

ОДИНОЧНЫЕ ОЧАГИ В ЛЕГКИХ: ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Проф. И.Е.Тюрин

Очаговые образования в легких представляют собой самостоятельный рентгеновский и клинический синдром. В большинстве случаев они не сопровождаются клинической симптоматикой, и выявляются при проверочных или диагностических рентгеновских исследованиях. Одиночный очаг в легких (ООЛ) определяется как локальный участок уплотнения легочной ткани округлой или близкой к ней формы диаметром до 3 см. Это международное определение несколько отличается от традиционного отечественного представления о легочных очагах, источником которого является фтизиатрическая практика. В классификации туберкулеза размеры очагов не превышают 1 см, а все уплотнения большего размера определяются как инфильтраты, туберкулемы и другие виды изменений. Максимальный размер одиночного очага равный 3 см соответствует принятой в настоящее время схеме стадирования немелкоклеточного рака легкого, в которой очаги такой величины относят к T1 стадии опухолевого роста.

Очаги в легочной ткани могут быть единичными, в количестве от 2 до 6 включительно, и множественными. Последние относятся к рентгеновскому синдрому диссеминации. Обычно они рассматриваются в контексте дифференциальной диагностики интерстициальных или диффузных паренхиматозных заболеваний легких.

Единичные очаги занимают промежуточное положение, их оценка в значительной степени определяется конкретной клинической ситуацией, например, скрининг рака легких, злокачественная опухоль внегрудной локализации в анамнезе и т.п. Наличие именно одиночного очага в легком является одним из основных критериев данного синдрома.

Правильная характеристика ООЛ остается важной клинической проблемой в торакальной радиологии и в респираторной медицине в целом. Известно, что 60-80% резецированных очагов представляют собой злокачественную опухоль. Среди всех ООЛ, выявляемых при рентгеновском исследовании, частота опухолей значительно меньше и обычно не превышает 50%. Однако и в этом случае правильная оценка изменений в легких имеет большое значение для пациента.

Основной задачей лучевого исследования является неинвазивная дифференциальная диагностика злокачественного и доброкачественного процесса, а также выделение среди них отдельных форм туберкулеза легких. В ряде случаев это возможно на основании характерных симптомов, выявляемых при рентгенографии или рутинной компьютерной томографии (КТ). Тем не менее, специфичность большинства этих признаков низка, поэтому для правильной оценки ООЛ необходимо привлечение дополнительных методических приемов и альтернативных технологий. К ним можно отнести оценку скорости роста очага в легком, анализ вероятностных факторов злокачественности, динамика накопления контрастного вещества при КТ и 18-фтордезоксиглюкозы (^{18}F -FDG) при ПЭТ исследованиях, а также морфологическая оценка изменений по результатам трансторакальной игольной аспирационной биопсии или видеоторакоскопии (ВТС).

Очевидно, что в повседневной клинической практике вряд ли может существовать единый алгоритм дифференциальной диагностики для всех пациентов и для всех клинических ситуаций. Задачей любых клинических рекомендаций является точная оценка возможностей отдельных диагностических методов и их сочетаний.

Выявление

До настоящего времени методом первичного выявления очагов в легочной ткани остается обычное рентгеновское исследование в виде рентгенографии или флюорографии. Одиночные очаги отмечаются в 0,2-1,0% от всех рентгеновских исследований грудной клетки. На обзорных рентгенограммах или флюорограммах редко можно выявить одиночный

очаг размером менее 1 см. Даже более крупные очаги могут быть пропущены из-за интерпозиции анатомических структур (сердечная тень, корни легких, ребра и др.) или наличия так называемых отвлекающих факторов, например, аномалии развития или патологии сердца. Более 90% всех одиночных очагов видимых при рентгенографии, могут быть обнаружены на предшествующих снимках годичной или двухгодичной давности.

Все большее значение в диагностике легочных очагов приобретает КТ, которое может проводить как в случаях подозрения на наличие ООЛ по данным рентгенографии, так и другим причинам, например, исключение пневмонии, ТЭЛА, оценка больных с ХОБЛ и эмфиземой и т.п. В целом. КТ позволяет выявить в 2-4 раза больше очагов в легочной ткани, чем рентгенография, при этом средний размер выявляемых очагов в два раза меньше.

Тем не менее, КТ также не является абсолютным методом диагностики. Результаты скрининга рака легкого с помощью низкодозной КТ показывают, что основными причинами пропуска патологии являются небольшие размеры очагов (чувствительность в выявлении очагов ≤ 5 мм равна 72 %), низкая плотность очагов по типу матового стекла (чувствительность 65%) и их локализация в центральных зонах легкого (чувствительность 61%). В среднем, пропуск патологии при первичном скрининговом КТ исследовании может достигать 50%. В выявлении ООЛ размером более 1 см чувствительность КТ обычно выше 95%.

Повышение точности КТ в выявлении мелких очагов в легочной ткани способствует ряд специальных методик. К ним относят специальные программы для компьютерной диагностики очагов (computer-aided diagnosis, CAD), использование программ 3-D реформаций, таких как проекции максимальных интенсивностей (maximum intensity projections, MIP) и объемный рендеринг (volume rendering technique, VRT).

Анатомическая оценка

Оценка скиалогических особенностей одиночного очага по данным рентгенографии или КТ имеет большое значение в дифференциальной диагностике. Очаги можно разделить по размерам, характеру контуров, структуре, плотности, состоянию окружающей легочной ткани. Практически все признаки имеют вероятностное значение, т.е. более или менее характерны для доброкачественного или злокачественного процесса. Лишь в исключительных случаях на основании данных лучевого исследования можно предположить нозологический диагноз.

Так, наличие жировых включений типично для гамартомы, кольцевидное или тотальное обызвествление очага обычно наблюдается при туберкулемах, наличие приводящего и отводящего сосуда наряду с типичным усилением при внутривенном контрастировании отличает артериовенозные мальформации.

Локализация очага в легочной ткани не имеет принципиального значения, так как исключения и совпадения наблюдаются здесь слишком часто. Известно, что более 70% первичных злокачественных опухолей легкого расположены именно в верхних долях легких, причем чаще в правом легком, чем в левом. Эта локализация типична и для большинства туберкулезных инфильтратов. Нижнедолевая локализация характерна для рака легкого, возникающего на фоне идиопатического легочного фиброза. Туберкулезные инфильтраты, расположенные в нижних долях, чаще локализируются в верхушечных их сегментах.

Очаги в легочной ткани могут иметь различные контуры, в том числе ровные или неровные (волнистые, бугристые), а также четкие или нечеткие (лучистые или размытые за счет зоны матового стекла по периферии). В целом нечеткие и неровные контуры более характерные для злокачественных новообразований, хотя могут наблюдаться и при воспалительных инфильтратах. В одном из исследований данных высокоразрешающей КТ злокачественными оказались все очаги, имевшие ободок матового стекла (halo sign), а также 97% очагов с выраженной лучистостью контуров, 93% очагов с неровными и 82% с волнистыми контурами. При размерах очага более 1 см такие контуры являются

веским аргументом в пользу наличия злокачественно процесса и, следовательно, показанием для морфологической верификации процесса.

Четкие ровные контуры могут наблюдаться при доброкачественных заболеваниях, но постоянно наблюдаются при одиночных метастазах, отдельных гистологических формах рака легкого (плоскоклеточный, мелкоклеточный) и легочных карциноидах. В одном из исследований показано, что среди очагов, имевших четкие волнистые контуры, частота злокачественных опухолей достигала 40%. Поэтому округлая форма и четкие контуры очага сами по себе не являются признаками доброкачественности процесса и не могут служить причиной завершения процесса дифференциальной диагностики.

Плотность ООЛ, определяемая при КТ, позволяет разделить все очаги на три группы: очаги по типу матового стекла, смешанные или частично солидные очаги, и очаги солидного типа. Очаги по типу матового стекла отличаются низкой плотностью, на их фоне видны стенки бронхов, контуры сосудов и элементы измененного легочного интерстиция. Они наблюдаются при неструктивных воспалительных процессах, атипичной аденоматозной гиперплазии и при высококодифференцированных аденокарциномах. Морфологическая основа данного феномена заключается в утолщении межальвеолярных перегородок на ограниченном участке при сохранении воздушности альвеол, которое может возникать за счет воспалительной инфильтрации, фиброзных изменений, частичного заполнения альвеол экссудатом. В случае развития аденокарциномы, в том числе и бронхиолоальвеолярной, опухолевые клетки располагаются вдоль стенок альвеол, длительное время не заполняя их просвет. В результате возникает опухолевый очаг по типу матового стекла. В большинстве случаев он не виден на рентгенограммах и линейных томограммах.

Очаги смешанного или частично солидного типа характеризуются наличием более плотного участка в центре и зоны низкой плотности по типу матового стекла по периферии. Такие очаги обычно возникают вокруг старых рубцов в легочной ткани, в том числе и посттуберкулезных. В большинстве случаев они представляют собой разрастание железистой опухоли. Солидные очаги имеют типичную структуру локального уплотнения округлой формы мягкотканой плотности с различными контурами, которая может наблюдаться практически при любом патологическом процессе в легочной ткани. До 34% несолидных очагов представляют собой злокачественную опухоль, а среди очагов частично солидного размером менее 1.5 см типа этот показатель достигает 50%.

Структура ООЛ, выявляемая при КТ, может быть различной: однородной, с участками низкой плотности, обусловленными некрозом, с воздушными, жировыми, жидкостными и высокоплотными включениями, с видимыми просветами бронхов. Ни одни из этих симптомов не является специфичным для какого-либо конкретного патологического процесса, за исключением уже упоминавшихся жировых включений при гамартомах. При рентгеновском исследовании удается выявить лишь часть обызвествлений и включения воздуха в виде полостей, воздушных ячеек (син.: сот, пор), наблюдающихся, например, при железистых карциномах, или просветов бронхов.

Обызвествления в ООЛ выявляются при КТ в два раза чаще, чем при обычном рентгеновском исследовании. Обызвествления могут быть очаговыми (по типу воздушной кукурузы), слоистыми, в том числе и виде обызвествления капсулы очага, и диффузными, занимающими весь объем очага. Такие обызвествления типичны для доброкачественных процессов.

Исключения составляют лишь метастазы костных сарком, метастатические очаги железистого рака толстой кишки и яичников после химиотерапии и легочные карциноиды. Во всех остальных случаях вероятность неопухолевого процесса исключительно велика. В злокачественных очагах, в том числе в железистых карциномах, нередко выявляют точечные или аморфные, без четких контуров, включения кальция. В целом, частота обызвествлений в периферических раковых

опухолях по данным КТ достигает 13%, однако в очагах менее 2 см в диаметре этот показатель не превышает 2%. Такие изменения видны только при высокоразрешающей КТ и не являются дифференциально-диагностическим признаком, так как могут обнаруживаться и в доброкачественных образованиях.

Включения жира обычно наблюдаются при гамартомах, частота таких включений при КТ достигает 50%. Участки жировой плотности могут выявляться и при первичных липомах, исключительно редких, а также в метастазах липосарком и железистых опухолей почек. При отсутствии внелегочной злокачественной опухоли, наличие жира в легочном очаге является почти патогномичным признаком гамартоты.

Симптом воздушной бронхографии, равно как и «сотовая» или «пористая» структура ООЛ за счет включений воздуха, чаще обнаруживается в злокачественных опухолях, чем в доброкачественных очагах. Это соотношение может составлять 30% и 6% соответственно. Включения воздуха, иногда даже крупные, имитирующие полости распада, и симптом воздушной бронхографии обычно наблюдаются в очагах бронхиолоальвеолярного рака.

Оценка скорости роста

Сравнение размеров ООЛ на выполненных предшествующих снимках имеет огромное значение в дифференциальной диагностике. Это сравнение может быть проведено по любым изображениям – флюорограммам, рентгенограммам, линейным или компьютерным томограммам. Отсутствие увеличения очага в течение двух и более лет является одним из надежных признаков доброкачественной его природы. Значительная часть очагов в легочной ткани пропускается при любом первичном исследовании из-за скиалогических особенностей патологии или психофизиологических факторов восприятия изображения. Поэтому анализ предшествующих снимков является первым и обязательным этапом дифференциальной диагностики любого ООЛ, а наличие архива изображений (например, флюорографического) значительно повышает эффективность лучевого исследования.

Очевидно, что злокачественные опухоли увеличиваются в размерах с большей или меньшей скоростью, что получает отображение на снимках. Время удвоения опухолей колеблется в широких пределах, от 40 до 720 дней. Поэтому появление нового очага в легочной ткани в течение месяца или очаг с неизменными в течение двух и более лет размерами вряд ли представляет собой злокачественную опухоль. Исключением из общего правила являются очаги по типу матового стекла, выявляемые при КТ, и очаги любой структуры на рентгеновских снимках, представляющие собой бронхиолоальвеолярный рак. Пациенты с такого рода очагами требуют более длительного наблюдения.

Другим фактором, ограничивающим возможности динамического или ретроспективного наблюдения, являются размеры очага мене 1 см. Удвоение объема опухолевого очага размером 5 мм приводит к увеличению его диаметра на 1,5 мм, до 6,5 мм. Оценка такой динамики находится за пределами возможностей не только традиционной рентгенографии, но и в большинстве случаев, КТ. В связи этим, большое значение сегодня придается компьютерной оценке объема очагов по данным спиральной КТ, когда ЭВМ позволяет построить трехмерные модели выявленных очагов и сравнить изменение их объема в динамике. Эта методика, являющаяся составной частью САD систем, рассчитана на солидные очаги и не может с уверенностью использоваться для очагов матового стекла и очагов частично солидного типа.

Вероятностный анализ

Клиническая оценка пациентов с ООЛ имеет большое значение в дифференциальной диагностике, хотя нередко недооценивается лечащими врачами и рентгенологами. Вероятностный анализ учитывает количественное значение факторов риска или их отсутствия для предположения о характере очага в легочной ткани. Используя подобные расчеты, можно определить индивидуальный риск возникновения злокачественной опухоли в конкретной клинической ситуации. При этом учитываются как клинические факторы, так и рентгеновские симптомы. Наиболее важными факторами, свидетельствующими о развитии

злокачественного процесса, являются: толщина стенки полости в очаге более 16 мм, неровные и нечеткие контуры очага при КТ, кровохарканье, злокачественные опухоли в анамнезе, возраст более 70 лет, размеры очага 21-30 мм, время удвоения менее 465 дней, тень малой интенсивности при рентгенографии. Большое значение имеет длительное курение и очаги с аморфными обызвествлениями, выявляемыми при КТ.

К сожалению, существующие модели вероятностного анализа не включают современные технологии изучения легочных очагов, такие как динамическая КТ или ПЭТ.

Характеристика очагов при динамической спиральной КТ

Оценка кровоснабжения ООЛ при динамической КТ показала свою эффективность в многочисленных исследованиях. Известно, что плотность очага в легочной ткани при нативном исследовании колеблется в широких пределах и не имеет какого-либо диагностического значения (кроме включений жира и кальция). Смысл динамической КТ заключается в том, что при внутривенном введении контрастного вещества в виде болюса объемом 100 мл патологические образования, имеющие собственную сосудистую сеть, активно его накапливают, при этом плотность их повышается. Типичным примером таких очагов являются злокачественные опухоли. Наоборот, образования, лишенные собственных сосудов, или заполненные бессосудистым содержимым (гной, казеоз, экссудат и т.п.) не изменяют свою плотность. Такие очаги могут быть представлены туберкулемами, кистами, абсцессами и другими патологическими процессами. Наибольшее значение методика динамической КТ при ООЛ имеет в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом, поскольку позволяет точно разделить злокачественные опухоли от туберкулем.

Динамическая КТ выполняется в виде серии томографических срезов через патологическое образование, которые выполняются до введения контрастного вещества, во время его введения, через 1, 2, 3 и 4 минуты после введения. Изменение плотности очага проводится в зоне интереса (ROI), которая занимает не менее $\frac{3}{4}$ площади очага. Для разграничения

доброкачественных и злокачественных процессов необходимо выбрать так называемый порог усиления, т.е. числовое значение коэффициента ослабления, превышение которого позволяет предположить наличие злокачественной опухоли. Начиная с середины 90-х годов таким порогом, определенным эмпирически в крупном многоцентровом исследовании, является 15 HU. Показано, что при таком пороге усиления чувствительность динамической КТ в выявлении злокачественных опухолей достигает 98%, специфичность – 58% и общая точность – 77%.

Несмотря на высокую чувствительность в отношении злокачественных опухолей, методика имеет ряд недостатков. К ним относят трудности оценки небольших, менее 1 см, очагов, низкую специфичность, технические ошибки, связанные с дыханием пациента и артефактами от костных структур и контрастного вещества. Эти недостатки частично компенсированы внедрением в клиническую практику многослойной КТ (МСКТ). Кроме того, в большинстве исследований проводится оценка накопления, но не выведения контраста из очагов. В ряде исследований показано, что повышение плотности более чем на 25 HU и быстрое уменьшение ее на 5-31 HU при использовании МСКТ типично для злокачественных новообразований. Доброкачественные очаги отличаются повышением плотности менее чем на 25 HU. В ряде случаев плотность повышается более чем на 25 HU, однако при этом наблюдается быстрое ее снижение более чем на 30 HU или отсутствие снижения плотности вообще. В случае выбора порога усиления в 25 HU и снижения плотности 5-30 HU чувствительно, специфичность и точность методики в отношении злокачественных опухолей составляет, соответственно, 81-94%, 90-93% и 85-92%.

Метаболическая характеристика ООЛ при ^{18}F -ФДГ ПЭТ

Все методы анатомической визуализации, включая рентгеновский, ультразвуковой, КТ или МРТ ориентированы на макроскопические признаки легочных очагов, большинство из которых недостаточно специфичны. В последние года все большее распространение получают исследования возможностей метаболических характеристик очага с

помощью ^{18}F -ФДГ ПЭТ. Известно, что злокачественные опухоли отличаются более высокой метаболической активностью, что характеризуется быстрым и значительным накоплением ^{18}F -ФДГ в очаге и длительным ее сохранением (рис. 12). Многочисленные исследования показали, что ^{18}F -ФДГ ПЭТ отличается высокой чувствительностью (88-96%) и специфичностью (70-90%) в отношении злокачественных очагов в легких. Еще более высокие результаты получают при сочетанном использовании ПЭТ и КТ сканеров, так называемые ПЭТ/КТ исследования с последующим совмещением метаболической и анатомической картины.

Ложноположительные результаты наблюдаются при активных воспалительных процессах, в том числе при активном туберкулезе легких. Отрицательный результат ПЭТ исследования считается исключительно важным в исключении злокачественной природы легочного очага. Однако ложноотрицательные заключения могут наблюдаться при первичных опухолях легких по типу матового стекла и при наличии очагов размером менее 7 мм. В этой связи, данные ПЭТ должны обязательно сопоставляться с результатами КТ исследования для более точного понимания их клинического значения. В целом, следует признать, что в настоящее время ПЭТ исследование является наиболее точным методом разграничения доброкачественных и злокачественных очагов в легочной ткани размером более 1 см.

Биопсия

Для очагов, имеющих анатомические или метаболические признаки злокачественности, необходима морфологическая верификация до начала какого-либо лечения. Это правило обязательно, поскольку тактика обследования и лечения в отношении первичной немелкоклеточной, мелкоклеточной и метастатической опухоли в легком может быть различной. Существует несколько методов забора материала из легочного очага, в том числе трансторакальная игловая аспирация и биопсия, трансбронхиальная биопсия, ВТС резекция очага с последующей биопсией, открытая биопсия при миниторакотомии. Трансторакальная биопсия проводится под контролем рентгеноскопии,

КТ, а в последние годы все чаще при КТ флюороскопии. Трансбронхиальная биопсия обычно выполняется под контролем рентгеноскопии. Пункция очагов, прилежащих к грудной стенке, может быть выполнена с помощью ультразвукового наведения.

Тонкоигольная аспирационная биопсия легочных очагов, проводимая с помощью КТ и КТ флюороскопического наведения, имеет чувствительность 86% и специфичность 98% в отношении злокачественных новообразований. Тем не менее, чувствительность в отношении очагов менее 7 мм в диаметре составляет лишь 50%. Все пункционные методы биопсии отличаются низкой чувствительностью в отношении лимфом с поражением легочной ткани (12%) и доброкачественных образований (до 40%). В этих случаях предпочтение следует отдать толстоигольной биопсии, чувствительность которой в этих категориях достигает 62% и 69% соответственно. Осложнения при трансторакальной биопсии возникают примерно у 25% пациентов, и практически все они сводятся к пневмотораксу и внутри плевральному кровотечению. Не более 7% пациентов нуждаются в установке дренажной трубки после биопсии, поэтому такая процедура может выполняться в амбулаторных условиях.

Противопоказаниями к проведению биопсии могут служить тяжелая дыхательная и сердечная недостаточность, выраженная эмфизема, расположение очага в непосредственной близости от диафрагмы и перикарда.

Трансбронхиальная биопсия может выполняться при локализации очага в прикорневых отделах, особенно в случаях, так называемой, централизации злокачественной опухоли. При этом эндобронхиальный компонент может быть выявлен при бронхологическом исследовании. Другим вариантом верификации является браш-биопсия, при которой материал забирается с внутренней поверхности бронха, расположенного рядом с очагом или внутри него. Для проведения такой процедуры обязательным является предварительная оценка очага и прилежащих к нему бронхов при высокоразрешающей КТ.

Алгоритмы диагностики

В настоящее время не существует единого подхода к определению характера ООЛ. Очевидно, что для пациентов с высоким риском злокачественной опухоли оптимальным подходом является возможно более ранняя морфологическая верификация при трансторакальной биопсии. Для пациентов с низким риском злокачественного процесса более рациональным является наблюдение и оценка динамики.

В любом случае, современный подход требует выполнения высокоразрешающей КТ в случаях обнаружения ООЛ при рентгенографии, флюорографии или обычного КТ исследования. Вторым обязательным действием является поиск и изучения любых предшествующих снимков легких. Результатом этих действий может быть выделение группы пациентов с очевидно доброкачественным процессом: отсутствие динамики на протяжении более чем 2 года, наличие «доброкачественных» обызвествлений, включений жира (гамартома), жидкости (киста) в очаге по данным КТ, для которых необходимо только наблюдение. Сюда же относятся выявление АВ мальформации и других сосудистых изменений, случаи воспалительных процессов легких, таких как округлый туберкулезный инфильтрат, туберкулема, мицетома и другие, требующие специфического лечения.

Вторым возможным результатом является выявление признаков злокачественного процесса: очаг более 1 см с лучистыми неровными контурами, очаги по типу матового стекла и смешанного солидного типа, которые должны расцениваться как потенциально злокачественные, и для которых необходима морфологическая верификация в условиях специализированного лечебного учреждения.

Все остальные очаги определяются как промежуточные или неопределенные. Наиболее многочисленную группу среди них составляют впервые выявленные очаги размером более 10 мм мягкой плотности, с относительно четкими ровными или волнистыми контурами, без каких либо включений по данным КТ и без предшествующего рентгеновского архива. Уточнение природы очага в легочной ткани у таких пациентов может осуществляться с помощью

биопсии, динамической КТ, ПЭТ и ПЭТ/КТ исследования. Выжидательная тактика и проспективное динамическое наблюдение допустимо здесь лишь в исключительных случаях, обоснованных клинической целесообразностью.

Отдельную группу составляют пациенты с выявленными при КТ некальцинированными очагами размером менее 10 мм. Обычно их обнаруживают при КТ исследовании легких в различных клинических ситуациях, например, исключение пневмонии или ТЭЛА, уточнение характера эмфиземы, трудности интерпретации рентгеновских снимков и т.п.

Такие очаги обычно не видны при обычном рентгеновском исследовании, их верификация с помощью трансторакальной биопсии малоэффективна, использование ПЭТ исследования сопряжено с большим количеством ложноотрицательных результатов. Помимо этого, вероятность злокачественного процесса при очагах менее 5 мм не превышает 2%. В связи с этим принята следующая тактика. Очаги размером менее 5 мм не требуют никакого динамического наблюдения. Таким пациентам может быть рекомендовано обычное проверочное исследование (ФЛГ или КТ) через год. Очаги размером 5-10 мм требуют контрольного КТ исследования с интервалом 3, 6, 12 и 24 месяца. В случае отсутствия динамики наблюдение прекращается. Любые изменения формы, размеров, количество очагов является показанием для биопсии.

Таким образом, дифференциальная диагностика ООЛ является сложной клинической задачей, которая в современных условиях решается с помощью различных методов лучевой и инструментальной диагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *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
2. *Jeong YJ, Lee KS, Jeong SY, et al.*
Solitary pulmonary nodule: characterization with combined wash in and washout features at dynamic multi-detector row CT.
Radiology 2005; 237: 675 -683
3. *Lee IJ, Gamsu G, Czum J, Wu N, Johnson R, Chakrapani S.*
Lung nodule detection on chest CT: evaluation of a computer-aided detection (CAD) system
Korean J Radiol 2005; 6: 89 -93
4. *Ko JP, Rusinek H, Naidich DP, et al.*
Wavelet compression of low-dose chest CT data: effect on lung nodule detection
Radiology 2003; 228: 70 -75
5. *Li F, Arimura H, Suzuki K, et al.*
Computer-aided detection of peripheral lung cancers missed at CT: ROC analyses without and with localization
Radiology 2005; 237: 684 -690
6. *Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al.*
CT screening for lung cancer: frequency and significance of part solid and non-solid nodules
AJR Am J Roentgenol 2002; 178: 1053–1057

7. *Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H, Doi K*
Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer:
comparison of thin section CT findings
Radiology 2004; 233: 793–798.
8. *Muram TM, Aisen A.*
Fatty metastatic lesions in 2 patients with renal clear-cell carcinoma
J Comput Assist Tomogr 2003; 27: 869–870.
9. *Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al.*
Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated
with histology and tumor doubling time
*AJR*2000; 174:763 -768
10. *Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, et al.*
The performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission
tomography in small solitary pulmonary nodules
*Eur J Nucl Med Mol Imaging*2004; 31: 1231 -1236
11. *Halley A, Hugentobler A, Icard P, et al.*
Efficiency of 18F-FDG and 99mTc-depreotide SPECT in the diagnosis of
malignancy of solitary pulmonary nodules
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 1026 -1032
12. *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