

Nodulul pulmonar solitar – 150 de cazuri operate

N. Motaș, C. Motaș, M. Davidescu, C. Bluoss, O. Rus, A. Boboccea, F. Vasilescu¹, T. Horvat

Clinica de Chirurgie Toracică 2, UMF "Carol Davila" București

¹Institutul "Victor Babeș" București

Rezumat

Nodulul pulmonar solitar (NPS) reprezintă o noțiune imagistică ce are o prevalență necunoscută în populație. Prin definiție, nodulul pulmonar solitar are maxim 3 cm diametru și este înconjurat de parenchim pulmonar, fără alte aspecte patologice pe radiografia sau computerul tomograf pe care a fost descris. Există peste 100 de afecțiuni care fac diagnosticul diferențial al NPS, cea mai frecventă fiind cancerul pulmonar primar. Identificarea și managementul corect al NPS cuprinde o paletă largă de factori de decizie care pune în opoziție necesitatea depistării și tratamentului chirurgical precoce și complet al cancerului bronho-pulmonar cu inutilitatea unei intervenții chirurgicale pentru o afecțiune benignă care nu necesită tratament. În urma analizei lotului de studiu (150 de NPS rezecați într-un interval de 5 ani) și a comparării datelor obținute cu cele din literatură, dat fiind faptul că aproape jumătate din NPS sunt maligni (48,66%) iar peste jumătate din NPS au dimensiunea maximă acceptată de 3 cm (52,66%), autorii propun un algoritm de management al NPS în România (în condițiile endemiei TB și în condițiile accesului limitat la mijloacele de diagnostic invaziv).

În *concluzie*, tratamentul chirurgical al nodulului pulmonar solitar care nu poate fi certificat imagistic sau prin biopsie drept benign are indicație absolută și intenție curativă.

Abrevieri: APUD = sistemul de preluare și decarboxilare a precursorilor aminelor; BAAR = bacili acid-alcoolol-

rezistenți; CTVA = chirurgie toracică video-asistată; HRCT = high-resolution computer tomography; NPS = nodul pulmonar solitar

Cuvinte cheie: nodul pulmonar solitar, cancer pulmonar incipient, radiologie, computer tomograf

Abstract

Solitary pulmonary nodule - 150 resected cases

Solitary pulmonary nodule represents a radiological entity with unknown prevalence in general population. As definition, solitary pulmonary nodule has 3 cm diameter or less and is surrounded by lung parenchyma, with no other abnormalities on the same chest X-ray or CT scan film. The differential diagnosis of the solitary pulmonary nodule includes over 100 conditions and the most frequent is lung cancer. Identification and correct management of the solitary pulmonary nodule opposes early detection and treatment of the lung cancer and the uselessness of a surgical procedure on a benign disease which needs no treatment. After analyzing 150 solitary pulmonary nodules resected and after comparing the results with the literature, given the fact that 48,66% of the nodules are malignant and 52,66% of the nodules have the maximum accepted dimensions (3 cm), the authors proposed an algorithm for solitary pulmonary nodule management adapted to Romania's accessibility to diagnostic procedures.

As *conclusion*, the surgical resection of an indeterminate solitary pulmonary nodule (not certified as benign at CT scan or by biopsy) has an absolute indication and curative intention.

Key words: solitary pulmonary nodule, early lung cancer, radiology, CT-scan

Correspondență: Natalia Motaș
Clinica de Chirurgie Toracică
Institutul Oncologic București
Șos. Fundeni nr. 252, sector 2
cod poștal 022338, București, Romania
Tel. 021 227 10 33, 021 227 13 91
E-mail: natalia_motas@yahoo.com

Introducere

Nodulul pulmonar solitar (NPS) reprezintă o entitate imagistică de maxim 3 cm diametru, înconjurată de parenchim pulmonar, fără alte imagini patologice pe radiografia/ computerul tomograf pe care a fost descris (fără adenopatii, noduli sateliți, atelectazie sau revărsate pleurale).

Nodulul pulmonar solitar, de obicei asimptomatic, este cel mai frecvent o tumoră pulmonară (1). În funcție de prevalența infecțiilor granulomatoase în populația generală, procentul de noduli maligni poate fi cuprins între 10% și 70% (2), iar în marea lor majoritate nodulii pulmonari solitari maligni sunt cancere pulmonare primitive.

Prin urmare, managementul corect al nodulilor pulmonari solitari coincide în mare parte cu depistarea precoce și rezecția oncologică a unui cancer bronho-pulmonar aflat în stadiu incipient – acestea fiind obiective de primă linie în chirurgia toracică. Un alt obiectiv este tratamentul corect al pacienților cu tuberculoză pulmonară nodulară paucibacilară într-o zonă endemică pentru TBC.

Material și Metodă

Studiul de tip analitic retrospectiv include 150 de cazuri de noduli pulmonari solitari operați în clinică pe o perioadă de 5 ani (iulie 2004 – iulie 2009).

Criteriile de includere în studiu au fost: diagnosticul de nodul pulmonar solitar conform definiției (toți pacienții au avut examen CT); diametrul maxim de 3 cm la descrierea imagistică.

Criteriile de excludere au fost: dimensiuni intraoperatorii de peste 3 cm (chiar dacă preoperator acestea erau descrise sub 3 cm); 2 cazuri de falși noduli pulmonari; 1 caz de NPS și adenopatii mediastinale masive nedescrise la CT.

Tumoriile carcinoide tipice le-am considerat tumori maligne deoarece orice tumoră derivată din celule sistemului APUD (cu origine în creștele neurale) au potențial malign și, deci, nu sunt tumori benigne (3-8).

Examenul anatomopatologic a fost completat de teste de imunohistochimie de câte ori a fost necesară clarificarea diagnosticului.

În funcție de diagnosticul postoperator, pacienții au fost îndrumați fie în rețeaua oncologică, fie în cea pneumologică, fie către medicul de familie pentru dispensarizare, cu recomandarea de controale periodice la chirurgul toracic.

Rezultate

Lotul de studiu prezintă următoarele caracteristici: distribuția pe sexe: 82 bărbați (54,6%), 68 femei (45,33); vârsta medie = $54,14 \pm 14,14$ ani, vârsta medie la bărbați fiind de $52,64 \pm 13,54$ ani iar vârsta medie la femei = $55,37 \pm 15,20$ ani; extremele de vârstă au fost de 12 ani și 98 de ani, ambele cu leziuni benigne.

Din 150 de noduli 77 au fost benigni (51,33%) iar 73 au fost maligni (48,66%). Vârsta medie a pacienților cu NPS benigni (49,5 ani) este cu aproximativ 10 ani mai mică decât



Figura 1. Radiografie torace față: nodul pulmonar solitar lob superior drept. Intervenția chirurgicală: rezecție pulmonară atipică. Histopatologic: tuberculoză

vârsta medie NPS maligni (59,05 ani).

Diametrul mediu al NPS este de 2,39 cm, diametrul nodulilor maligni nefiind cu mult mai mare decât diametrul nodulilor benigni (2,54 cm față de 2,24 cm).

Dintre nodulii benigni, 27 de noduli au fost tuberculoame (Fig. 1), reprezentând 18% din totalul de NPS și 35% din nodulii benigni. Hamartoamele au fost în număr de 18, adică aproape un sfert din totalul leziunilor benigne (23,3%) și 12% din toți nodulii pulmonari (Tabelul 1).

Dintre nodulii maligni (n=73), 61 NPS au fost cancer pulmonar primitiv, reprezentând 40,66% din totalul de 150 NPS și 83,56% din toți nodulii maligni (Tabelul 2). Metastazele pulmonare au fost în număr de 12, adică 16% din leziunile maligne și 8% din cei 150 de noduli; acestea au fost secundare următoarelor tipuri de cancere: ovarian, mamar, col uterin, rect, colon, vezică urinară, bronho-pulmonar, melanom malign, boală trofoblastică gestațională, osteosarcom.

Ca intervenții chirurgicale au fost efectuate: 43 de lobectomii, 2 pneumonectomii, 81 de rezecții pulmonare atipice, 16 enucleeri și enucleo-rezecții, 6 segmentectomii tipice și în 2 cazuri cura chirurgicală a chistului hidatic. Într-un caz de nodul malign (cancer bronho-pulmonar stadiul 2B) localizarea centrală a leziunii a impus lobectomie superioară stângă cu rezecție bronho-anastomoză și limfadenectomie mediastinală. În 2 cazuri localizarea nodulului pulmonar a impus pneumonectomie, urmată de limfadenectomie mediastinală. La primul caz, cu nodul de 3cm în lobul superior stâng depășind scizura în lobul inferior, s-a practicat pneumonectomia pe criterii de rezecție oncologică; histologia a arătat carcinom slab diferențiat fără metastaze limfoganglionare iar stadializarea tumorii a fost pT2N0M0 stadiul 1B. Al doilea caz a prezentat un nodul de 3cm centrohilar stâng la nivelul lobului inferior care intraoperator s-a dovedit a

Tabelul 1. Diagnosticul histologic al nodulilor pulmonari solitari benigni rezecați

Tip leziune benignă	Nr. cazuri	Procent din NPS benigni	Procent din total NPS
TBC	27	35	18
hamartom	18	23,3	12
inflamație cronică	12	15,58	8
chist hidatic	7	9,09	4,66
TEP/ infarct pulmonar	2	2,59	1,33
nodul limfoid	1		
aspergiloză	1		
tumora fibroasă solitară	1		
tumoră miofibroblastică	1		
pseudotumora inflamatorie	1		
lipom	1		
proliferare limfoplasmocitară	1		
teratom matur organoid	1		
hemangiom sclerozant	1		
leziuni benigne neprecizate	2		
Total leziuni benigne	77	100	51,33

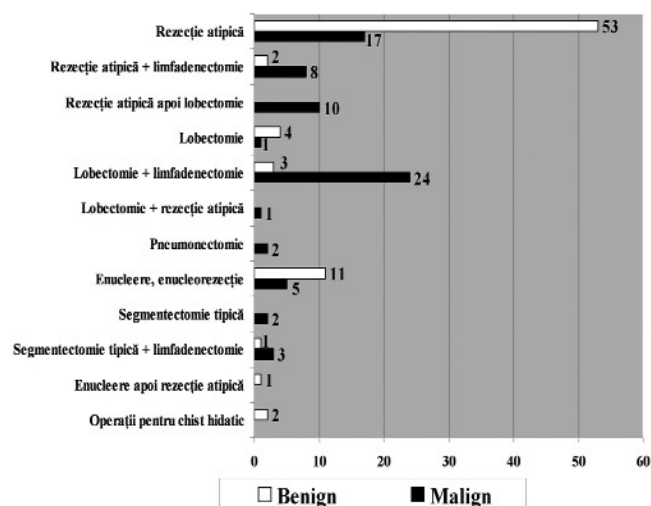
Tabelul 2. Diagnosticul histologic al nodulilor pulmonari solitari maligni rezecați

Tip cancer pulmonar	Nr. cazuri	Procent din NPS maligni	Procent din total NPS
carcinom epidermoid	11	15,06	7,33
adenocarcinom (bronșioloalveolar)	25 (2)	34,24	16,66
carcinom mixt	8		
SCLC	3	4,1	2
carcinoid tipic	8	10,95	5,33
carcinoid atipic	2	2,73	1,33
alte cancere	4		
Total cancer pulmonar primar	61	83,56	40,66
metastaze	12	16,43	8
Total leziuni maligne	73	100	48,66

invada bronșia lobară inferioară și vena pulmonară superioară; s-a practicat pneumonie stângă cu abord intrapericardic al venei pulmonare superioare și limfadenectomie mediastinală; tumora a fost stadializată pT4N0M0 stadiul 3B și histologic a fost carcinom epidermoid nekeratinizant slab diferențiat fără metastaze limfoganglionare.

În 25 de cazuri s-au practicat procedee chirurgicale mini-invazive (chirurgie toracoscopică sau chirurgie toracică mini-invazivă): 23 de rezecții atipice, 1 lobectomie medie și 1 enucleere. Intervențiile chirurgicale practicate la nodulii benigni și maligni înainte și după examenul histopatologic extemporaneu sunt prezentate în Fig. 2.

Rezecția pulmonară atipică a fost practică în 90 de cazuri, enucleerea și enucleorezecția s-au efectuat în 16 cazuri; în funcție de rezultatul anatomopatologic extemporaneu sau de aspectul macroscopic caracteristic pentru chistul hidatic, pentru leziunile maligne la pacienții netarați s-a completat rezecția pulmonară radicală: rezecție tipică și limfadenectomie mediastinală.

**Figura 2.** Tipurile de operații efectuate pentru nodulii pulmonari benigni și maligni din lotul de studiu

În 10 cazuri, diagnosticul histopatologic incert a impus teste de imunohistochimie pentru elucidare.

Discuții

Prevalența NPS în populație este necunoscută, ea variază între 8-51% în funcție de tipul studiului și populația evaluată (9). În România nu există în prezent un screening pentru depistarea nodulului pulmonar solitar în populația generală și nici pentru depistarea cancerului bronho-pulmonar.

Incidența NPS este mai mare la vârstnici, fumători, la cei cu antecedente maligne, în zonele endemice pentru afecțiuni inflamatorii granulomatoase (TBC în țara noastră) și, bineînțeles, în ariile în care examenul HRCT/ low-dose spiral CT are o mai largă utilizare.

Criteriile de benignitate (clinice, imagistice și de diagnostic invaziv) sunt: vârsta sub 35 de ani, zone endemice de afecțiuni granulomatoase, acuze respiratorii recente de tip infecțios, contur net (Fig. 3, 4) calcificări de tip benign la CT (pattern difuz, nidus central, lamelar concentric sau “popcorn” – sugestive pentru sechele post-infecțioase), densități lipidice la CT (sugestiv pentru hamartom), stabilitatea leziunii timp de 2 ani, timp de dublare a dimensiunilor sub 30 de zile (sugestiv pentru leziune infecțioasă/ inflamatorie), “wash-out” rapid al substanței de contrast la CT (posibil inflamație), detectarea de cartilaj sau grăsime la punctia-biopsie trans-toracică sau trans-bronșică (sugestiv pentru hamartom) etc.

Criteriile de malignitate sunt: sexul masculin, fumător, vârstnic (factori de risc cumulați pentru cancerul bronho-pulmonar – cazul prezentat în Fig. 5), antecedente de boală malignă (posibil metastaze sau cancer metacron), dimensiuni peste 2cm, localizarea într-un lob superior, contur spiculat “corona radiata”, lobulația nodulului, alte calcificări decât cele de tip benign la CT (Fig. 6), aspect CT de opacitate în “geam mat” (înalt sugestiv pentru carcinomul bronșiolo-alveolar), iodofilie crescută cu peste 15UH la CT, PET pozitiv etc.

Este recomandată de către ACCP (American College of Chest Physicians) estimarea probabilității clinice a unui NPS de a fi malign prin evaluare clinică sau folosind o formulă validată (10).

Valoarea PET sau a PET-CT în evaluarea NPS este dată de limitele rezoluției spațiale ale PET; pentru leziuni mai mici de 1 cm, sensibilitatea scade, limita de detecție la PET fiind situată în jurul valorii de 7mm. Pentru NPS de peste 1cm, PET-CT prezintă o sensibilitate de 94% pentru malignitate și o specificitate de 83% (11, 12). Sensibilitatea este limitată de rezultatele fals negative pe care le poate da un carcinom bronșiolo-alveolar sau un carcinoid. Specificitatea și mai scăzută este dată de rezultatele fals-pozitive date de infecții și inflamații. Un studiu din 2006 arată că PET-CT are o sensibilitate de 92,3% și o specificitate de 95% pentru detectarea NSCLC în populația cu tuberculoză (13).

PET-CT este recomandat în NPS cu probabilitate clinică scăzută sau moderată de malignitate (5-60%) și la NPS nedeterminat de peste 8-10 mm (10).

Nu este recomandat PET-CT pentru NPS cu probabilitate clinică mare de malignitate (peste 60%) sau pentru NPS mai



Figura 3. CT torace fereastră de parenchim: nodul pulmonar solitar de 3 cm / 2 cm, lob superior drept, mică zonă de cavitație marginală; lob azygos (variantă anatomică). Intervenția chirurgicală: rezecție pulmonară atipică. Histopatologic: TBC stadiul cazeos.

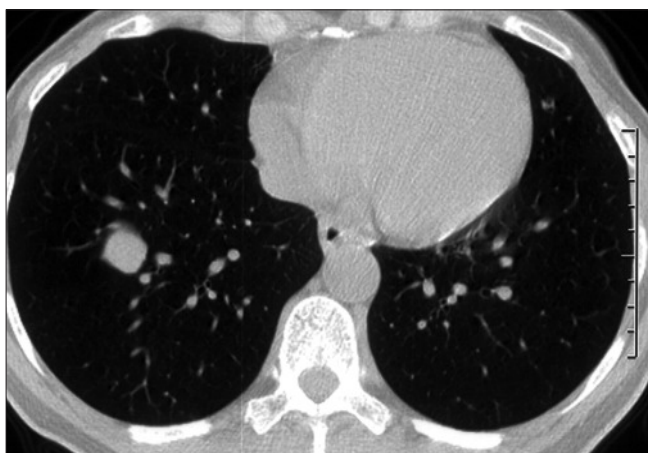


Figura 4. CT torace fereastră de parenchim, nodul pulmonar solitar lob inferior drept. Intervenția chirurgicală: enucleorezecția nodulului. Histopatologic: hamartom.



Figura 5. CT torace fereastră de parenchim: nodul pulmonar solitar lob inferior stâng, 1cm, caractere de benignitate. Intervenția chirurgicală: lobectomie inferioară stângă și limfadenectomie intrapulmonară și mediastinală. Histopatologie și imunohistochimie: carcinom neuro-endocrin cu celulă mare, pT1N0M0 – stadiul IA

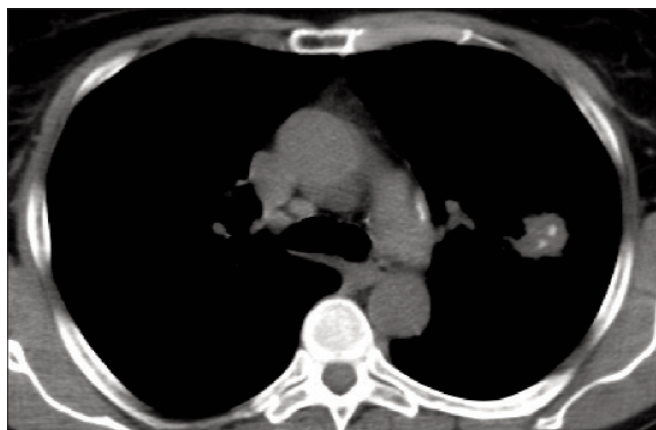


Figura 6. CT torace fereastră de mediastin: nodul pulmonar solitar lob superior stâng, 3 cm, prezente calcificări fără pattern benign. Intervenția chirurgicală: lobectomie superioară stângă și limfadenectomie mediastinală. Histopatologic: adenocarcinom bronhopulmonar slab diferențiat cu invazia pleurei viscereale și metastaze în ganglionii mediastinali, pT2N2M0 – stadiul 3A

mici de 8-10 mm (10).

Există autori care au evaluat NPS prin SPECT; astfel, un studiu din 2006 corelează Sestamibi SPECT-CT cu histologia NPS obținută prin puncție-biopsie percutană și demonstrează o sensibilitate a metodei de 90,9%, o specificitate de 91,6%, o exactitate a diagnosticului de 91,3%, o valoare predictivă pozitivă de 90,9% și o valoare predictivă negativă de 91,6% (14).

Bronhoscopia cu aspirat bronșic pentru bacteriologie, BK, micologie și celule atipice este obligatorie; ea diagnostichează eventualele leziuni endobronșice (ex. carcinom scuamos) și poate avea valoare diagnostică în NPS centrali prin puncția-aspirație transbronșică.

Puncția-biopsie transtoracică percutană se efectuează sub control computer tomografic în cazul nodulilor situați în treimea externă a câmpurilor pulmonare.

În cazul în care nu se poate dovedi cu certitudine benignitatea nodulului pulmonar, acesta este declarat ca nodul nedeterminat; NPS nedeterminat obligă la continuarea investigațiilor.

Hamartoamele identificate în studiul nostru (12%) sunt de patru ori mai frecvente decât descrierile din literatură (4-5%) (1, 15); în marea lor majoritate hamartoamele se prezintă ca NPS nedeterminați și, în plus, existând descrise cazuri de malignizare, indicația de rezecție chirurgicală este indiscutabilă după opinia noastră.

Clasic, în comunicările chirurgicale, 30-50% din NPS sunt maligni (1). În lotul nostru de studiu au fost 48,66% noduli maligni (din care 85% cancer pulmonar primar), în condițiile în care 18% din toți nodulii (n=150) sunt TBC. Procentul malignității impune o atitudine agresivă cu privire la tratarea precoce a cancerului pulmonar. Dacă am exclude aceste 18 procente, nodulii maligni ar reprezenta 59,34%.

Există diferiți algoritmi de management al nodulilor

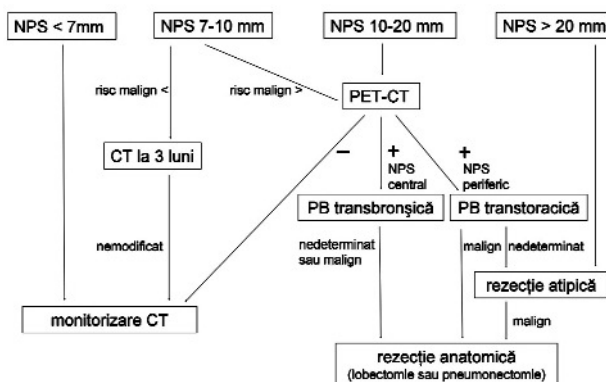


Figura 7. Algoritmul Clinicii de Chirurgie Toracică 2 UMF "Carol Davila" București – Institutul Oncologic București – pentru managementul nodulului pulmonar solitar în România (NPS = nodul pulmonar solitar; CT = computer tomograf; PET = tomografie cu emisie de pozitroni; PB = puncție-biopsie)

pulmonari solitari în funcție de criteriile anamnestice, clinice, paraclinice, de posibilitățile tehnice de diagnostic invaziv și de decizia informată a pacientului (10, 12). Atitudinea poate consta în: "watchfull waiting", urmărire periodică, diagnostic invaziv, rezecție chirurgicală de primă intenție (puncție transtoracică sau transbronșică) și rezecția de primă intenție (16).

Pe baza algoritmiilor din literatură (10, 12) și a experienței clinicii noastre propunem un algoritm terapeutic al nodulului pulmonar solitar, bazat pe existența accesului la examenul CT, algoritm aplicabil în toate clinicile și secțiile din țară care au sau nu acces la metodele de diagnostic invaziv (puncția-biopsie trans-bronșică și trans-toracică) (Fig. 7).

Diagnosticul definitiv al nodulului pulmonar solitar se realizează prin excizie chirurgicală. Este recomandată rezecția pulmonară atipică prin metode miniinvazive (chirurgie torascopice sau chirurgie toracică videoasistată CTVA) cu examen anatomopatologic extemporaneu. În funcție de particularitățile fiecărui caz poate fi efectuată mediastinoscopia cervicală anterioară (de preferat sub aceeași anestezie) și/ sau evaluarea torascopice a mediastinului. În funcție de rezultatul anatomopatologic al nodulului, intervenția chirurgicală se poate opri sau se poate extinde la rezecție pulmonară reglată și limfadenectomie mediastinală. Nu opinăm pentru sampling ganglionar mediastinal deoarece acesta nu oferă excizia radicală oncologică a leziunii maligne și nu permite stadializarea completă a cancerului pulmonar rezecat (conform recomandărilor Societății Europene a Chirurgilor Toracici - ESTS) (17). Este cunoscut faptul că metastazarea limfatică a cancerului pulmonar în ganglionii mediastinali este de 0-7% pentru tumorile mai mici de 1cm, aproximativ 12% pentru tumorile de 1-2 cm și aproximativ 25% în tumorile de 2-3 cm (18, 19).

În cazul NPS recent apărut în context infecțios acut este

recomandată o cură de antibioterapie și repetarea radiografiei toracice peste 30 de zile. La fiecare pacient cu NPS trebuie căutați BAAR în spute și în aspiratul bronșic, prin examen microscopic direct și prin culturi, în special la persoanele cu risc de tuberculoză. În general, în cazul infecțiilor granulomatoase endemice (tuberculoză, histoplasmoză, coccidioidomicoză etc), rolul chirurgului este în principal diagnostic și secundar terapeutic (20).

Pe lotul de 150 de noduli pulmonari operați nu am găsit corelații semnificative statistic între: dimensiunile NPS și caracterul malign sau benign; între lateralitatea NPS dreapta/stânga și malign/benign; între vârsta pacientului și caracterul malign sau benign; între sexul pacientului și malign/benign.

În funcție de dimensiunile nodulilor din lotul de studiu, procentul de malignitate crește odată cu dimensiunea NPS. Astfel, dintre nodulii mai mici sau egali cu 10 mm (n=19) 26,31% sunt maligni (n=5). Procentul crește la nodulii de 11-20mm (n=38), fiind de 44,73% malignitate (n=17), și ajunge la 56,97% noduli maligni (n=49) la nodulii cu dimensiuni de 2,1-30mm (n=86). Aceste procente se încadrează în datele publicate în literatură (1, 21). Tipurile de metastaze rezecate corespund cu datele din literatură (22); nu am întâlnit metastaze de carcinom renal.

Se constată că peste jumătate din noduli sunt "mari": 79 de noduli au 3cm diametru (52,66%); din aceștia 48 NPS de 3cm sunt maligni (60,76%). Depistarea nodulilor pulmonari solitari în populația generală, dar și în populația cu risc (ex.fumători sau populația cu antecedente de cancer), este deficitară, atâta vreme cât nodulii sub 1cm reprezintă doar 12,66% din lotul de studiu de 150 de cazuri. Cu cât un nodul pulmonar este descoperit mai târziu în evoluția sa, cu atât crește riscul ca acesta să fie malign și să reprezinte un cancer pulmonar primitiv. De aceea propunem ca toți pacienții cu risc de cancer pulmonar (persoană peste 45 de ani fumătoare sau fostă fumătoare – cel puțin 20 pachete/an, sau cu expunere toxică profesională (azbest, nichel, hidrocarburi policiclice, etc.) să beneficieze anual de o radiografie toracică și un examen citologic al sputei.

Concluzii

Procentul important de noduli pulmonari solitari maligni din studiu (46,66%), chiar și în prezența endemiei TB (18% din noduli sunt TB), justifică și chiar impune managementul agresiv al nodulilor pulmonari solitari (diagnostic și tratament).

Tratamentul chirurgical al nodulului pulmonar solitar nedeterminat (care nu poate fi certificat imagistic sau prin biopsie drept benign) are indicație absolută și intenție curativă.

Este necesară existența unui program național de screening pentru depistarea nodulului pulmonar solitar; scopul acestuia este dublu: depistarea populației cu leziuni tuberculoase cu germeni dormanți (în populația generală sau la pacienții tratați și negativiți după efectuarea tratamentului specific anti-tuberculos) și depistarea cancerului bronho-pulmonar într-un stadiu precoce la pacienții cu risc, având în vedere incidența cancerului pulmonar aflată în continuă creștere.

Bibliografie

1. Ponn RB. Solitary pulmonary nodule. In: General Thoracic Surgery. Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, editors, 6th ed. Philadelphia: Ed. Wippincot, Williams and Wilkins; 2005. p. 1317 – 1341.
2. Manocha S, Sharma S, Maycher B. Solitary pulmonary nodule. At <http://emedicine.medscape.com/article/362787-overview>. Updated: Apr 30, 2009, accessed at Nov 17, 2009.
3. Shields TW. Pathology of carcinoma of the lung. In: General Thoracic Surgery. Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, editors. 6th ed. Philadelphia: Ed. Wippincot, Williams and Wilkins; 2005. p. 1455 – 1480.
4. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Am J Clin Pathol. 1982;77:123.
5. Gould VE, Linnoila RI, Memoli VA, Warren WH. Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. Pathol Annu. 1983;18 Pt 1:287-330.
6. Travis WD, et al - Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with classification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoids. Am J Surg Pathol. 1998;22:934.
7. Wick MR. Neuroendocrine neoplasia. Current concepts. Am J Clin Pathol. 2000;113(3):331-5.
8. World Health Organization Classification of Tumors. Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. Travis WD, Brambilla, E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. Geneva: Ed. IARC Press; 2004.
9. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC, American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):94S-107S.
10. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, Ost DE; American College of Chest Physicians. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):108S-130S.
11. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA. 2001;285(7):914-24. Comment in: ACP J Club. 2001; 135(2):73. JAMA. 2001;285(7):936-7.
12. Shrager JB, Cooper JD. Investigation and management of the indeterminate pulmonary nodule. In: Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery. Patterson GA, Pearson FG, Cooper J, Deslauriers J, Rice T, Lucketich J, Lerut A, editors. 3rd ed. London: Ed. Churchill-Livingstone; 2008. p. 455-461.
13. Low SY, Eng P, Keng GH, Ng DC. Positron emission tomography with CT in the evaluation of non-small cell lung cancer in populations with a high prevalence of tuberculosis. Respiriology. 2006;11(1):84-9.
14. Sergiacomi G, Schillaci O, Leporace M, Laviani F, Cariani M, Manni C, et al. Integrated multislice CT and Tc-99m Sestamibi SPECT-CT evaluation of solitary pulmonary nodules. Radiol Med. 2006;111(2):213-24. English, Italian
15. Nistor C, Motaș N. Tumorile pulmonare benigne. In: Tratat de

- Chirurgie. Popescu I, editor. Vol. IV - Chirurgie Toracică. Horvat T, editor. București: Ed. Academiei Române; 2008. p. 531 - 548.
16. Cordoș I, Ciprut T, Paleru C. Nodulul pulmonar solitar. In: Tratat de Chirurgie. Popescu I, editor. Vol. IV - Chirurgie Toracică. Horvat T, editor. București: Ed. Academiei Române; 2008. p. 517 - 530.
 17. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(5):787-92. Epub 2006 Sep 12.
 18. Shields TW. Pathology of Carcinoma of the Lung. In: General Thoracic Surgery. Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, editors. 6th ed. Philadelphia: Ed. Wippincot, Williams and Wilkins; 2005. p. 1455- 1480.
 19. Horvat T, Nicodin A, Motaș C. Cancerul bronhopulmonar. In: Tratat de Chirurgie. Popescu I, editor. Vol. IV - Chirurgie Toracică. Horvat T, editor. București: Ed. Academiei Române; 2008. p. 569-618.
 20. Motaș C, Motaș N. Micozele pulmonare. In: Tratat de Chirurgie. Popescu I, editor. Vol. IV - Chirurgie Toracică. Horvat T, editor. București: Ed. Academiei Române; 2008. p. 477-492.
 21. Tsuchiya R. Investigation and management of nodules less than one centimeter in size. In: General Thoracic Surgery. Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, editors. 6th ed. Philadelphia: Ed. Wippincot, Williams and Wilkins; 2005. p. 1451-1454.
 22. Horvat T, Bluoss C. Metastazele pulmonare. In: Tratat de Chirurgie. Popescu I, editor. Vol. IV - Chirurgie Toracică. Horvat T, editor. București: Ed. Academiei Române; 2008. p. 619-628.