indicațiile toracotomiei^{2,5,11,16,39, 40}. Indicațiile toracotomiei pentru NPS sunt:

- diagnosticul extemporaneu al NPS indeterminați sau al celor cu mare probabilitate pentru etiologia malignă + cura radicală cu excizia acestora și controlul adenopatiilor satelite;
- rezolvarea terapeutică a NPS (st.IA) confirmați – lobectomie cu evaluarea bioptică a ganglionilor sateliți^{2,21};

Echipa de medici specialiști (pneumolog, radiolog, histopatolog, oncolog, chirurg toracic) va stabili după caz, la fiecare pacient beneficiile pentru diagnostic și tratament aduse de toracotomie și riscul acesteia având în vedere complicațiile recunoscute ale TT.

Bibliografie

1. Leef JL, Klein JS – The solitary pulmonary nodule. *Radiologic Clinics of North America* 2002; 40:123-143;
2. Sanjay Manocha, Sat Sharma – Solitary Pulmonary Nodule: Differential Diagnoses & Workup, *eMedicine*, 2006;
3. Soubani AO – The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule *Postgraduate Medical Journal* 2008; 84:459-466;
4. Murthy SC, Rice TW – The solitary pulmonary nodule: a primer on differential diagnosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:239-249;
5. Winer-Muram HT – The Solitary Pulmonary Nodule, *Radiology* 2006;239:34-49;
6. Seemann MD, Seemann O, Luboldt W et al.- Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest Xray, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer* 2000;29:105-24;
7. Colice GL – Chest CT for known or suspected lung cancer. *Chest* 1994;106:1538-50;
8. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP et al. – Solitary pulmonary nodules: part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000;20:43-58;
9. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G et al.- Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237:395-400;
10. Mavi A, Lakhani P, Zhuang H – Fluorodeoxyglucose-PET in characterizing solitary pulmonary nodules, assessing pleural diseases, and the initial staging, restaging, therapy planning, and monitoring response of lung cancer. *Radiol Clin North Am.* Jan 2005;43 (1):1-21;
11. Yeong Joo Jeong, Chin A, Soo Lee Y KS – Solitary Pulmonary Nodules: Detection, Characterization and Guidance for Further Diagnostic and Treatment *AJR* 2007; 188:57-68;
12. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R – PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics*. Sep-Oct 2004;24 (5):1411-31;
13. Arakawa A, Matsukawa T, Kira M et al – Value of ultrasound-guided core-needle biopsy for peripheral intrathoracic and mediastinal lesions. *Comput Med Imaging Graph.* Jan-Feb 1997;21 (1):23-8;
14. Hopman DF, Lunn W, Erbst A – Autofluorescence Bronchoscopy and Endobronchial Ultrasound: A Practical Review, *Ann Thorac Surg* 2005;80:2395-2401
15. Yuan A, Yang PC, Chang DB et al – Ultrasoundguided aspiration biopsy of small peripheral pulmonary nodules. *Chest* 101:926-930, 1992;
16. Eichfeld U, Dietrich A, Otto R – Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary nodules after CT-guided marking with a spiral wire. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:313 -316;
17. Khan A, Davis SD, Goodman PC et al – Expert Panel on Thoracic Imaging. Solitary pulmonary nodule. Reston (VA): *American College of Radiology (ACR)*; 2005;
18. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK et al – Evidence for the treatment of

- patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? An ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* 2007;132:94S-107S;
19. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP et al – Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* 1986;160 (2):307-312;
 20. Quint LE, Park CH, Iannettoni MD – Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. *Radiology* 2000;217:257-61;
 21. Sat Sharma – Solitary Pulmonary Nodule, *eMedicine*, Jun 14, 2006;
 22. Jimborean G, Ianosi ES, Togănel C ș.a. – *Examenul clinic în pneumologie. Examenul radiologic și alte metode de imagistică toracopulmonară*. Pneumologie, University Press, Targu Mures, 2008, 12 -13, 27 – 71, 109 – 13;
 22. Swierzewski SJ – Solitary Pulmonary Nodule, diagnosis, *Pulmonology channel*, rev Dec 2007;
 23. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ et al – Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology* 2000;217:251-6;
 24. Steele JD, Buell P – Asymptomatic solitary pulmonary nodules. Host survival, tumor size, and growth rate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;65:140-51;
 25. Bilaceroglu S, Kumcuoglu Z, Alper H et al – CT bronchus sign-guided bronchoscopic multiple diagnostic procedures in carcinomatous solitary pulmonary nodules, *Respiration* 1998; 65:49-55;
 26. Gurney JW – Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology* 1993;186:405-13;
 27. Zhang M, Kono M – Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT. *Radiology* 1997;205:471-8;
 28. Kenneth AM, Matthew RG, AM Fuentes – Standardized Perfusion Value: Universal CT Contrast Enhancement Scale that Correlates with FDG PET in Lung Nodules, *Radiology*. 2001;220:548-553;
 29. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM et al – The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997;157:849-55;
 30. Satoh S, Kitazume Y, Ohdama S et al – Can Malignant and Benign Pulmonary Nodules Be Differentiated with Diffusion-Weighted MRI? *AJR* 2008; 191:464-470;
 31. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L et al. – Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998;16:1075-84;
 32. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP et al.- Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1361-7;
 33. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP – Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. Oct 2005;128 (4):2490-6;
 34. Radke JR, Conway WA, Eyler WR et al. – Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. Factors predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1979;76:176-9;
 35. Merritt SA, Gibbs JD, Yu CK et al – Image-Guided Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. *Chest*, November 1, 2008; 134 (5): 1017 – 1026;
 36. Kurimoto N, Murayama M, Morita K et al. Clinical applications of endobronchial ultrasonography in lung diseases *Endoscopy* 1998;30 (suppl 1):A8-A12;
 37. Swierzewski SJ – Solitary Pulmonary Nodule, diagnosis, *Pulmonology channel*, reviewed Dec 2007;
 38. Jimborean G – Fibronhoscopia. Puncția biopsie transbronșică. *Toracoscopia. Investigatii morfologice în pneumologie*. Editura Petru Maior Targu Mures 2005, 8 – 75;
 39. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ et al – Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1993;56:825-30
 40. Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB et al – Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experience with 1,027 consecutive cases. *Chest* 1995;108:131-7;
 41. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB et al. – Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;117:1049-54;
 42. Merritt SA, Gibbs JD, Yu KC et al – Image-Guided Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions, *Chest*, November 1, 2008; 134 (5): 1017 – 1026;
 43. Giudicelli R, Thomas P, Ragni J et al – Videothoroscopie chirurgicale. *Encycl. Med. Chir. (Paris, France). Techniques chirurgicales – Thorax, 42-450, 199 ;*
 44. Boutin C, Loddenkemper R, Astoul P – Diagnostic and therapeutic thoracoscopy: techniques and indications in pulmonary medicine. *Tubercle and Lung Disease* 1993, 94:225-239;