

## Three-dimensional analysis of pulmonary nodules by MSCT with Advanced Lung Analysis (ALA1) software

### *Analisi volumetrica tridimensionale mediante TCMS con software Advanced Lung Analysis (ALA1) del nodulo polmonare*

L. Volterrani<sup>1</sup> • M.A. Mazzei<sup>2</sup> • M. Scialpi<sup>3</sup> • M. Carcano<sup>4</sup> • S.F. Carbone<sup>2</sup> • V. Ricci<sup>2</sup> • G. Guazzi<sup>2</sup>  
L. Lupattelli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia, Sezione di Radiologia Oncologica, Medicina Nucleare e Radioterapia, Università degli Studi di Siena, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Viale Bracci 2, I-53100 Siena (SI), Italy

<sup>2</sup>Radiologia Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Italy

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Radiologiche, Odontoiatriche e Medico-Legali, Università degli Studi di Perugia, Italy

<sup>4</sup>GE Healthcare, Italy

Correspondence to: L. Volterrani, Tel.: +39-0577-585079, Fax: +39-0577-586147, e-mail: volterrani@unisi.it, mmazzei@sirm.org

Received: 26 July 2005 / Accepted: 18 October 2005 / Published online: 11 April 2006

#### Abstract

**Purpose.** The purpose of this study was to test the reproducibility of the three-dimensional (3D) Advanced Lung Analysis software (3D-ALA, GE Healthcare) in the estimation of pulmonary nodule volume.

**Materials and methods.** We retrospectively reviewed the unenhanced multislice CT scans (Lightspeed Pro 16 GE) of 77 patients with a solitary pulmonary nodule (n=71) or metastatic pulmonary disease (n=6). A total of 103 pulmonary nodules (19 well-circumscribed, 45 juxtavascular and 39 juxtapleural) were analysed grouped into five classes based on diameter: <5 mm, 10 nodules (9.7%); ≥5 to <10 mm, 25 nodules (24.2%); ≥10 mm to <15 mm, 41 nodules (39.8%); ≥5 to <18 mm, 14 nodules (13.6%); ≥8 to <30 mm, 13 nodules (12.62%). The following acquisition parameters were used: slice thickness 0.625 mm, reconstruction interval 0.4 mm, pitch 0.562:1, 140 kV, 300 mAs, field of view 13 cm, bone kernel. For each of the 103 nodules three, 3D volume measurements were obtained by the 3D-ALA software. The reproducibility of nodule segmentation was evaluated according to a visual score (1=optimal, ≥95%; 2=fair, 90–95%; 3=poor, ≤90%) by three observers working in consensus. The reproducibility of volume estimation was evaluated by comparing all 3D volume measurements and all segmentations obtained for each pulmonary nodule using the ANOVA test.

**Results.** ALA-1 software allowed segmentation in all nodules (type 1 segmentation n=43, type 2 n=35, type 3 segmentation n=25). ALA-1 provided an identical 3D volume measurement in 62 nodules: [16 out of 19 well circumscribed (84.2%), 31 out of 45 juxtavascular (68.8%), 15 out of 39 juxtapleural (38.4%)]. Repeatability of 3D volume measurement was not possible in 41 out of 103 nodules [3 out of 19 (15.7%) well-circumscribed, 14 out of 45 (31.1%) juxtavascular, 24 out of 39 (61.5%) juxtapleural]. Among the 41 nodules with nonrepeatable 3D volume measurement, segmentation was scored as 1 in 2 out of 41 (4.8%), as 2 in 15 out of 41 (36.5%) and as 3 in 24 out of 41 (58.5%). The difference between the mean volume on three measurements and each type of nodule was not statistically significant ( $p>0.05$ ).

#### Riassunto

**Obiettivo.** Valutare l'affidabilità della versione 1 del software Advanced Lung Analysis (ALA1, GE Healthcare) nella determinazione del volume di un nodulo polmonare.

**Materiali e metodi.** Sono stati analizzati retrospettivamente gli esami TC multistrato (Lightspeed Pro 16 GE), senza MdC per vena di 77 pazienti (71 con noduli polmonari solitari e 6 con noduli secondari). Complessivamente sono stati analizzati 103 noduli (19 circoscritti, 45 iuxta-vascolari e 39 iuxta-pleurici), suddivisi per dimensione in 5 categorie: <5 mm, 10 noduli (9,7%), 5–10 mm, 25 noduli (24,2%), 10–15 mm, 41 (39,8%), 15–18 mm, 14 (13,6%), 18–30 mm, 13 (12,62%). I parametri di acquisizione utilizzati per il calcolo volumetrico sono stati i seguenti: spessore di strato 0,625 mm, intervallo di ricostruzione 0,4 mm, pitch 0,562:1, 140 KV, 300 mAs, FOV 13 cm, algoritmo di ricostruzione ad elevata risoluzione spaziale. Per ciascun dei 103 noduli, impiegando il software ALA1, sono state effettuate tre misurazioni volumetriche. Tre osservatori in consensus, in ogni misurazione, hanno assegnato alla segmentazione dei contorni di ciascun nodulo, un punteggio visivo (1=ottimo, ≥95%; 2=discreto, 90–95%; 3=scarso, ≤90%). La riproducibilità nel calcolo del volume è stata valutata confrontando i valori stimati nelle tre misurazioni ottenute per ciascun nodulo mediante l'analisi della varianza (ANOVA test).

**Risultati.** La segmentazione mediante ALA1 è stata possibile in tutti i noduli analizzati. Tale software ha consentito una segmentazione di tipo 1 in 43 noduli, una segmentazione di tipo 2 in 35 noduli ed una segmentazione di tipo 3 in 25 noduli. Il calcolo volumetrico è risultato identico, nelle tre misurazioni consecutive, in 62 dei 103 noduli: 16 dei 19 noduli circoscritti (84,2%), 31 dei 45 noduli iuxta-vascolari (68,8%) e 15 dei 39 noduli iuxta-pleurici (38,4%). ALA1 non ha effettuato una ricostruzione riproducibile in termini di volume in 41 dei 103 noduli, di cui 3 dei 19 (15,7%) circoscritti, 14 dei 45 (31,1%) iuxta-vascolari, 24 dei 39 (61,5%) iuxta-pleurici e dei quali 2 su 41 (4,8%) sono stati segmentati dal software con qualità 1, 15 su 41 (36,5%) con qualità 2 ed infine 24 su 41 (58,5%) con qualità di segmentazione pari a 3. L'analisi della varianza non ha rilevato differenza tra le medie delle tre misurazioni

**Conclusions.** Three-dimensional volume measurement with ALA-1 software is reproducible for all nodules as regards dimension and site. ALA-1 software provided a good and reproducible volume measurement in well-circumscribed and most juxtavascular nodules. Volumetric evaluation and reproducibility of volume estimation in juxtapleural pulmonary nodules, particularly those adjacent to diaphragmatic pleura, is inadequate, and software improvement is needed.

**Key words** Multislice computed tomography • Solitary pulmonary nodule

## Introduction

Characterisation of pulmonary nodules, above all those measuring 5–10 mm, is difficult if not impossible with positron emission tomography (PET), multiphasic dynamic computed tomography (CT) or percutaneous needle biopsy [1–3]. With the exception of completely calcified nodules and/or fat-containing nodules, which are considered benign, all other nodules are to be considered potentially malignant, and it is crucial to monitor their possible growth which, if demonstrated, calls for a histological diagnosis with percutaneous biopsy, video-assisted thoracoscopy or surgical intervention. Currently, CT is instrumental in evaluating the “growth” parameter of a pulmonary nodule, as it allows two-dimensional (2D) comparison of diameters in the axial plane. However, the asymmetrical or minimal growth of some malignant nodules may be missed if a manual, and therefore nonreproducible, CT measurement is used [4]. The aim of this study was to demonstrate the reproducibility of volume measurement of pulmonary nodules using the Advanced Lung Analysis software (ALA-1, GE Healthcare).

## Materials and methods

### Patient selection

Our series comprised 77 nonconsecutive patients (42 men, 35 women) aged 45–82 years (mean age 65 years) studied by CT between January and December 2004. Inclusion criteria were solid, noncalcific pulmonary nodules according to the definition reported in the literature [5], solitary pulmonary nodules (SPN) with peripheral ground-glass attenuation and central cavitation. Nodules with a diameter >30 mm, nodules with adjacent atelectasis, calcified nodules and those with a mixed composition (solid/fluid) were excluded. The 77 patients had an SPN discovered incidentally during chest radiography or CT performed for other reasons (e.g. chronic obstructive pulmonary disease, suspected pulmonary thromboembolism, pulmonary symptoms, etc.) and without positive pathology for neoplasm at presentation. In six patients, oncological follow-up revealed multiple repetitive lesions. Overall, we retrospectively evaluated 103 nodules ranging in size between 3.8 mm and 30 mm, 19 of which were well cir-

nei diversi volumi per ciascuna categoria di nodulo ( $p>0,05$ ).

**Conclusioni.** Il calcolo volumetrico con il software ALA1 è riproducibile per tutti i noduli in riferimento alle dimensioni e al tipo. Il software ALA1 ha consentito un calcolo volumetrico affidabile e riproducibile nei noduli circoscritti e nella maggior parte dei noduli iuxta-vascolari. Relativamente ai noduli iuxta-pleurici, in particolare quelli adiacenti alla pleura diaframmatica, la riproducibilità del calcolo volumetrico non è ancora sufficiente e necessita di miglioramenti tecnici.

**Parole chiave** Tomografia computerizzata multistrato • Nodulo polmonare solitario

## Introduzione

La caratterizzazione di un nodulo polmonare, specie di quelli con dimensioni comprese tra 5 mm e 10 mm, è difficile se non impossibile con metodiche quali la tomografia computerizzata ad emissione di positroni (PET), la TC dinamica multifasica o l'agobiopsia percutanea [1–3].

Ad eccezione di alcuni noduli polmonari completamente calcifici e/o contenenti tessuto adiposo e pertanto considerati benigni, tutti gli altri sono da considerarsi potenzialmente maligni e perciò diventa cruciale la valutazione dell'eventuale aumento delle loro dimensioni che, se dimostrato, impone una diagnosi istologica con biopsia percutanea, video-toracosopia oppure l'intervento chirurgico.

Allo stato attuale, la TC riveste un ruolo fondamentale nella valutazione del parametro “crescita” di un nodulo polmonare, poiché consente una comparazione bidimensionale dei diametri su piani di scansione assiali. Tuttavia, la crescita asimmetrica o di lieve entità di alcuni noduli maligni può essere misconosciuta, impiegando un tipo di misurazione manuale con TC e quindi non ripetibile [4].

Obiettivo del nostro studio è quello di dimostrare la ripetibilità del calcolo volumetrico dei noduli polmonari utilizzando un software automatico “Advanced Lung Analysis” (ALA1, GE Healthcare).

## Materiali e metodi

### Selezione dei pazienti

La serie comprende 77 pazienti (42 maschi e 35 femmine) non consecutivi di età compresa tra 45 e 82 anni (media 65 anni), sottoposti a TC nel periodo compreso tra gennaio 2004 e dicembre 2004.

**Criteri di inclusione:** noduli polmonari solidi non calcifici secondo la definizione riportata in letteratura [5], noduli polmonari solitari con ground-glass periferico e con cavitazione centrale. **Criteri di esclusione:** noduli con diametro >30 mm, noduli con atelectasia adiacente, noduli calcifici ed a componente mista (solido-liquida).

Settantasette pazienti presentavano un nodulo polmonare solitario (NPS) riscontrato casualmente in corso di un esame radiologico del torace o TC del torace effettuati per altri

cumscribed, 45 juxtapleural and 39 juxtavasculare (Table 1).

#### Acquisition parameters

Examinations were conducted with a 16-detector-row multi-slice CT (MSCT) scanner (Lightspeed Pro 16 GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The study to identify the pulmonary nodules was carried out with an unenhanced low-dose CT scan of the chest with volumetric caudocranial acquisition from the costophrenic sulci to the thoracic inlet and with a single inspiratory breath-hold. The study to measure nodule volume was performed by including the single nodule in the acquisition and using the following acquisition parameters: slice thickness 0.625 mm, reconstruction interval 0.4 mm, pitch 0.562:1, 140 kV, 300 mAs, field of view 13 cm and high spatial resolution reconstruction algorithm.

#### ALA software

The ALA software segments the pulmonary nodule by combining watershed segmentation and shape analysis techniques. The concept of “segmentation” is key to the functioning of the software. The result of the automatic segmentation, obtained after the radiologist has placed the marker on the nodule, provides an automatic calculation of nodule volume. Different shape-analysis algorithms are used depending on the type of nodule (which is recognised automatically): (a) well-circumscribed (no or minimal connections with vessels or pleura); (b) juxtavasculare (adhering to vascular structures); (c) juxtapleural (adhering to pleural structures).

Briefly, the steps followed by the software involve lesion localisation and identification, automatic creation of a box of volumetric definition around the lesion, correction if necessary for nonisotropic voxels, determination of the nodule centre, isolation of the nodule from the background, shape analysis to remove adjacent structures and nodule visualisation (Fig. 1).

#### Image analysis

All volumetric CT studies of the nodules were transferred to

*motivi (ad esempio, broncopneumopatia cronica ostruttiva, sospetta tromboembolia polmonare, sintomatologia polmonare, etc.) e senza patologia positiva per neoplasia all'anamnesi. In 6 pazienti, in follow-up oncologico, sono state rilevate lesioni ripetitive multiple.*

*Complessivamente sono stati valutati retrospettivamente 103 noduli con dimensioni variabili da 3,8 mm a 30 mm e di cui 19 circoscritti, 45 iuxta-pleurici e 39 iuxta-vascolari (Tabella 1).*

#### Parametri di acquisizione

*L'esame è stato condotto con apparecchiatura TC multistrato a 16 banchi di detettori (Lightspeed Pro 16 GE Healthcare, Milwaukee, USA). Per la ricerca dei noduli polmonari è stato effettuato un esame TC del torace a bassa dose con acquisizione volumetrica senza MdC per via endovenosa, dagli sfondati costo-frenici allo stretto toracico superiore, in senso caudo-craniale, in singola apnea inspiratoria. Lo studio per il calcolo volumetrico del nodulo è stato effettuato includendo nel volume di acquisizione il singolo nodulo ed utilizzando i seguenti parametri di acquisizione: spessore di strato 0,625 mm, intervallo di ricostruzione 0,4 mm, pitch 0,562:1, 140 KV, 300 mAs, campo di vista (field of view) 13 cm ed algoritmo di ricostruzione ad elevata risoluzione spaziale.*

#### Software ALA

*Il software da noi utilizzato segmenta il nodulo polmonare mediante un sistema combinato di segmentazione “spartiacque” e di tecnica di analisi della forma. Il concetto di “segmentazione” è la chiave del funzionamento del software Advanced Lung Analysis (ALA).*

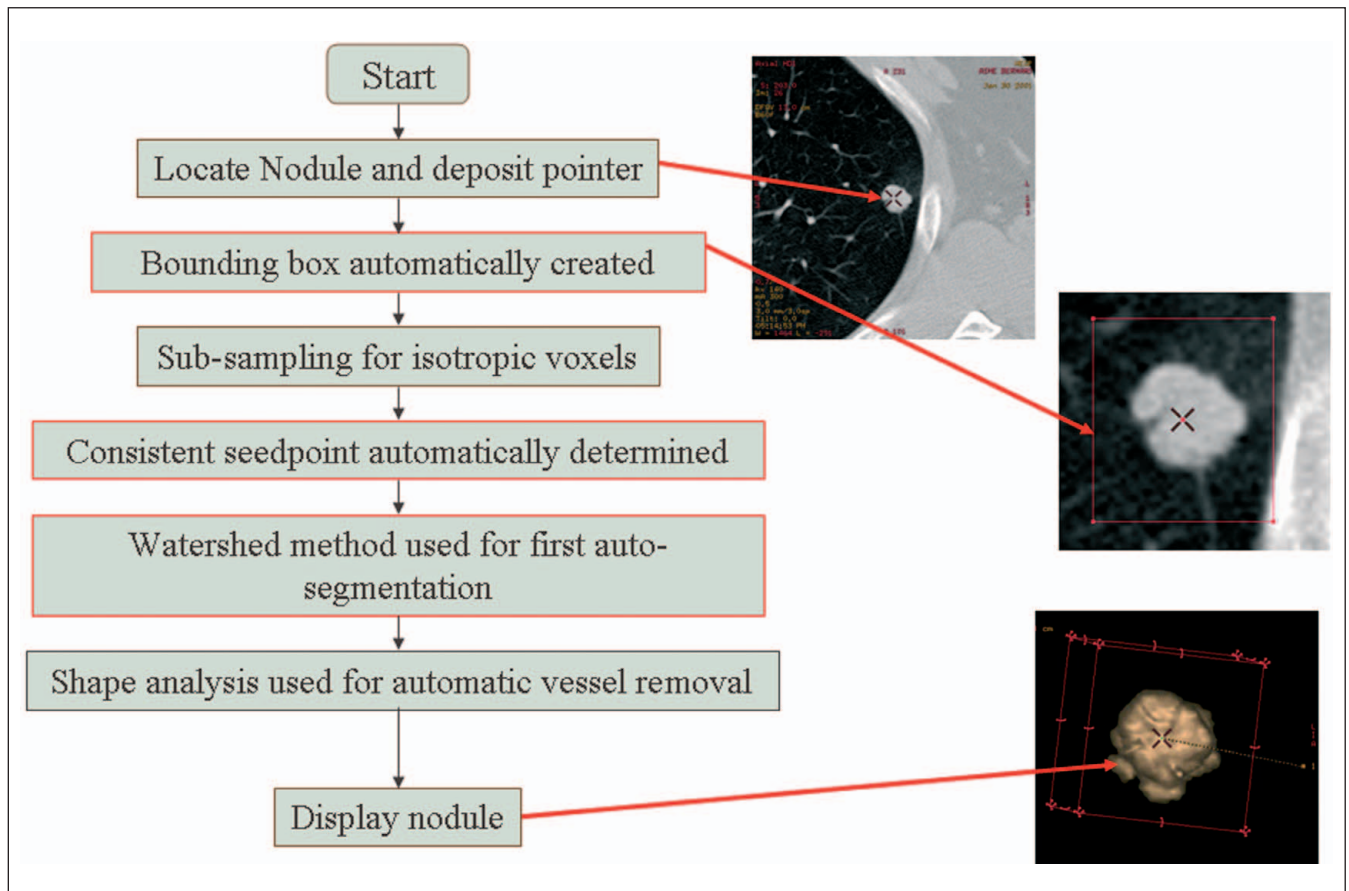
*Il risultato di una segmentazione automatica, ottenuta dopo che l'operatore ha posto un repere di identificazione sul nodulo, fornisce un calcolo, anch'esso automatico, del volume del nodulo stesso. Differenti algoritmi di analisi della forma (shape-analysis) vengono utilizzati a seconda del tipo di nodulo analizzato (riconosciuto automaticamente): (a)*

**Table 1** Characteristics of analyzed nodules

	<5 mm (n=10)	≥5 to <10 mm (n=25)	≥10 to <15 mm (n=41)	≥15 to <18 mm (n=14)	≥18 to <30 mm (n=13)
Circumscribed	6	4	6	3	0
Juxtavasculare	0	11	22	7	8
Juxtapleural	4	10	13	4	13

**Tabella 1** Caratteristiche dei noduli analizzati

	<5 mm (n=10)	≥5<10 mm (n=25)	≥10<15 mm (n=41)	≥15<18 mm (n=14)	≥18<30 mm (n=13)
Circoscritti	6	4	6	3	0
Iuxta-vascolari	0	11	22	7	8
Iuxta-pleurici	4	10	13	4	13



**Fig. 1** Flowchart and computed tomography (CT) images illustrate software segmentation steps. After the radiologist has placed a marker on the nodule, the segmentation process starts with automatic display of a region of interest around the nodule that includes surrounding anatomic structures such as vessels, pleural surface and mediastinum. This box is oversampled to obtain isotropic voxels for more accurate volume estimation. The next step consists of establishing the nodule centre by using recurrent calculations to minimise the impact of the user-defined starting point. Watershed segmentation is then used to isolate nodule, pleura and vessels (which have similar Hounsfield unit value) from the background. The last step is shape analysis, which applies the right “cuts” to “detach” the nodule from the surrounding vessels and/or the pleural wall.

*Fig. 1* Algoritmo ed immagini TC che illustrano gli steps di segmentazione del software ALA1. Dopo il posizionamento di un marker sul nodulo ha inizio il processo di segmentazione con l'identificazione di un volume di interesse che comprende anche le strutture adiacenti. Il box è sovracampionato al fine di ottenere voxel isotropici per una più accurata stima del volume. Lo step successivo è quello di stabilire automaticamente il centro del nodulo per ridurre al minimo l'influenza di un punto di inizio arbitrario. La tecnica di segmentazione spartiacque è allora utilizzata per isolare il nodulo, la pleura ed i vasi (che potrebbero avere simili valori di Unità Hounsfield). L'ultimo step è l'analisi della forma, che applica la giusta segmentazione per isolare il nodulo dai vasi e/o dalla pleura circostanti.

and retrospectively analysed on a workstation (Advantage Windows 4.2, GE Healthcare) and were classified based on type and algorithm used by the software into well circumscribed (n=19), juxtavascular (n=45) and juxtapleural (n=39) if in contact with the mediastinal, diaphragmatic pleura, fissures or chest wall. Of the 103 nodules studied, ten (9.7%) had a diameter <5 mm, 25 (24.27%) had a diameter of  $\geq 5$  mm and <10 mm, 41 (39.8%) had a diameter of  $\geq 10$  mm to <15 mm, 14 (13.6%) had a diameter of  $\geq 15$  to <18 mm and 13 (12.62%) had a diameter  $\geq 18$  and <30 mm.

The case series comprised 98 solid nodules, three excavated nodules (two juxtavascular and one juxtapleural), one well-circumscribed excavated nodule with peripheral ground-glass attenuation, and one well-circumscribed solid nodule with peripheral ground-glass attenuation.

Using the ALA-1 software, three consecutive volume measurements were automatically obtained for each of the 103 nodules. Mean time for a single volumetric reconstruction for

circoscritto (nessuna o minime connessioni con vasi o pleura); (b) iuxta-vascolare (adeso a strutture vascolari); (c) iuxta-pleurico (adeso a strutture pleuriche).

In sintesi, il processo seguito dal software prevede la localizzazione e identificazione della lesione, la creazione automatica di un box di definizione volumetrica attorno ad essa, la correzione eventualmente necessaria per la non-isotropicità del voxel, la determinazione automatica del centro della lesione, l'estrapolazione del nodulo dal background, l'analisi della forma per l'eliminazione delle strutture adiacenti ed infine la visualizzazione della lesione stessa (Fig. 1).

#### Analisi delle immagini

Tutti gli studi TC volumetrici per i noduli sono stati trasferiti ed analizzati retrospectivamente su una consolle di elaborazione (Advantage Windows 4.2, GE Healthcare). I noduli sono stati classificati, in relazione al tipo e secondo i diffe-

one nodule was 2 min (range 15 s–3 min). Accuracy and reproducibility of nodule contour segmentation over three consecutive measurements was evaluated in consensus by three radiologists (LV, MS, MAM) with different levels of experience in chest CT (25, 16, 5 years). On the basis of the software's ability to outline the nodule contours as accurately as possible, a visual score was assigned (1=optimal,  $\geq 95\%$ ; 2=fair, 90–95%; 3=poor,  $\leq 90\%$ ). Reproducibility of volume measurement was assessed by comparing the values in  $\text{mm}^3$  estimated in the three measurements obtained for each nodule.

#### Statistical analysis

Correlations were made between the three measurements and between each measurement and diameters. Repeatability of the calculation of mean volume  $\text{mm}^3$  in the three measurements obtained for each nodule (well circumscribed, juxtavascular and juxtapleural) was determined by simple variance analysis (ANOVA test). A *p* value less than 0.05 was taken to be statistically significant.

## Results

Segmentation was successful in all nodules. The ALA-1 software yielded type 1 segmentation in 43 nodules, and type 2 and 3 segmentation in 35 and 25 nodules, respectively. In particular, type 1 segmentation was obtained in 14 out of 19 (73.7%) well-circumscribed nodules, in 17 out of 45 (37.7%) juxtavascular nodules and in 12 out of 39 (30.76%) juxtapleural nodules (Fig. 2); type 2 segmentation was obtained in four out of 19 (21%) well-circumscribed nodules, in 17 out of 45 (37.7%) juxtavascular and in 14 out of 39 (35.9%) juxtapleural nodules. Finally, type 3 segmentation was obtained in one out of 19 (5.26%) well-circumscribed nodules, in 11 out of 45 (24.44%) juxtavascular nodules and in 13 out of 39 (33.33%) juxtapleural nodules.

ALA-1 software yielded identical volume calculation over the three consecutive measurements in 62 out of 103

**Table 2** Mean volume (in  $\text{mm}^3$ ) of nodules in three measurements. Standard deviation in parentheses

Measurement	Nodules
1	1,422.69 (1,678.68)
2	1,451.23 (1,702.76)
3	1,411.00 (1,650.18)
ANOVA test	<i>p</i> > 0.05

**Tabella 2** Volume medio (in  $\text{mm}^3$ ) dei noduli nelle tre misurazioni. I numeri in parentesi indicano la deviazione standard

Misurazione	Noduli
1	1422,69 (1678,68)
2	1451,23 (1702,76)
3	1411,00 (1650,18)
ANOVA test	<i>p</i> > 0,05

renti algoritmi utilizzati dal software in uso, in circoscritti ( $n=19$ ), iuxta-vascolari ( $n=45$ ) e iuxta-pleurici ( $n=39$ ), se in contatto con la pleura mediastinica, diaframmatica, con le scissure o con la parete toracica. Dei 103 noduli studiati, 10 (9,7%) presentavano un diametro <5 mm, 25 noduli (24,27%) 5–10 mm, 41 (39,8%) 10–15 mm, 14 (13,6%) 15–18 mm ed infine 13 (12,62%) 18–30 mm.

Nella casistica sopradescritta sono compresi 98 noduli solidi, 3 noduli scavati (2 iuxta-vascolari ed 1 nodulo iuxta-pleurico), 1 nodulo scavato con ground-glass periferico, circoscritto, ed 1 nodulo solido con ground-glass periferico, anch'esso circoscritto.

Impiegando il software ALA1 sono state effettuate tre misurazioni volumetriche automatiche consecutive per ciascuno dei 103 noduli studiati. Il tempo medio di una singola ricostruzione volumetrica per nodulo è di 2 minuti (range 15 s–3 min). L'accuratezza e la riproducibilità nella segmentazione dei contorni di ogni nodulo, in tre misurazioni consecutive, è stata valutata, in consensus da tre radiologi (LV, MS, MAM) con diversa esperienza in TC del torace (25, 16, 5 anni).

In base alla capacità del software di delineare i contorni del nodulo nel modo più fedele possibile, è stato assegnato un punteggio visivo (1=ottimo,  $\geq 95\%$ ; 2=discreto, 90%–95%; 3=scasso,  $\leq 90\%$ ). La riproducibilità nel calcolo del volume è stata valutata confrontando i valori in  $\text{mm}^3$  stimati nelle tre misurazioni ottenute per ciascun nodulo.

#### Analisi statistica

È stata effettuata la correlazione tra le tre misurazioni e tra ciascuna misurazione e i rispettivi diametri. La riproducibilità nel calcolo del volume medio in  $\text{mm}^3$  nelle tre misurazioni ottenute per ciascun nodulo (circoscritto, iuxta-vascolare e iuxta-pleurico) è stata determinata con l'analisi della varianza semplice (ANOVA test). Un valore *p* inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

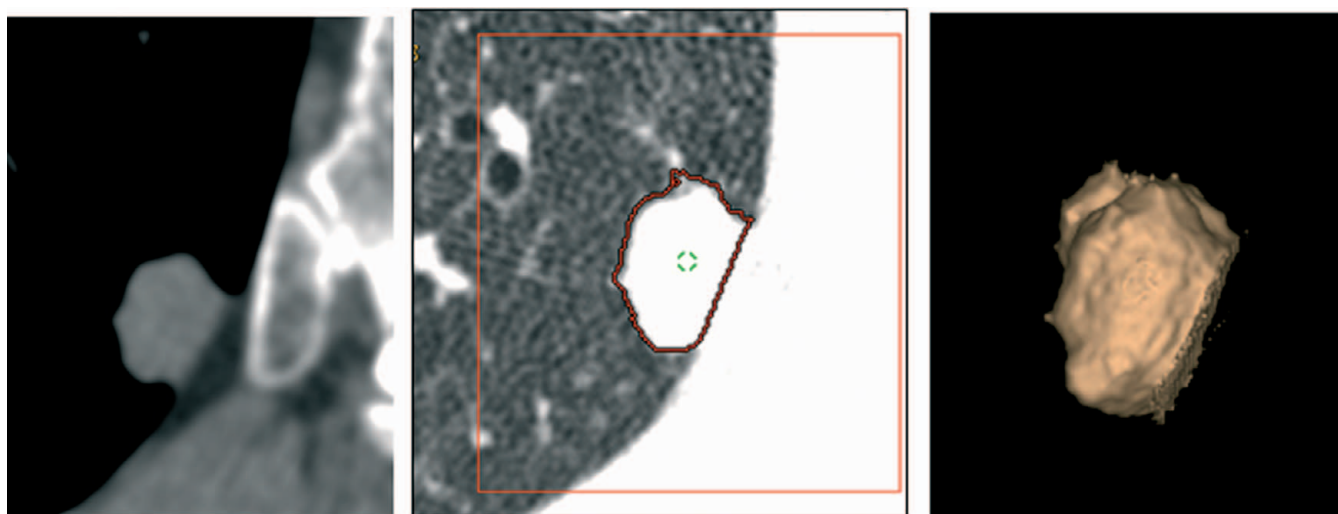
## Risultati

La segmentazione è stata possibile in tutti i noduli analizzati.

Con il software ALA1 è stata ottenuta una segmentazione di tipo 1 in 43 noduli, una segmentazione di tipo 2 e 3 rispettivamente in 35 e 25 noduli. In particolare è stata ottenuta una segmentazione di tipo 1 in 14 su 19 (73,7%) noduli circoscritti, 17 su 45 (37,7%) noduli iuxta-vascolari e 12 su 39 (30,76%) iuxta-pleurici (Fig. 2); una segmentazione di tipo 2 è stata ottenuta in 4 su 19 (21%) noduli circoscritti, 17 su 45 (37,7%) iuxta-vascolari e 14 su 39 (35,9%) noduli iuxta-pleurici.

Infine, è stata ottenuta una segmentazione di tipo 3 in 1 su 19 (5,26%) noduli circoscritti, 11 su 45 (24,44%) noduli iuxta-vascolari e 13 su 39 (33,33%) noduli iuxta-pleurici.

ALA1 software ha consentito un identico calcolo del volume, nelle tre misurazioni consecutive, in 62 su 103 noduli: 16 su 19 (84,2%) dei noduli circoscritti (Fig. 3), 31 su 45



**Fig. 2** Juxtaleural nodule. Advanced Lung Analysis (ALA-1) software provided type 1 segmentation successfully removing the thoracic wall.

**Fig.2** Nodulo iuxtaleurico. Il software ALA1 ha consentito una segmentazione ottima (tipo 1) separando correttamente il nodulo dalla parete toracica.

**Table 3** Mean volume (in  $\text{mm}^3$ ) of nodules after dimension classification in three measurements. Standard deviation in parentheses

Measurement	<5 mm (n=10)	≥5 to <10 mm (n=25)	≥10 to <15 mm (n=41)	≥15 to <18 mm (n=14)	≥18 to <30 mm (n=13)
1	65.0 (58.7)	536.0 (767.8)	1,288.5 (1,035.6)	1,784.2 (1,282.0)	4,204.0 (2,375.0)
2	65.0 (58.7)	576.3 (874.9)	1,352.9 (1,229.3)	1,768.8 (1,157.3)	4,168.0 (2,297.6)
3	65.0 (58.7)	519.5 (724.2)	1,278.7 (1,025.6)	1,813.7 (1,198.5)	4,144.2 (2,350.5)
ANOVA test	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$

**Tabella 3** Volume medio (in  $\text{mm}^3$ ) dei noduli, dopo stratificazione per dimensioni, nelle tre misurazioni. I numeri in parentesi indicano la deviazione standard

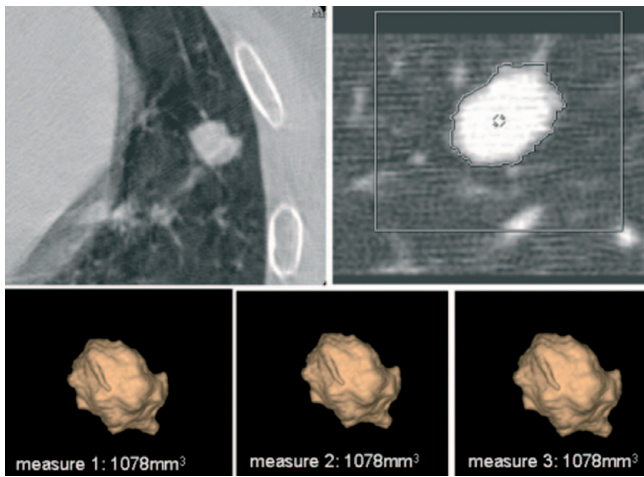
Misurazione	<5 mm (n=10)	≥5<10 mm (n=25)	≥10<15 mm (n=41)	≥15<18 mm (n=14)	≥18<30 mm (n=13)
1	65,0 (58,7)	536,0 (767,8)	1288,5 (1035,6)	1784,2 (1282,0)	4204,0 (2375,0)
2	65,0 (58,7)	576,3 (874,9)	1352,9 (1229,3)	1768,8 (1157,3)	4168,0 (2297,6)
3	65,0 (58,7)	519,5 (724,2)	1278,7 (1025,6)	1813,7 (1198,5)	4144,2 (2350,5)
ANOVA test	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

**Table 4** Mean volume (in  $\text{mm}^3$ ) of nodules, after type classification, in three measurements. Standard deviation in parentheses

Measurement	Circumscribed (n=19)	Juxtaleural (n=39)	Juxtavasular (n=45)
1	463.5 (510.0)	1,874.0 (2,129.5)	1,436.3 (1,389.7)
2	463.5 (510.0)	1,868.7 (2,081.0)	1,506.4 (1,515.0)
3	472.9 (515.0)	1,863.0 (2,097.0)	1,415.3 (1,357.0)
ANOVA test	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$

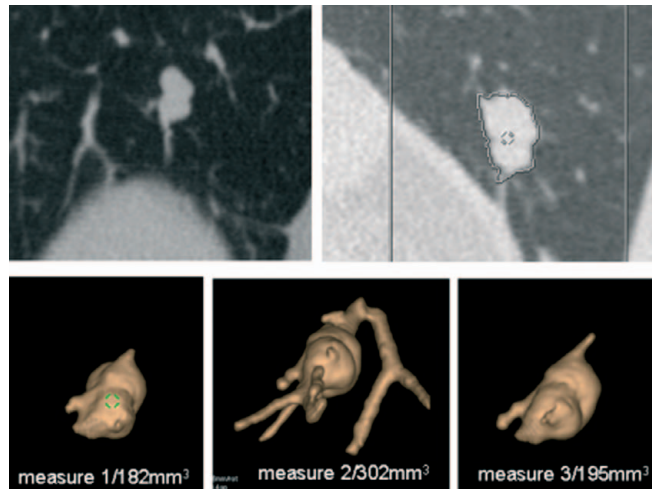
**Tabella 4** Volume medio (in  $\text{mm}^3$ ) dei noduli, dopo stratificazione per tipo, nelle tre misurazioni. I numeri in parentesi indicano la deviazione standard

Misurazione	Circoscritti (n=19)	Iuxtaleurici (n=39)	Iuxtavascolari (n=45)
1	463,5 (510,0)	1874,0 (2129,5)	1436,3 (1389,7)
2	463,5 (510,0)	1868,7 (2081,0)	1506,4 (1515,0)
3	472,9 (515,0)	1863,0 (2097,0)	1415,3 (1357,0)
ANOVA test	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$



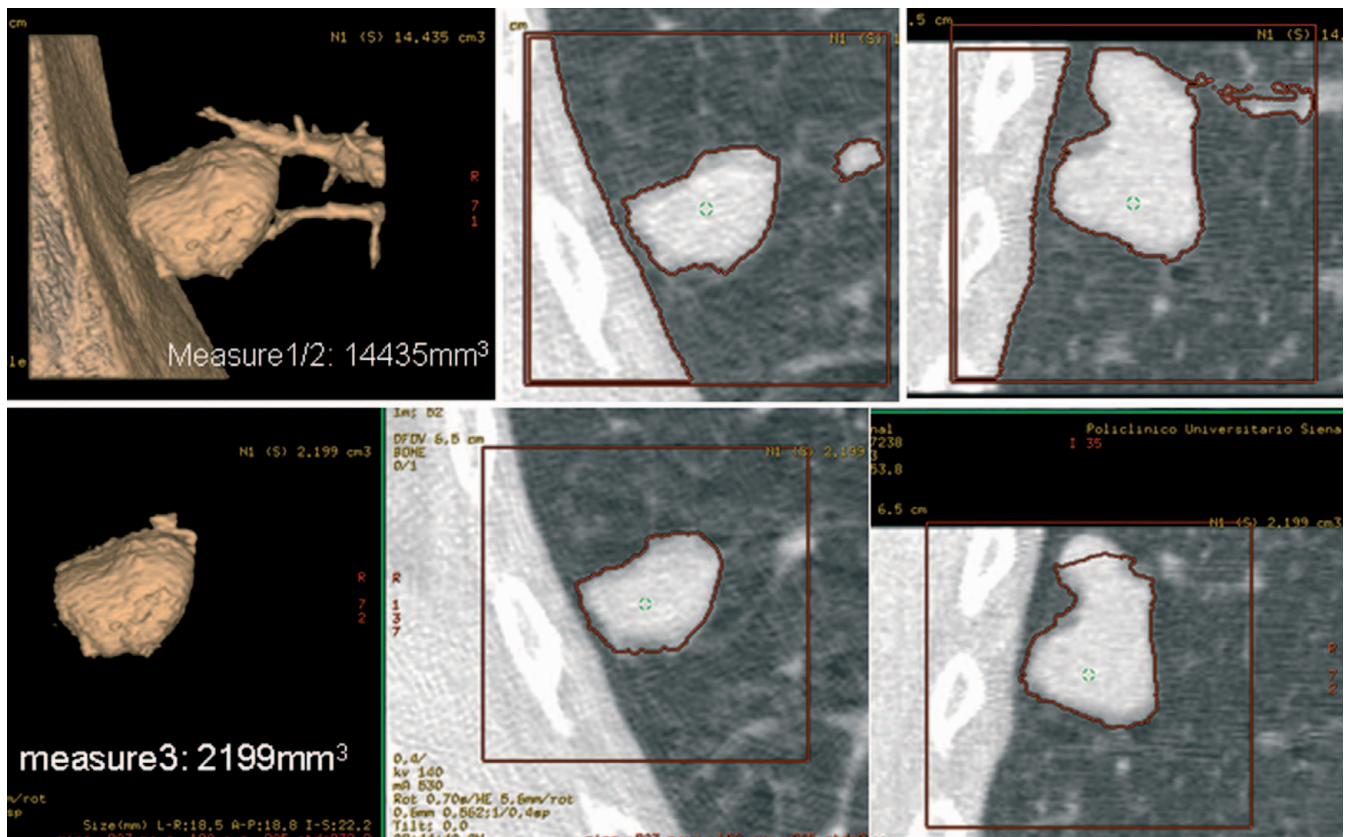
**Fig. 3** Well-circumscribed nodule. Advanced Lung Analysis (ALA-1) software provided type 1 segmentation and identical three-dimensional volume measurement.

*Fig.3* Nodulo circoscritto. Il software ALA1 ha consentito una segmentazione ottima (tipo 1) e la riproducibilità del calcolo volumetrico in tre misurazioni consecutive.



**Fig. 4** Juxtavascular nodule. Advanced Lung Analysis (ALA-1) software failed to provide a repeatable three-dimensional volume measurement.

*Fig. 4* Nodulo iuxta-vascolare. Il software ALA1 non ha consentito la riproducibilità del calcolo volumetrico nelle tre misurazioni consecutive.



**Fig. 5** Juxtapleural nodule. Advanced Lung Analysis (ALA-1) provided type 3 segmentation in measurements 1 and 2 (a portion of thoracic wall is included in the three-dimensional reconstruction) and type 2 segmentation in measurement 3, successfully excluding the thoracic wall but leaving out a little portion of nodule.

*Fig. 5* Nodulo iuxtapleurico. Il software ALA1 ha realizzato una segmentazione di tipo 3 nelle misurazioni 1 e 2, non riuscendo a separare il nodulo dalla parete toracica, e tipo 2 nella misurazione 3, eliminando adeguatamente la parete toracica ma tralasciando parte della lesione.

nodules: 16 out of 19 (84.2%) well-circumscribed nodules (Fig. 3), 31 out of 45 (68.8%) juxtavascular nodules and 15 out of 39 (38.4%) juxtapleural nodules. Of the 62 nodules in

(68,8%) dei noduli iuxta-vascolari e 15 su 39 (38,4%) dei noduli iuxta-pleurici. Dei 62 noduli, nei quali il software ha permesso una identica misurazione volumetrica, 40 su 62

which the software provided identical volume measurement, 40 (64.5%) had type 1 segmentation, 20 (32.2%) had type 2 and two (3.2%) had type 3. ALA-1 failed to provide repeatable volume reconstruction in 41 out of 103 nodules, and in particular, in three out of 19 (15.7%) well-circumscribed nodules, 14 out of 45 (31.1%) juxtavascular nodules (Fig. 4) and 24 out of 39 (61.5%) juxtapleural nodules (Fig. 5). Of these 41 nodules, two (4.8%) had type 2 segmentation, 15 (36.5%) had type 2 and 24 (58.5%) had type 3. The size distribution of the 41 nodules in which ALA-1 failed to provide a repeatable volume reconstruction was: 0 nodules <5 mm, 11 nodules  $\geq 5$  to <10 mm, 19 nodules  $\geq 10$  to <15 mm, two nodules  $\geq 15$  to <18 mm and nine nodules  $\geq 18$  to <30 mm.

Of the 41 nodules with nonreproducible volume reconstruction, 22 showed a difference, expressed in  $\text{mm}^3$ , over the three measurements <5%, nine  $\geq 5\%$  to <10% and ten  $\geq 10\%$ . These 41 nodules included one excavated nodule (juxtapleural) and the solid nodule with peripheral ground-glass attenuation (well circumscribed), for which the difference, expressed in  $\text{mm}^3$ , over the consecutive measurements was <5%.

In the nodules for which ALA-1 yielded identical volume calculation, repeatability of the three measurements correlated with repeatability of the segmentation; in contrast, in the nodules without repeatable volume calculation, none of the three measurements correlated with segmentation repeatability. The mean volume (in  $\text{mm}^3$ ) of the well-circumscribed, juxtavascular and juxtapleural in the three measurements is shown in Table 2.

Figures 6 and 7 show the correlation between nodule volume and diameter, respectively. Statistical analysis did not reveal any significant difference among nodule volumes, which were closely correlated ( $p < 0.01$ ). Diameter and volume were less closely correlated with values around 0.75; diameters being equal, nodule volumes may not be correlated.

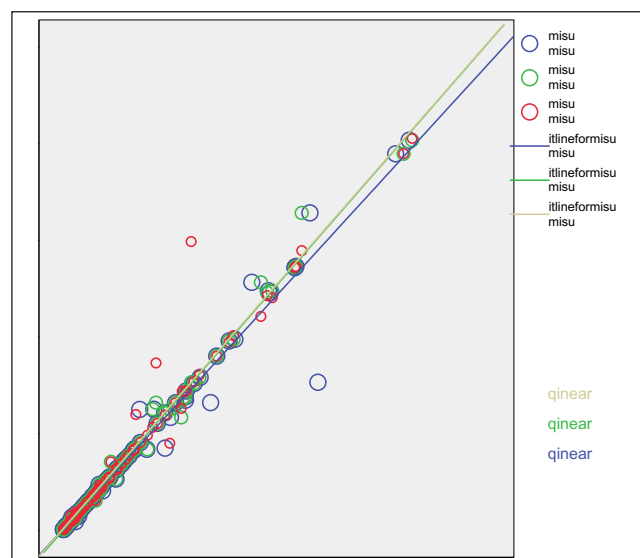
Tables 3 and 4 show the mean volume (in  $\text{mm}^3$ ) of the nodules, in the three measurements, relative to nodule size and type. Variance analysis did not reveal any difference among mean volumes in the three measurements relative to nodule size ( $p > 0.05$ ) and type ( $p > 0.05$ ).

As regards size in relation to type of nodule in the various subgroups, variance analysis did not reveal any difference ( $p > 0.05$ ); in addition, no difference was found among mean values of the three measurements in the different volumes for each class of nodule (19 well circumscribed, 45 juxtavascular and 39 juxtapleural) ( $p > 0.05$ ).

## Discussion

The introduction of single- and multislice CT scanners in clinical practice has substantially increased detection rates of pulmonary nodules [6], and it has been reported that in 23%–66% of subjects participating in screening programmes, at least one solitary pulmonary nodule is discovered, most with a diameter of 5–10 mm [7, 8].

Previous reports have highlighted the potential utility of computer-aided detection (CAD) in increasing sensitivity of



**Fig. 6** Correlation between measure and volume.

**Fig. 6** Correlazione tra misurazioni e volume.

(64,5%) sono stati segmentati con qualità 1, 20 su 62 (32,2%) con qualità 2 ed infine 2 su 62 (3,2%) con qualità 3. Mentre ALA1 non ha effettuato una ricostruzione riproducibile in termini di volume in 41 dei 103 noduli, di cui 3 su 19 (15,7%) circoscritti, 14 su 45 (31,1%) iuxta-vascolari (Fig. 4), 24 su 39 (61,5%) iuxta-pleurici (Fig. 5).

Dei 41 noduli sopradetti 2 su 41 (4,8%) sono stati segmentati dal software con qualità 1, 15 su 41 (36,5%) con qualità 2 ed infine 24 su 41 (58,5%) con qualità di segmentazione pari a 3.

In relazione al range dimensionale i 41 noduli in cui ALA1 non ha ottenuto una ricostruzione riproducibile in termini di calcolo volumetrico sono risultati così distribuiti: 0 noduli <5 mm, 11 noduli 5–10 mm, 19 noduli 10–15 mm, 2 noduli 15–18 mm, 9 noduli 18–30 mm.

Dei 41 noduli con ricostruzione volumetrica non riproducibile, 22 presentavano una differenza, espressa in  $\text{mm}^3$ , tra le tre misurazioni <5%, 9 5%–10% ed infine 10  $\geq 10\%$ . Nei 41 noduli sopradetti rientrano 1 nodulo scavato (iuxta-pleurico) ed il nodulo solido con ground-glass periferico (circoscritto) che presentavano comunque una differenza, espressa in  $\text{mm}^3$ , tra le tre misurazioni consecutive <5%.

Nei noduli in cui ALA1 consentiva un identico calcolo del volume, la riproducibilità delle tre misurazioni si correlava con una riproducibilità di segmentazione; viceversa nei noduli senza riproducibilità nel calcolo del volume, ciascuna delle tre misurazioni non si correlava, in nessun caso, con una riproducibilità di segmentazione.

Il volume medio (in  $\text{mm}^3$ ) dei noduli circoscritti, iuxtavasculari e iuxta-pleurici nelle tre misurazioni è riportato nella Tabella 2.

Nelle Figure 6 e 7 è riportata rispettivamente la correlazione tra volume e diametro del nodulo. L'analisi statistica non ha dimostrato una differenza statistica significativa tra i volumi dei noduli riscontrando quindi una forte correlazione ( $p < 0,01$ ).



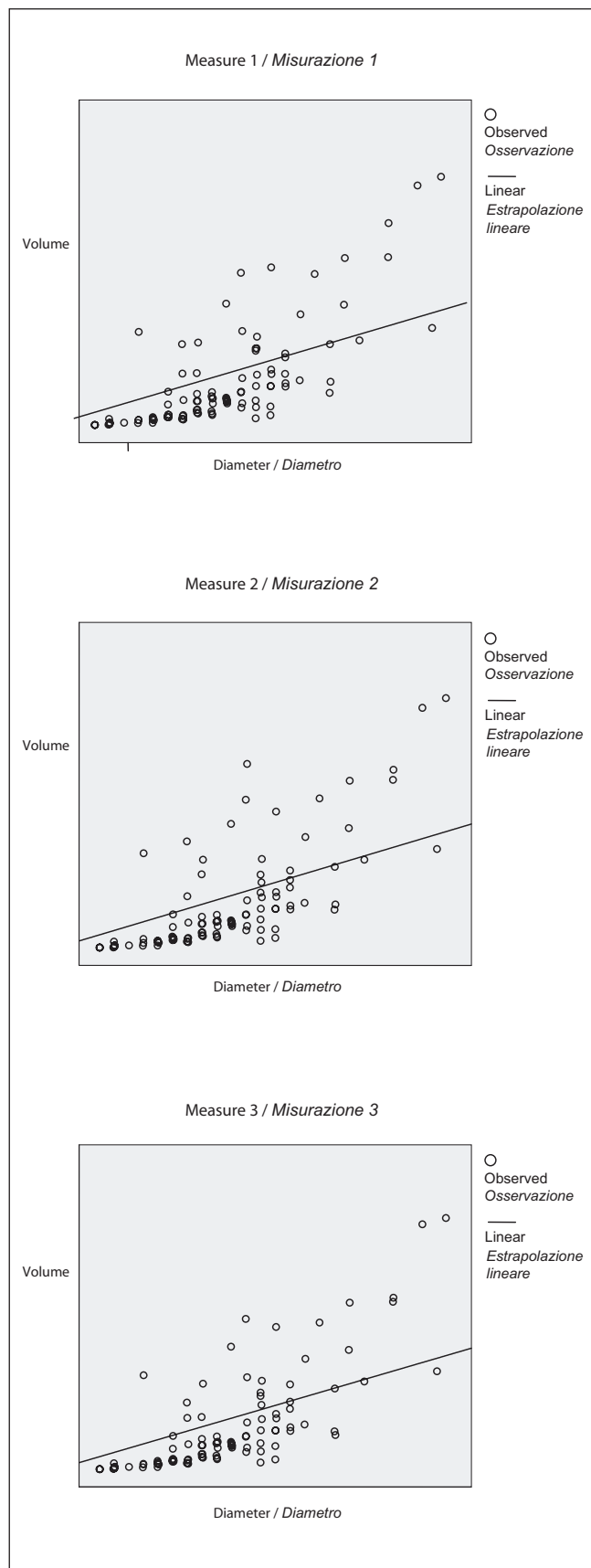


Fig. 7 Correlation between measure and diameter.

Fig. 7 Correlazione tra misurazioni e diametro.

La correlazione tra diametro e volume è meno forte rilevandosi valori intorno a 0,75; a parità di diametro il volume può non essere correlato.

Nelle Tabelle 3 e 4 è riportato il volume medio (in  $\text{mm}^3$ ) dei noduli, nelle tre misurazioni, in relazione alle dimensioni ed al tipo.

L'analisi della varianza non ha rilevato differenze tra le medie dei volumi nelle tre misurazioni in relazione alle dimensioni ( $p>0,05$ ) e al tipo di nodulo ( $p>0,05$ ).

Relativamente alle dimensioni in relazione al tipo di nodulo nei vari sottogruppi, l'analisi della varianza non ha dimostrato alcuna differenza ( $p>0,05$ ); inoltre essa non ha rilevato differenza tra le medie delle tre misurazioni nei diversi volumi per ciascuna categoria di nodulo (19 circoscritti, 45 iuxta-vascolari e 39 iuxta-pleurici) ( $p>0,05$ ).

## Discussione

L'introduzione nella pratica clinica di apparecchiature TC spirali a strato singolo e multistrato, ha sensibilmente aumentato l'identificazione di noduli polmonari [6]. Gli atti della letteratura, infatti, riportano che dal 23% al 66% di soggetti inclusi in un programma di screening presentano almeno un nodulo polmonare solitario nella maggior parte con diametro compreso tra i 5 ed i 10 mm [7, 8].

Alcuni autori hanno sottolineato la potenziale utilità del CAD (Computer-aided detection) nel consentire un incremento della sensibilità nella identificazione dei noduli polmonari con TCMS e nel ridurre il tasso di falsi positivi, con possibilità di rimpiazzare nella doppia lettura il secondo radiologo [9, 10]. Se la TC ha determinato un miglioramento nell'identificazione di un NPS, la loro caratterizzazione è spesso difficile e non scevra da implicazioni diagnostico-terapeutiche e da costi elevati.

Poiché frequentemente il tumore del polmone si presenta sotto forma di NPS ed il suo trattamento in uno stadio precoce (IA) è associato ad una prognosi relativamente buona (sopravvivenza a 5 anni di circa il 60–70%), l'attuale tendenza nella valutazione di un NPS è quella di una "overdiagnosis" anche per noduli di piccole dimensioni [11].

Ciò spiega, in parte, perché approssimativamente il 50% di noduli indeterminati sottoposti a trattamento chirurgico risultano benigni [12–14].

Inoltre, l'ospedalizzazione per la rimozione chirurgica di un NPS ha un costo di circa \$ 25.000 [15], pertanto scopo del trattamento è quello di bilanciare il rapporto tra resezioni precoci e resezioni non necessarie.

L'obiettivo principale nella gestione del NPS è quindi duplice: (a) realizzare la resezione precoce delle forme maligne; (b) ridurre al minimo il numero di noduli benigni che vengono rimossi chirurgicamente.

La caratterizzazione del NPS è spesso affidata ai criteri morfologici (dimensioni, forma, contorni, caratteristiche interne) della TC ad alta risoluzione (High Resolution Computed Tomography), molto più sensibile della tecnica TC standard nella valutazione delle caratteristiche classicamente associate alla benignità o malignità [16].

MSCT in detecting pulmonary nodules and reducing the number of false positives, with the possibility of replacing the radiologist as a second reading [9, 10]. Although CT has improved detection of SPNs, characterisation is often difficult and not free of diagnostic and therapeutic implications, as well as high costs.

Because lung cancer often presents as an SPN and treatment at an early stage (IA) is associated with relatively good outcomes (5-year survival around 60%–70%), the current tendency is to overdiagnose and treat even very small nodules [11]. This in part accounts for the approximately 50% of indeterminate nodules that are found to be benign after surgical excision [12–14]. Moreover, hospitalisation for surgical removal of an SPN costs around US\$ 25,000 [15], so that the aim of treatment is to find a balance between early and unnecessary resections.

The main objective in the management of an SPN is therefore twofold: (a) achieve early resection of malignant forms, and (b) minimise the number of benign nodules that are surgically removed. Characterisation of an SPN often relies on morphological criteria (dimensions, shape, contours, internal characteristics) of high-resolution CT, which is far more sensitive than the standard CT technique in evaluating features typically associated with benignity or malignancy [16]. To date, however, only three such criteria have been widely accepted as indicators of benignity: (a) Intralesional calcification with benign pattern; (b) presence of intralesional fat; (c) absence of volume increase for over two years. Assessment of morphological features of an SPN with high-resolution CT may help the radiologist differentiate benign from malignant lesions and avoid further costly diagnostic tests. Nodules lacking specific patterns are classed as indeterminate and worthy of further investigation or, if small ( $\leq 10$  mm), CT follow-up to exclude malignancy.

Piyavisetpat et al. have, however, reported that the likelihood of a small noncalcified nodule ( $\leq 4$  mm) displaying perceptible growth at CT follow-up after 1 year is  $\leq 1\%$ ; they therefore recommend that nodules  $\leq 4$  mm in patients with no previous history of malignancy should undergo a first CT follow-up scan after 12 months at least rather than 3–6 months and be followed up for at least 2 years thereafter to ascertain the nodule is stable [17].

CT follow-up to detect nodule growth relies on comparative 2D measurements of cross-sectional diameter. However, because nodule growth is a three-dimensional (3D) phenomenon, direct volume calculation may prove more accurate than diameter measurement. Indeed, Yankelevitz et al. [4] reported a case of a nodule with an asymmetrical growth that was considered to have a doubling time compatible with benignity on the basis of 2D measurements but compatible with malignancy on the basis of 3D measurements, thus underlining that some malignant nodules may have an asymmetrical growth that may be missed with conventional 2D measurements.

Moreover, manual measurements may prove extremely imprecise and nonreproducible, especially when carried out on small nodules with only minimal growth [18] even if done with standard window and level values. The possibility of assessing the growth of an SPN by means of automatic

*A tutt'oggi, tuttavia, solo tre criteri radiologici TC sono largamente accettati come indice di benignità: (a) calcificazioni intralesionali con pattern benigno; (b) presenza di tessuto adiposo intralesionale; (c) assenza di crescita volumetrica per un periodo superiore a due anni.*

*La valutazione delle caratteristiche morfologiche di un NPS con TC ad alta risoluzione può aiutare il radiologo nel differenziare forme benigne da forme maligne ed evitare ulteriori, costosi approfondimenti diagnostici. In assenza di patterns specifici, i noduli vengono classificati come indeterminati e richiedono ulteriori approfondimenti diagnostici o, se di piccole dimensioni ( $\leq 10$  mm), più frequentemente controlli TC a distanza di tempo per escluderne la malignità.*

*Piyavisetpat et al. hanno comunque riportato che esiste una probabilità  $\leq 1\%$  che un piccolo nodulo non calcifico ( $\leq 4$  mm) possa presentare una crescita percettibile in un follow-up con TC entro 12 mesi e raccomandano quindi nei noduli con dimensioni  $\leq 4$  mm, in pazienti con anamnesi negativa per patologia neoplastica, un primo controllo TC ad almeno 12 mesi di distanza piuttosto che 3–6 mesi ed un follow-up con durata di almeno due anni per accertarne la stabilità [17].*

*Il follow-up mediante TC, basato sul rilievo della crescita del nodulo, si realizza con la misurazione comparativa bidimensionale del diametro su piani di scansione assiali. Tuttavia poiché la crescita di un nodulo è un fenomeno tridimensionale, il calcolo diretto del volume, può essere estremamente più accurato della misurazione bidimensionale dei suoi diametri.*

*A tal proposito, Yankelevitz et al. [4] hanno riportato un nodulo con crescita asimmetrica il cui tempo di raddoppio era stato considerato compatibile con un pattern benigno sulla base delle misurazioni bidimensionali e che invece presentava un tempo di raddoppiamento compatibile con un pattern maligno sulla base delle misurazioni volumetriche, sottolineando così che alcuni noduli maligni possono presentare una crescita asimmetrica che può essere misconosciuta dalle misurazioni bidimensionali convenzionali. Inoltre l'effettuazione di misurazioni manuali può essere estremamente imprecisa e non ripetibile soprattutto su noduli di piccole dimensioni e con modesto incremento dimensionale [18] anche se effettuata con valori standard di finestra e di livello.*

*La possibilità di valutare la crescita dimensionale di un NPS mediante il calcolo volumetrico automatico, piuttosto che tramite il confronto manuale di due successive misurazioni della lesione sul piano assiale, è una tecnica di recente introduzione e non ancora validata su ampie casistiche [18–20].*

*Attualmente, sono in commercio alcuni software che consentono il calcolo volumetrico delle lesioni nodulari parenchimali polmonari con TCMS. Le problematiche concernenti, il calcolo automatico 3D di un nodulo, con tali software, sono essenzialmente legate a: (a) modalità d'estrazione del volume; (b) posizionamento del marker o reperi che individua il nodulo.*

*L'elevata riproducibilità o ripetibilità di un software 3D dipende dal fatto che l'estrazione del volume viene eseguita automaticamente mediante l'utilizzo di differenti algoritmi*

volume estimation rather than by manually comparing two successive measurements of cross-sectional diameter is a recent technique that has not yet been validated on a wide scale [18–20]. Several software programmes are commercially available that allow volumetric calculation of pulmonary parenchymal nodules using MSCT. The problems concerning automatic 3D calculation of nodule volume with these programmes are essentially related to: (a) the modality for extracting the volume, and (b) positioning of the nodule identification marker.

The high reproducibility of 3D software depends on the fact that volume is automatically extracted using different shape-analysis algorithms in relation to the site of the nodule; in addition, implications related to the choice of marker position are reduced if not eliminated as the nodule centre is recalculated automatically and independently of the position of the marker placed by the radiologist.

In our series, ALA-1 software yielded identical volume calculation over three consecutive measurements in 62 out of 103 nodules: 84.2% of well-circumscribed nodules, 68.8% of juxtavascular nodules and 38.4% of juxtapleural nodules. Of these 62 nodules, 64.5% had segmentation quality equal to 1, 32.2% equal to 2 and 3.2% equal to 3. By contrast, ALA-1 failed to provide a repeatable volume reconstruction in 41 out of 103 nodules, 15.7% of which were well circumscribed, 31.1% juxtavascular and 61.5% juxtapleural. Of the 41 nodules with nonrepeatable segmentation 4.8% had segmentation quality equal to 1, 36.5% equal to 2 and 58.5% equal to 3. The results obtained indicate the existence of a correlation between volume reproducibility and segmentation quality and between volume reproducibility and nodule type. In particular, ALA-1 had higher reproducibility in volume calculation of well-circumscribed nodules compared with juxtavascular and juxtapleural nodules and higher reproducibility in volume calculation in nodules with type 1 segmentation compared with those with type 2 and 3 segmentation.

The close correlation between volumes demonstrates the extreme reproducibility of ALA-1 – unlike diameter measurements, which do not correlate with volume.

As regards nodule size in relation to nodule type in the various subgroups, variance analysis demonstrated that no statistically significant difference exists ( $p>0.05$ ) between mean volumes in the three measurements relative to nodule type or there is no correlation between reproducibility of volume calculation and nodule type.

Our findings confirm reliability and reproducibility of the software. Our study does, however, suffer some limitations:

1. Software reproducibility was evaluated in the volume calculation of a single CT acquisition and did not take into account variations between two different CT acquisitions (e.g. possible long-term follow-up), which could affect volume comparison
2. The study excluded nodules with mixed component (solid/fluid), as the software does not allow assessment of such nodules
3. There is no gold standard to confirm the accuracy of the software's estimation of nodule volume due to the lack of a correlation with surgery

*di shape-analysis in relazione alla sede del nodulo; inoltre, implicazioni legate alla scelta del posizionamento del marker sono ridotte se non addirittura eliminate, poiché il centro del nodulo è ricalcolato automaticamente ed indipendentemente dalla posizione del repere depositato dal radiologo.*

*Nella nostra serie ALA1 software ha consentito un identico calcolo del volume, nelle tre misurazioni consecutive, in 62 su 103 noduli: 84,2% dei noduli circoscritti, 68,8% dei noduli iuxta-vascolari e 38,4% dei noduli iuxta-pleurici. Dei 62 noduli sopradetti, il 64,5% presentava una segmentazione di qualità 1, il 32,2% di qualità 2 ed infine il 3,2% di qualità 3. Mentre ALA1 non ha effettuato una ricostruzione riproducibile in termini di volume in 41 su 103 noduli, di cui il 15,7% rappresentati da noduli circoscritti, il 31,1% da noduli iuxta-vascolari, il 61,5% da noduli iuxta-pleurici. Dei 41 noduli con segmentazione non riproducibile il 4,8% sono stati segmentati dal software con qualità 1, il 36,5% con qualità 2 ed infine il 58,5% con qualità di segmentazione pari a 3. I risultati ottenuti evidenziano l'esistenza di una correlazione tra riproducibilità volumetrica e qualità di segmentazione e tra riproducibilità volumetrica e tipo di nodulo.*

*In particolare ALA1 presenta una percentuale di riproducibilità nel calcolo volumetrico più elevata nei noduli circoscritti rispetto a quelli iuxta-vascolari e iuxta-pleurici ed una percentuale di riproducibilità nel calcolo del volume più elevata nei noduli con qualità di segmentazione pari ad 1 rispetto a quelli con segmentazione di tipo 2 e 3. La stretta correlazione tra i volumi dimostra che ALA1 è estremamente riproducibile differentemente dalla misurazione dei diametri che non correlano con il volume.*

*Relativamente alle dimensioni in relazione al tipo di nodulo nei vari sottogruppi, l'analisi della varianza ha dimostrato che non esiste alcuna differenza statistica significativa ( $p>0,05$ ) tra le medie dei volumi nelle tre misurazioni in relazione alle dimensioni e al tipo di nodulo, ovvero non esiste una correlazione tra riproducibilità del calcolo volumetrico e dimensioni in relazione al tipo di nodulo.*

*I dati della nostra serie, confermano la affidabilità e la riproducibilità del software. Vanno sottolineati alcuni limiti del nostro studio:*

1. *la riproducibilità del software è stata valutata nel calcolo volumetrico di una singola acquisizione TC e non prende in considerazione due differenti acquisizioni TC (ad esempio, eventuale controllo a distanza) che potrebbero inficiare la comparazione del volume;*
2. *dallo studio sono stati esclusi noduli a componente mista (solido-liquida) poiché il software non consente la valutazione di tale tipologia di noduli;*
3. *non esiste un gold standard che confermi l'accuratezza del software nella stima del volume del singolo nodulo per la mancanza di una correlazione con la chirurgia.*

## Conclusioni

*La casistica di 103 noduli da noi analizzata (la più consi-*

## Conclusions

In agreement with the literature, our series of 103 nodules (the largest of the few known reports on this subject) shows that ALA-1 software provides reliable and reproducible calculation of the volume of pulmonary nodules even though it is susceptible to further improvement especially as regards nodules that are difficult to segment from adjacent structures (juxtavasculature with extensive surface contact or juxtapleural). Volume calculation with ALA-1 has therefore the potential to enter decision-making algorithms for management of SPN and replace the less accurate 2D measurement in the CT follow-up of indeterminate or benign-appearing nodules. In addition, it could have an important role in the follow-up of primary or secondary pulmonary lesions after treatment with chemoradiotherapy or the more recent thermoablation techniques.

*stente tra i pochi lavori noti su tale argomento), in accordo con i dati della letteratura, consente di affermare che il software ALA1 consente un calcolo volumetrico affidabile e riproducibile dei noduli polmonari anche se suscettibile di ulteriori miglioramenti soprattutto nei noduli difficilmente segmentabili dalle strutture adiacenti (iuxta-vascolari con ampio contatto di superficie o iuxtapleurici).*

*Il calcolo volumetrico con software ALA1 possiede quindi le potenzialità per inserirsi di fatto negli algoritmi decisionali per il management del NPS, sostituendo nel follow-up TC di un nodulo polmonare dubbio o con caratteristiche di benignità il meno affidabile calcolo bidimensionale; non deve inoltre essere sottovalutato il ruolo che esso potrebbe avere nel follow-up di lesioni polmonari primitive o secondarie sottoposte a trattamento chemio-radioterapico o alle più recenti tecniche di termoblazione.*

## References/Bibliografia

- Coleman RE, Laymon CE, Turkington TG (1999) FDG imaging of lung nodules: a phantom study comparing SPECT, camera-based PET, and dedicated PET. *Radiology* 210:823–828
- Swensen SJ, Viggiano RW, Midthum DE et al (2000) Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 214:73–80
- Li H, Boiselle PM, Sheard JO et al (1996) Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 167:105–109
- Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ et al (2000) Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology* 217:251–256
- Khoury NF, Meziane MA, Zerhouni EAM et al (1987) The solitary pulmonary nodule: assessment, diagnosis, and management. *Chest* 91:128–133
- Costello P, Anderson W, Blume D (1991) Pulmonary nodule: evaluation with spiral volumetric CT. *Radiology* 179:875–876
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al (1999) Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354:99–105
- Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA et al (2002) Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Ann J Respir Crit Care Med* 165:508–513
- Rubin GD, Lyo JK, Paik DS et al (2005) Pulmonary nodules on multi-detector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology* 234:274–283
- Marten K, Engelke C, Seyfarth T et al (2005) Computer-aided detection of pulmonary nodules: influence of nodule characteristics on detection performance. *Clin Radiol* 60:196–206
- Boring CC, Squires TS, Tong T (1993) Cancer statistics. *Cancer J Clin* 43:7–26
- Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE (1993) Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 56:825–832
- Bernard A (1996) Resection of pulmonary nodules using video-assisted thoracic surgery. *The Thorax Group. Ann Thorac Surg* 61:202–205
- Keagy BA, Starek PJ, Murray GF (1984) Major pulmonary resection for suspected but unconfirmed malignancy. *Ann Thorac Surg* 38:314–316
- St Anthony's DRG guidebook (1996) St Anthony's Publishing, Reston
- Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL (1991) Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 179:469–476
- Piyavisetpat N, Aquino SL, Hahn PF et al (2005) Small incidental pulmonary nodules: how useful is short-term interval CT follow-up? *J Thorac Imaging* 20:5–9
- Revel MP, Lefort C, Bissery A et al (2004) Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology* 231:459–466
- Wormanns D, Kohl G, Klotz E et al (2004) Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. *Eur Radiol* 14:86–92
- Kostis WJ, Yankelevitz DF, Reeves AP et al (2004) Small pulmonary nodules: reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow-up CT. *Radiology* 231:446–452