

Μονήρης Πνευμονικός Όζος : πότε είναι καρκίνος; Παρουσίαση περιστατικού – Ανασκόπηση της Διε- θνούς Βιβλιογραφίας

Ελευθερία Χαΐνη

Πνευμονολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομεί-
ου Κέρκυρας

Περίληψη: Ο Μονήρης Πνευμονικός Όζος (solitary pulmonary nodule - SPN) είναι συχνό εύρημα, που μπορεί να αντιπροσωπεύει πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονα ή άλλες κακοήθειες ή καλοήθειες βλάβες. Η καθυστέρηση στη χειρουργική αφαίρεση ενός κακοήθους όζου αποβαίνει μοιραία για τον ασθενή, ενώ η χειρουργική αφαίρεση καλοήθους όζου απλώς εκθέτει τον ασθενή σε κινδύνους.

Σκοπός-Μέθοδος: Γι αυτό σκοπός του άρθρου είναι η διερεύνηση, βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας, των κριτηρίων, βάσει των οποίων ένας όζος θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ότι οφείλεται σε καλοήθεια ή κακοήθεια.

Αποτελέσματα: Οι διάφορες μελέτες δείχνουν μεγάλη διαφορά στη συχνότητα παρουσίας όζου (8 - 51%) και στη συχνότητα κακοήθειας σε ασθενείς με όζους (1.1 - 12%). Η συχνότητα της κακοήθειας ποικίλλει ανάλογα με το μέγεθος του όζου (0 - 1% για όζους < 5 mm, 6 - 28% για όζους 5 - 10 mm, και 64 - 82% για όζους > 20 mm). Ο κίνδυνος κακοήθειας για όζους με λεία παρυφή είναι περίπου 20 - 30%. Σε όζους με ακανόνιστα, λοβωτά, ή ακτινωτά άκρα, η συχνότητα κακοήθειας είναι υψηλότερη (33 - 100%). Όζοι τύπου σκιάσεων αμιγώς θολής υάλου είναι πιθανότερο να είναι κακοήθειες (59 - 73%) συγκριτικά με συμπαγείς όζους (7 - 9%). Η ευαισθησία της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography - PET) για τον προσδιορισμό ενός κακοήθους SPN είναι σημαντικά υψηλή (80 - 100%), ενώ η ειδικότητα είναι χαμηλότερη (40 - 100%). Η Δυναμική Υπολογιστική Τομογραφία (Dynamic CT) με επίταση του όζου, μετά από χορήγηση σκιαγραφικού, δίνει την πλέον υποσχόμενη ευαισθησία (ευαισθησία 98 - 100%, ειδικότητα 54 - 93%) μεταξύ των διάφορων απεικονιστικών εξετάσεων. Η υπό CT κατευθυνόμενη δια βελόνης βιοψία έχει εξαιρετική ευαισθησία και ειδικότητα, όταν η βιοψία

δώσει αποτέλεσμα για καλοήθεια ή κακοήθεια. Εντούτοις, στο 20% των περιπτώσεων τα αποτελέσματα είναι μη διαγνωστικά.

Συμπεράσματα: Η συχνότητα του SPN και η συχνότητα κακοήθειας σε ασθενείς με SPN ποικίλλουν ευρέως. Η ερμηνεία αυτών των διαφορών πρέπει να λαμβάνει υπόψη όχι μόνο τα χαρακτηριστικά του όζου, αλλά και τον πληθυσμό που εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο. Σύγχρονες απεικονιστικές εξετάσεις και η υπό CT κατευθυνόμενη διαβελόνης βιοψία έχουν υψηλή ευαισθησία στο προσδιορισμό ενός κακοήθους SPN, αλλά η ειδικότητα των απεικονιστικών τεχνικών ποικίλλει και συχνά είναι χαμηλή.

Παρουσίαση Περιστατικού

Ανδρας,, 56 ΕΤΩΝ

Καπνιστής 40 τσιγάρων /24ωρο (>50 pack years)

Στεφανιαία Νόσος – Οξύ Εμφραγμα Μυοκαρδίου (1999) Σακχαρώδης Διαβήτης

7-01-2010

Προσήλθε στο Νοσοκομείο για άτυπο κοιλιακό άλγος Α/α Θώρακα (Εικ. 1) και CT Θώρακα (Εικ. 2,3): Μονήρης όζος AP κάτω λοβού, με ακτινωτή παρυφή, διαμέτρου 2 εκ., χωρίς ατελεκτασία, υπεζωκοτική συλλογή, λεμφαδενικές διογκώσεις.

Βιοψία Οζου: Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα

CT Εγκεφάλου – Άνω/Κάτω Κοιλίας : αρνητικές δευτεροπαθών εντοπίσεων

Διάγνωση: Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα – Στάδιο I

Φεβρουάριος 2010: Χειρουργική αφαίρεση όζου (Αριστερή Κάτω Λοβεκτομή)

4-10-2010: Σταδιοποίηση

Ασθενής ασυμπτωματικός, χωρίς υποτροπή νόσου.

CT Εγκεφάλου – Άνω/Κάτω Κοιλίας : αρνητικές δευτεροπαθών εντοπίσεων

CT θώρακα (Εικ. 4,5,6): Μετεγχειρητικές αλλοιώσεις αριστερής κάτω λοβεκτομής

Ορισμός

Μονήρης Πνευμονικός Οζος (Solitary Pulmonary Nodule, SPN) ορίζεται η μονήρης, καλώς αφοριζόμενη, σφαιρική ακτινογραφική σκίαση διαμέτρου ≤ 3 cm και η οποία περιβάλλεται πλήρως από πνευμονικό ιστό. Δεν πρέπει να συνυπάρχει ατελεκτασία, πυλαία διόγκωση ή υπεζωκοτική συλλογή.¹

Ο όρος νομισματοειδής βλάβη (coin lesion) δεν χρησιμοποιείται πλέον, επειδή οι όζοι είναι σφαιρικοί και όχι νομισματοειδούς σχήματος. Εστιακές πνευμονικές βλάβες διαμέτρου >3 cm ονομάζονται πνευμονικές μάζες (lung masses) και προφανώς αντιπροσωπεύουν βρογχογενές καρκίνωμα μέχρις αποδείξεως του αντιθέτου.

Όζοι διαμέτρου $< 8 - 10$ mm ορίζονται ως οζίδια για να διαχωρίζονται από τον κλασικό SPN, επειδή η πιθανότητα να οφείλονται σε κακοήθεια είναι πολύ χαμηλή.



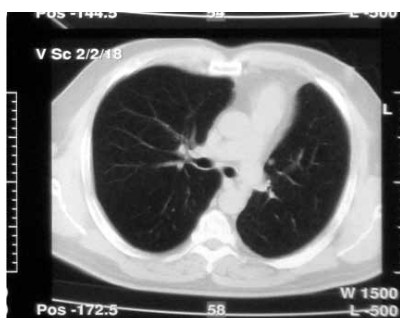
Εικόνα 1.



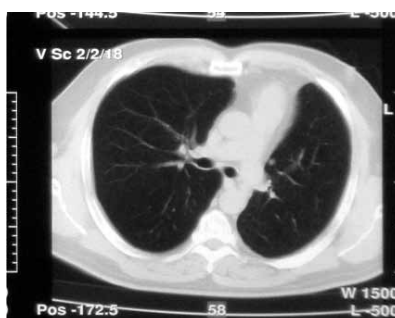
Εικόνα 2.



Εικόνα 3.



Εικόνα 4.



Εικόνα 5.



Εικόνα 6.

Εισαγωγή

Λόγω της ευρείας χρήσης της CT στη διερεύνηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων ο SPN αποτελεί συχνό εύρημα. Η αιτία του SPN κυμαίνεται από καρκίνο πνεύμονα και μεταστάσεις από εξωθωρακικές πρωτοπαθείς κακοήθειες έως λοιμώξεις, ουλές και άλλες καλοήθειες βλάβες. Καθώς οι απεικονιστικές τεχνικές βελτιώνονται και περισσότεροι όζοι ανιχνεύονται, η βέλτιστη αντιμετώπιση του SPN αποτελεί σημαντική πρόκληση για τον πνευμονολόγο. Οι στρατηγικές που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος περιλαμβάνουν ακτινογραφική παρακολούθηση, λήψη δείγματος ιστού, ή χειρουργική αφαίρεση. Αν και η χειρουργική αφαίρεση για αρχικό στάδιο καρκίνου πνεύμονα προσφέρει δυνητικά ριζική θεραπεία και τη μέγιστη επιβίωση, δεν είναι ελεύθερη επιπλοκών και πιθανόν δεν είναι αναγκαία σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών με καλοήγη SPN. Η κλινική απόφαση, που βασίζεται σε στοιχεία (Evidence-based clinical decision making), πρέπει να ενσωματώνει στοιχεία για την συχνότητα του SPN και της κακοήθειας σε ένα αντιπροσωπευτικό πληθυσμό ασθενών, τα ακτινογραφικά χαρακτηριστικά του όζου, και τους δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες του ασθενούς. Στο άρθρο αυτό δίνονται απαντήσεις βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας στα ακόλουθα ερωτήματα: 1 ποιά είναι η συχνότητα του SPN; 2 ποιά η συχνότητα κακοήθειας σε όζους με διαφορετικά χαρακτηριστικά (μέγεθος, μορφολογία, και τύπο σκίασης); 3 ποιά η συσχέτιση μεταξύ ρυθμού ανάπτυξης, ιστολογίας και άλλων χαρακτηριστικών του όζου; και 4 ποια τα χαρακτηριστικά και ποιά η συχνότητα των επιπλοκών της εφαρμογής των διαφόρων εξετάσεων για τη διαγνωστική διερεύνηση του SPN;

Ποιά είναι η Συχνότητα των SPNs;

Η απάντηση στο ερώτημα αυτό δίνεται από μελέτες ελέγχου πληθυσμού (screening) για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου πνεύμονα ^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14} (Πίνακας 1).

Συχνότητα Οζων	8 - 51%
Συχνότητα Κακοήθων Οζων	1.1 - 12%

Πίνακας 1.

Συχνότητα SPN – Συχνότητα Κακοήθων SPN

Οι μελέτες αυτές περιέλαβαν πληθυσμούς, που πιστεύεται ότι ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο πνεύμονα, συνήθως ως αποτέλεσμα του καπνίσματος. Μεταξύ των μελετών υπήρξε ευρεία διαφορά τόσο στη συχνότητα των όζων (8 - 51%) όσο και στη συχνότητα κακοήθων όζων (1.1 - 12%). Οι διαφορές μεταξύ των μελετών οφείλονται στην απουσία προτυποποίησης στη μέθοδο (π.χ. χρήση διαφορετικών ακτινογραφικών τεχνικών, διαφορετικής ποιότητας αξονικές, διαφορετικοί ακτινοδιαγνώστες), στο πληθυσμό που περιέλαβαν

(πρώην καπνιστές, ενεργοί καπνιστές, βαρείς καπνιστές) και στο τρόπο καταγραφής των αποτελεσμάτων.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι οι όζοι που ανιχνεύθηκαν στις επιδημιολογικές (screening) μελέτες διαφέρουν σημαντικά από τους όζους που ανιχνεύονται στη συνήθη κλινική πρακτική. Στις στοχευμένες μελέτες οι όζοι τείνουν να είναι μικρότεροι, η επίπτωση των κακοήθων όζων πολύ μικρότερη και ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου του καρκινωμάτους όζου (tumor volume doubling times - VDTs) γενικά μεγαλύτερος.

Ποιά η συχνότητα Κακοήθειας σε Όζους με Διαφορετικά Χαρακτηριστικά;

Τρία είναι τα χαρακτηριστικά του μονήρους όζου που αξιολογούνται: το μέγεθος, η μορφολογία, και ο τύπος της σκίασης.

Μέγεθος Όζου

Μελέτες ^{3,7,13,15,16,17,18} έχουν διαπιστώσει αναλογική αύξηση του κινδύνου κακοήθειας με το μέγεθος του όζου (Πίνακας 2).

Διάμετρος Όζου	Πιθανότητα Κακοήθειας
< 5 mm	0 - 1%
5 - 10 mm	6 - 28%
> 2 cm	64 - 82%

Πίνακας 2.

Συχνότητα κακοήθειας ανάλογα με το μέγεθος του SPN

Η επίπτωση της κακοήθειας σε όζους < 5 mm είναι εξαιρετικά χαμηλή (0 - 1%), σε όζους διαμέτρου 5 - 10 mm είναι μεγαλύτερη (6 - 28%) και πολύ υψηλή σε όζους διαμέτρου > 2 cm (64 - 82%).

Η διαπίστωση της εξαιρετικά χαμηλής πιθανότητας κακοήθειας σε όζους μεγέθους < 5 mm οδήγησε στην οδηγία της Fleischner Society ¹⁹ ότι δεν απαιτείται παρακολούθηση ασθενών με όζους μέχρι 4 mm, υπό την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς δεν έχουν παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου πνεύμονα.

Μορφολογία Όζου

Ο κίνδυνος κακοήθειας σε όζους με λεία όρια είναι 20 - 30%, ενώ σε όζους με ακανόνιστα, λοβωτά ή ακτινωτά όρια ο κίνδυνος κακοήθειας είναι πολύ υψηλότερος 33 έως 100% (Πίνακας 3) ^{7, 17,18,19,20,21}. Ακανόνιστα, λοβωτά.

Μορφή Ορίων SPN	Πιθανότητα Κακοήθειας
Λεία Όρια	20 - 30%
Ακανόνιστα, λοβωτά ή Αχτινωτά Όρια	33 - 100%

Πίνακας 3.

Πιθανότητα κακοήθειας ανάλογα με τη μορφή των ορίων του SPN

Τύπος Σκίασης

Ο τύπος του όζου ταξινομείται ως συμπαγής, εν μέρει συμπαγής ή τύπου θολής υάλου. Η επίπτωση κακοήθειας σε συμπαγείς όζους είναι η μικρότερη (7 - 9%), ενώ είναι πολύ υψηλότερη (59 - 73%) σε όζους τύπου θολής υάλου^{5,7} και σε όζους εν μέρει συμπαγείς (63%) (Πίνακας 4)¹⁴.

Τύπος SPN	Πιθανότητα κακοήθειας
Συμπαγής	7 - 9%
Εν μέρει Συμπαγής	63%
Τύπου θολής υάλου	59 - 73%

Πίνακας 4.
 Πιθανότητα κακοήθειας
 ανάλογα με τον τύπο του SPN

Ποιός είναι ο Ιστολογικός Τύπος και η φυσική ιστορία (Ρυθμός αύξησης μεγέθους) Μικρών πνευμονικών όζων με διαφορετικά χαρακτηριστικά;

Το Βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα (Bronchioloalveolar carcinoma BAC) ήταν ο συχνότερος ιστολογικός τύπος (70 - 100%) σε όζους με τύπο αμιγώς ή κατ' εξοχήν θολής υάλου.^{7, 22, 23, 24,25,26,27,28,29}

Η αύξηση του μεγέθους του όζου συσχετίζεται σταθερά με την πιθανότητα κακοήθειας. Ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου του κακοήθους όζου διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του όζου: 813 ± 375 ημέρες για σκιάσεις αμιγώς τύπου θολής υάλου, 457 ± 260 ημέρες για μεικτού τύπου ή εν μέρει θολής υάλου σκιάσεις και 149 ± 125 ημέρες για συμπαγείς σκιάσεις (Πίνακας 5)²².

Τύπος SPN	Πιθανότητα κακοήθειας
Συμπαγής	149 ± 125 ημέρες
Εν μέρει συμπαγής	457 ± 260 ημέρες
Τύπου θολής υάλου	813 ± 375 ημέρες

Πίνακας 5.
 Χρόνος διπλασιασμού όγκου
 ανάλογα με τον τύπο του SPN

Εξαιρετικά σημαντική είναι η διαπίστωση ότι όζος τύπου θολής υάλου, που φαίνεται σταθερός σε μέγεθος για 2 χρόνια, μπορεί να οφείλεται σε καρκίνο.²² Η διαπίστωση αυτή ανέτρεψε την επικρατούσα άποψη ότι όζος ακτινογραφικά σταθερός για δύο χρόνια οφείλεται σε καλοήθεια.

Ποιά είναι τα χαρακτηριστικά εφαρμογής των εξετάσεων για τη διαγνωστική διερεύνηση του SPN και ποια η συχνότητα των επιπλοκών;

Η χειρουργική αφαίρεση ενός όζου ύποπτου για κακοήθεια παραμένει το "gold standard," αλλά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο και υψηλό κόστος. Γι αυτό απαιτεί-

ται εναλλακτική διαγνωστική διερεύνηση, η οποία να είναι ελάχιστα επεμβατική και ακριβής (Πίνακας 6).

Τεχνική	Ευαισθησία	Ειδικότητα
PET scan	80 - 100%	40 - 100%
Δυναμική (dynamic) CT με σκιαγραφική επίταση όζου	98 - 100%;	54 - 93%;
CT Κατευθυνόμενη βιοψία διά βελόνης	82 - 100%	100%

Πίνακας 6.
 Χαρακτηριστικά διαγνωστικών τεχνικών

Επί του παρόντος, η πλέον μελετημένη διαγνωστική εξέταση είναι το PET scan. Η ευαισθησία του PET για τον προσδιορισμό κακοήθειας είναι υψηλή (80 - 100%).^{30,31,32,33} Αντίθετα, η ειδικότητα του PET είναι χαμηλότερη (40 - 100%).

Η δυναμική (dynamic) CT με σκιαγραφική επίταση του όζου, σε σύγκριση με την Υψηλής Ευκρίνειας CT (HRCT), έχει σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στον προσδιορισμό κακοήθων όζων (ευαισθησία 98 - 100%, ειδικότητα 54 - 93%).^{34,35,36}

Η υπό CT κατευθυνόμενη βιοψία διά βελόνης^{37,38,39,40} έχει εξαιρετική ευαισθησία (82 - 100%) και ειδικότητα (100%), όταν η βιοψία δίνει αποτελέσματα για ειδική καλοήγη νόσο ή κακοήθεια. Το μειονέκτημα είναι η δυσχέρεια στη καλή λήψη υλικού με συνέπεια στο 20% η βιοψία να μην είναι διαγνωστική και να απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με άλλες τεχνικές σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κακοήθεια. Επιπλέον, η τεχνική αυτή σχετίζεται με κίνδυνο για πνευμοθώρακα στο 15 έως 43% των περιπτώσεων (μέση τιμή 26.5%). Το 4 - 18% (μέση τιμή 5%) των ασθενών με πνευμοθώρακα χρειάζονται τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα.^{37,38,39,40}

Συνδυασμένη στρατηγική λήψης ιστού (διαδερμικά και βρογχοσκοπικά) σε όζους μέχρι 4 cm σε διάμετρο έδειξε ευαισθησία και ειδικότητα 100%.⁴¹

Συμπεράσματα

Στο άρθρο αυτό αναλύθηκαν στοιχεία βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την επίπτωση του SPN, τη συχνότητα κακοήθειας σε ασθενείς με SPN, τα χαρακτηριστικά του SPN, που σχετίζονται με κακοήθεια, και την ακρίβεια των διαφόρων διαγνωστικών τεχνικών διερεύνησης του SPN. Εντούτοις, παραμένουν σοβαρά ερωτήματα και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την απάντησή τους.

Conclusion

The Single Pulmonary Nodule (SPN) is a diagnostic and therapeutic challenge for chest physician. This review article tried to report the characteristics of the SPN, which can help the pulmonary physician in evidence based making decision. Although some criteria can distinguish malignant from benign SPN many questions need answers.

Βιβλιογραφία

1. Patz, EF, Jr, Lowe, VJ, Hoffman, JM, et al Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 1993;188,487-490
2. Veronesi, G, Bellomi, M, Spaggiari, L, et al Low dose spiral computed tomography for early diagnosis of lung cancer: results of baseline screening in 5,000 high-risk volunteers; ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2006;24(suppl),7029
3. Henschke, CI, Yankelevitz, DF, Naidich, DP, et al CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231,164-168
4. Gohagan, J, Marcus, P, Fagerstrom, R, et al Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004;126,114-121
5. Li, F, Sone, S, Abe, H, et al Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings. *Radiology* 2004;233,793-798
6. Li, F, Sone, S, Abe, H, et al Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathologic, and imaging findings. *Radiology* 2002;225,673-683
7. Takashima, S, Sone, S, Li, F, et al Small solitary pulmonary nodules (≤ 1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: reliable high-resolution CT features of benign lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180,955-964
8. Sone, S, Li, F, Yang, ZG, et al Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001;84,25-32
9. Swensen, SJ, Jett, JR, Hartman, TE, et al Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226,756-761
10. Swensen, SJ, Jett, JR, Sloan, JA, et al Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165,508-513
11. Nawa, T, Nakagawa, T, Kusano, S, et al Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002;122,15-20
12. Henschke, CI, Yankelevitz, DF, Libby, DM, et al Early Lung Cancer Action Project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann NY Acad Sci* 2001;952,124-134
13. Henschke, CI, McCauley, DI, Yankelevitz, DF, et al Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354,99-105
14. Diederich, S, Wormanns, D, Lenzen, H, et al Screening for asymptomatic early bronchogenic carcinoma with low dose CT of the chest. *Cancer* 2000;89(suppl),2483-2484
15. Henschke, CI, Yankelevitz, DF, Mirtcheva, R, et al CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178,1053-1057
16. Suzuki, K, Nagai, K, Yoshida, J, et al Video-assisted thoracoscopic surgery for small indeterminate pulmonary nodules: indications for preoperative marking. *Chest* 1999;115,563-568
17. Zerhouni, EA, Stitik, FP, Siegelman, SS, et al CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 1986;160,319-327
18. Siegelman, SS, Khouri, NF, Leo, FP, et al Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* 1986;160,307-312
19. 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
20. 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;157,849-855
21. Swensen, SJ, Brown, LR, Colby, TV, et al Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology* 1995;194,393-398
22. Hasegawa, M, Sone, S, Takashima, S, et al Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000;73,1252-1259
23. Kishi, K, Homma, S, Kurosaki, A, et al Small lung tumors with the size of 1cm or less in diameter: clinical, radiological, and histopathological characteristics. *Lung Cancer* 2004;44,43-51
24. Nakamura, H, Saji, H, Ogata, A, et al Lung cancer patients showing pure ground-glass opacity on computed tomography are good candidates for wedge resection. *Lung Cancer* 2004;44,61-68
25. Nakata, M, Sawada, S, Saeki, H, et al Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2003;75,1601-1605
26. Suzuki, K, Asamura, H, Kusumoto, M, et al "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of

- ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 2002;74,1635-1639
27. Watanabe, S, Watanabe, T, Arai, K, et al Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2002;73,1071-1075
 28. Wang, JC, Sone, S, Feng, L, et al Rapidly growing small peripheral lung cancers detected by screening CT: correlation between radiological appearance and pathological features. *Br J Radiol* 2000;73,930-937
 29. Aoki, T, Nakata, H, Watanabe, H, et al Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174,763-768
 30. Hung, GU, Shiau, YC, Tsai, SC, et al Differentiation of radiographically indeterminate solitary pulmonary nodules with. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31,51-54
 31. Croft, DR, Trapp, J, Kernstine, K, et al FDG-PET imaging and the diagnosis of non-small cell lung cancer in a region of high histoplasmosis prevalence. *Lung Cancer* 2002;36,297-301
 32. Matthies, A, Hickeson, M, Cuchiara, A, et al Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2002;43,871-875
 33. Herder, GJ, Golding, RP, Hoekstra, OS, et al The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31,1231-1236
 34. Potente, G, Iacari, V, Caimi, M The challenge of solitary pulmonary nodules: HRCT evaluation. *Comput Med Imaging Graph* 1997;21,39-46
 35. Swensen, SJ, Viggiano, RW, Midthun, DE, et al Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214,73-80
 36. Yi, CA, Lee, KS, Kim, EA, et al Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology* 2004;233,191-199
 37. Hayashi, N, Sakai, T, Kitagawa, M, et al CT-guided biopsy of pulmonary nodules less than 3 cm: usefulness of the spring-operated core biopsy needle and frozen-section pathologic diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170,329-331
 38. Laurent, F, Latrabe, V, Vergier, B, et al CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20 mm: results with an automated 20-gauge coaxial cutting needle. *Clin Radiol* 2000;55,281-287
 39. Wallace, MJ, Krishnamurthy, S, Broemeling, LD, et al CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (≤ 1 -cm) pulmonary lesions. *Radiology* 2002;225,823-828
 40. Yamagami, T, Iida, S, Kato, T, et al Usefulness of new automated cutting needle for tissue-core biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance. *Chest* 2003;124,147-154
 41. Welker, JA, Alattar, M, Gautam, S Repeat needle biopsies combined with clinical observation are safe and accurate in the management of a solitary pulmonary nodule. *Cancer* 2005;103,599-607