

Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

---

Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Rianimatorie e dei Trapianti

Dottorato di Ricerca in  
Scienze Pneumo-Cardio-Toraciche di Interesse Medico e Chirurgico  
XX ciclo  
Settore scientifico disciplinare MED/21

Adenocarcinoma polmonare periferico in stadio precoce.  
Correlazione tra gli aspetti imaging, i sottotipi istologici e il  
comportamento biologico.

Tesi di dottorato

*Dr.ssa Pamela Natali*

Relatore

*Prof. Sandro Mattioli*

Correlatore

*Prof. Uliano Morandi*

---

Anno Accademico 2006-07



**ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**  
**DIPARTIMENTO DI DISCIPLINE CHIRURGICHE, RIANIMATORIE E DEI TRAPIANTI**  
**DOTTORATO DI RICERCA IN**  
**SCIENZE MEDICHE SPECILISTICHE**  
**PROGETTO: "SCIENZE PNEUMO-CARDIO-TORACICHE DI INTERESSE MEDICO E**  
**CHIRURGICO"**

Policlinico S. Orsola - Malpighi - Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna (ITALY)  
Tel. e fax 0039 051.347431 Email sandro.mattioli@unibo.it

---

OMISSIS

**Dott. ssa Pamela Natali**

curriculum seguito    Indirizzo chirurgico – Chirurgia Toracica

titolo tesi di Dottorato        **Adenocarcinoma periferico in stadio precoce. Correlazione tra gli aspetti imaging, i sottotipi istologici e il comportamento biologico**

**"presentazione"**        La Dott.ssa Natali ha prevalentemente sviluppato studi sul trattamento chirurgico delle neoplasie polmonari non a piccole cellule.

Il lavoro è stato eseguito presso il Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità Chirurgiche dell'Università di Modena e Reggio Emilia sotto la supervisione del **Prof Uliano Morandi** e presso la divisione di Chirurgia Toracica, dove ha sviluppato una linea di ricerca con diramazioni cliniche e di laboratorio.

I **risultati preliminari** dello studio condotto sui tumori metacroni del polmone hanno evidenziato una sopravvivenza significativamente migliore nello stadio IA rispetto alla sopravvivenza negli altri stadi. Dall'analisi dei dati raccolti non è emersa nessuna evidenza di una relazione tra disease free interval, il tipo di resezione o istologia della neoplasia e la sopravvivenza tra i diversi gruppi d'istologi. Pur ottenendo risultati inferiori rispetto alle neoplasia primitive, il trattamento chirurgico tumore metacrono è in grado di ottenere risultati accettabili in pazienti selezionati. Il riscontro di un disease free interval > di 4 anni in più della metà dei pazienti suggerisce la necessità di un follow-up prolungato, oltre i 5 anni, per poter diagnosticare precocemente secondi tumori con comparsa tardiva.

---



**ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**  
**DIPARTIMENTO DI DISCIPLINE CHIRURGICHE, RIANIMATORIE E DEI TRAPIANTI**  
**DOTTORATO DI RICERCA IN**  
**SCIENZE MEDICHE SPECILISTICHE**  
**PROGETTO: "SCIENZE PNEUMO-CARDIO-TORACICHE DI INTERESSE MEDICO E**  
**CHIRURGICO"**

Policlinico S. Orsola - Malpighi - Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna (ITALY)  
Tel. e fax 0039 051.347431 Email sandro.mattioli @ unibo.it

---

I **risultati preliminari** dello studio condotto sui versamenti pleurici neoplastici hanno evidenziato che entrambe le metodiche di talcaggio (slurry e poudrage in videotorascopia) sono risultate efficaci nell'indurre pleurodesi, nel prevenire la recidiva del versamento pleurico neoplastico e quindi nel miglioramento della qualità di vita di pazienti con neoplasia metastatica; sono risultate sicure quindi gravate da effetti collaterali minori e transitori. La metodica videotorascopica è da riservare a pazienti con un discreto performans status (PS), una spettanza di vita superiore ai 3 mesi e in assenza di controindicazioni ad un'anestesia generale con ventilazione monopolmonare. La metodica con talco diluito in soluzione, somministrato attraverso il drenaggio pleurico può invece essere utilizzata anche in pazienti con scarso PS. Necessaria, in entrambi i casi, la verifica della riespansione del parenchima polmonare dopo l'evacuazione del versamento pleurico.

La Dott.ssa Natali ha svolto la sua attività di ricerca con dedizione e profitto degni di nota.

Il suo lavoro , documentato dalle pubblicazioni prodotte ,è stato apprezzato ed è valutato come eccellente dal Collegio dei Docenti del Dottorato.

Il Coordinatore

Prof. Sandro Mattioli

# *Indice*

<b>Introduzione .....</b>	<b>2</b>
<b>Epidemiologia e istologia .....</b>	<b>9</b>
<b>Screening .....</b>	<b>13</b>
<b>Classificazione e aspetti istologici.....</b>	<b>16</b>
<b>Diagnosi cito-istologica pre e intraoperatoria.....</b>	<b>28</b>
<b>Aspetti radiologici.....</b>	<b>31</b>
<b>Valutazione radiografica dell'invasività.....</b>	<b>33</b>
<b>Correlazione tra GGO e prognosi.....</b>	<b>38</b>
<b>Correlazione tra GGO e aspetti istologici .....</b>	<b>39</b>
<b>Implicazioni cliniche: resezioni limitate? .....</b>	<b>41</b>
<b>PET .....</b>	<b>44</b>
<b>Marcatori biologici .....</b>	<b>46</b>
<b>Esperienza della Divisione di Chirurgia Toracica del Policlinico di Modena.....</b>	<b>48</b>
<b>Materiali e metodi.....</b>	<b>49</b>
<b>Risultati .....</b>	<b>51</b>
<b>Discussione .....</b>	<b>56</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>60</b>

## *Introduzione*

Nel diciannovesimo secolo, il tumore del polmone rappresentava una rarità, tanto che un singolo caso riportato era pubblicato nella letteratura scientifica del tempo. Le cose sono cambiate. Il tumore del polmone rappresenta oggi la neoplasia più comune e la più frequente causa di morte per cancro in entrambi i sessi, nonostante sia stata già ben definita una lunga lista di fattori di rischio, in primis il fumo di tabacco. <sup>1</sup>

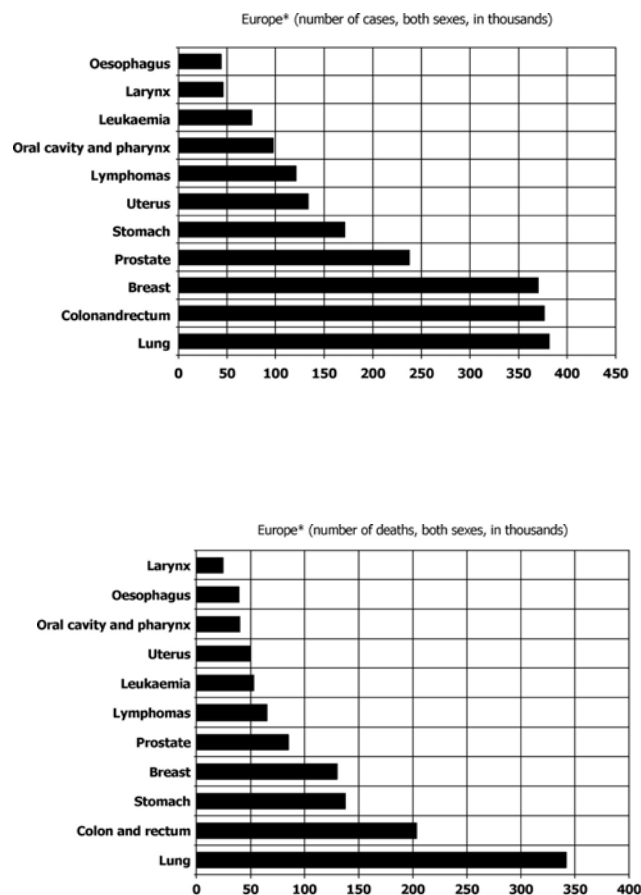
Alla fine del ventesimo secolo, il tumore del polmone è divenuto una delle principali cause di morte prevenibile. Il fumo di tabacco è stato ampiamente utilizzato nel corso dei secoli dalle varie popolazioni mondiali: l'attuale pandemia di cancro del polmone è seguita all'introduzione del fumo di sigaretta nel quale il tabacco viene addizionato ad altre sostanze che ne aumentano le proprietà cancerogene. <sup>2</sup>

Diversamente dai tumori di altra origine, si continua ad osservare un aumento della sua incidenza. La previsione per il 2007 era di 213,000 nuovi casi negli Stati Uniti (169,000 nel 2002), 114,000 uomini e 98,000 donne. Il dato più importante è però rappresentato dalla mortalità: i decessi previsti per cancro del polmone sono 160.000 (circa 150,000 nel 2002), 89,000 uomini e 70,000 donne nel corso dell'anno. Interessante è notare che le percentuali di decessi per cancro del polmone sono progressivamente diminuite per gli uomini di circa l'1,9% per anno dal 1991 al 2003; sfortunatamente per le donne questa percentuale è salita dello 0,3% l'anno dal 1995 al 2003. Se questo trend dovesse continuare l'incidenza di cancro del polmone, sarebbe identica negli uomini e nelle donne nella prossima decade. <sup>3</sup>

I decessi per tumore polmonare hanno superato quelli per cancro della mammella negli USA nel 1987, e hanno rappresentato il 26% di tutti i decessi per cancro nelle donne nel 2006. Tale percentuale sale al 31% negli uomini. Si stima che il cancro del polmone causi più morti delle seguenti neoplasie considerate insieme (colon, mammella, pancreas e prostata). <sup>3</sup>

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) relativi l'anno 1980, i nuovi casi di tumore del polmone sono stati, a livello planetario, 660.000. Nel 1985, tale numero era salito a 896.000 (11,8% di tutti i nuovi casi di cancro), e il numero è in continua crescita (al tasso di 0,5% l'anno). A livello mondiale, il cancro polmonare costituisce la neoplasia più comune negli individui di sesso maschile (17,6% di tutti i nuovi casi). In Europa, tale percentuale è ancora maggiore raggiungendo il 21% ed essendo responsabile del 29% di tutte le morti per cancro nell'uomo. Nelle donne, le corrispondenti percentuali sono sensibilmente inferiori essendo rispettivamente pari al 4 e all'8%. Su base mondiale, il carcinoma polmonare rappresenta, per il sesso femminile, il quinto più frequente tipo di cancro, ed è in rapida crescita.

Figura 1. Incidenza e mortalità per cancro del polmone in Europa (Boyle, *Ann Oncol* 2005).<sup>6</sup>



In Italia, si hanno percentuali che si collocano ai livelli medio-alti Europei, con ampie differenze regionali tra le regioni del nord (ad altissimo rischio) e quelle del sud (a rischio medio-basso). Globalmente, nel nostro paese, il cancro polmonare continua ad aumentare e rappresenta la prima causa di morte per neoplasia. Il picco d'incidenza si registra tra la quinta e la sesta decade di vita. Oltre un terzo dei nuovi casi è diagnosticato in soggetti d'età superiore ai 70 anni. Essendo la letalità del cancro del polmone molto alta, intorno al 90%, i tassi di mortalità rispecchiano fedelmente i tassi d'incidenza. Nel nostro paese, così come in molte aree del mondo sviluppato, la preponderante incidenza della neoplasia nel sesso maschile (5 a 1, negli ultimi decenni) si è progressivamente ridotta fino all'attuale rapporto di 2,5 a 1. Ciò è chiara conseguenza del diffondersi nel sesso femminile dell'abitudine al fumo (Figure 2, 3 e 4).

Figura 2. Dati dall'associazione italiana registro tumori.

1982	MASCHI	2002
POLMONE 29,1%	1°	POLMONE 27,6%
STOMACO 11,9%	2°	COLON RETTO 11,3%
COLON RETTO 9,8%	3°	PROSTATA 7,6%
PROSTATA 6,5%	4°	STOMACO 6,7%
VESCICA 4,9%	5°	VESCICA 4,5%

1982	FEMMINE	2002
MAMMELLA 17,7%	1°	MAMMELLA 16,2%
COLON RETTO 14,3%	2°	COLON RETTO 13,8%
STOMACO 11,8%	3°	POLMONE 9,4%
UTERO 7,7%	4°	STOMACO 6,7%
POLMONE 6,2%	5°	PANCREAS 6,2%

Figura 3. Dall'associazione italiana registri tumori: SESSO MASCHILE.

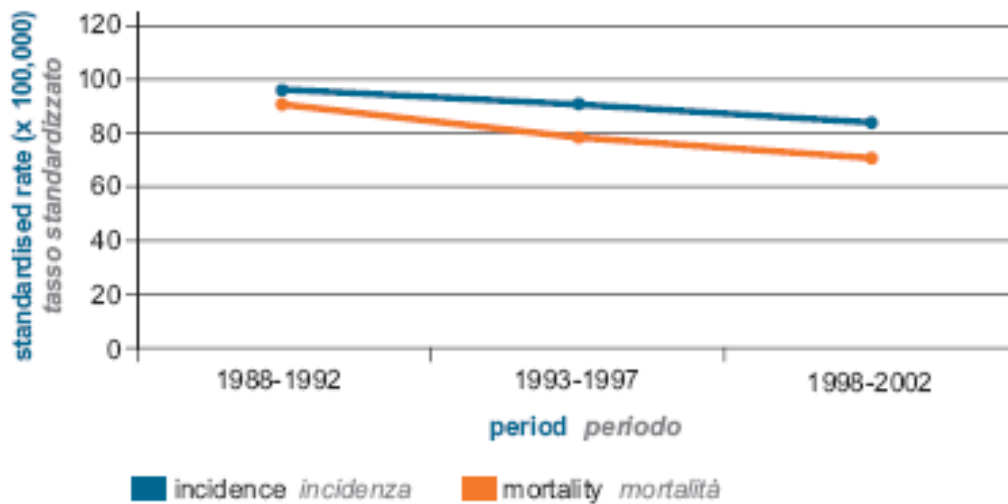
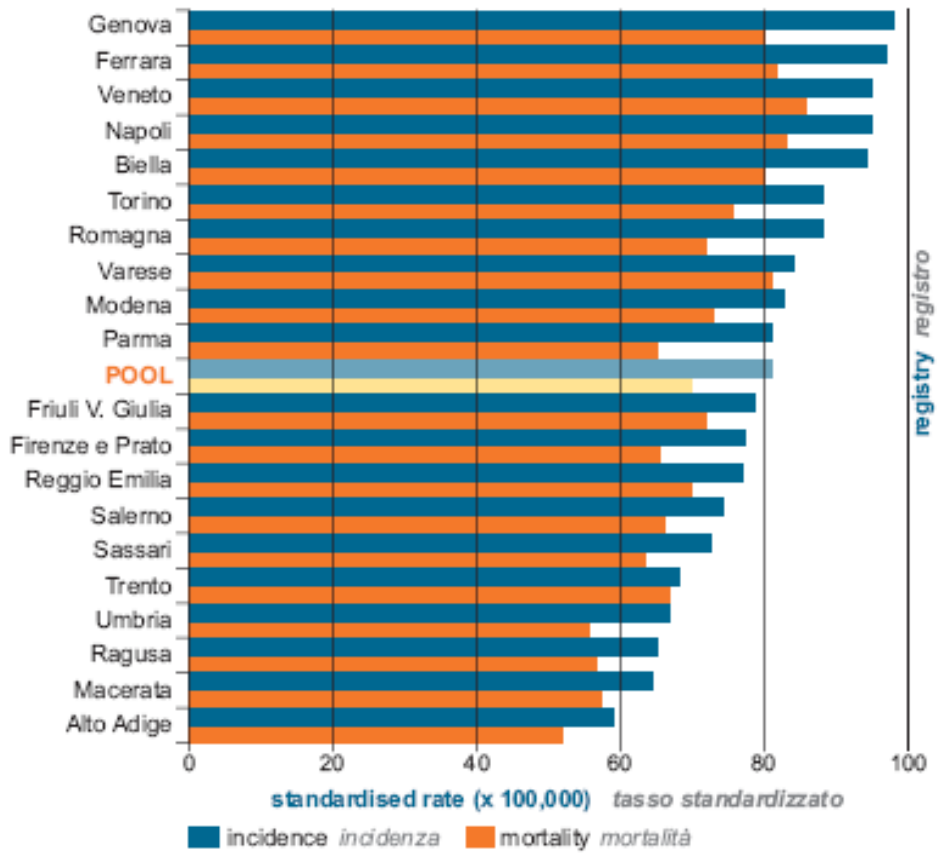
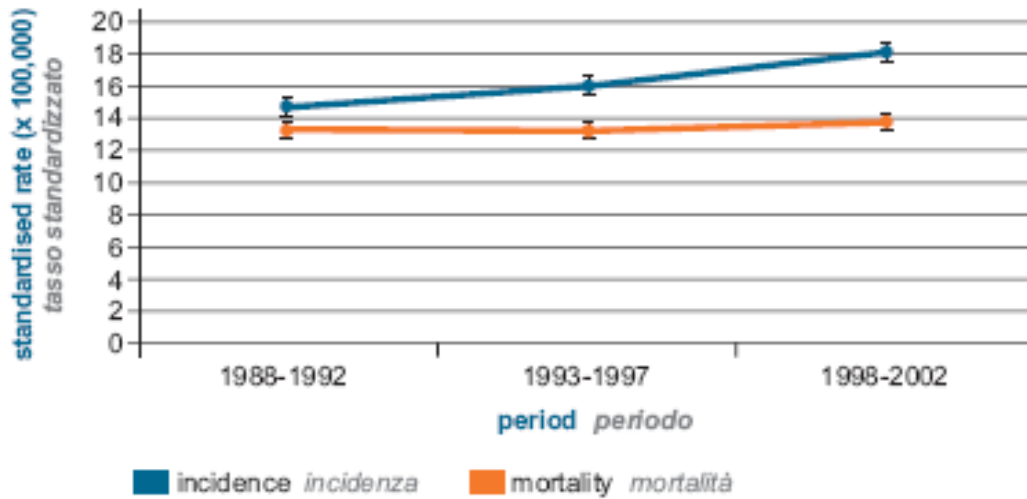
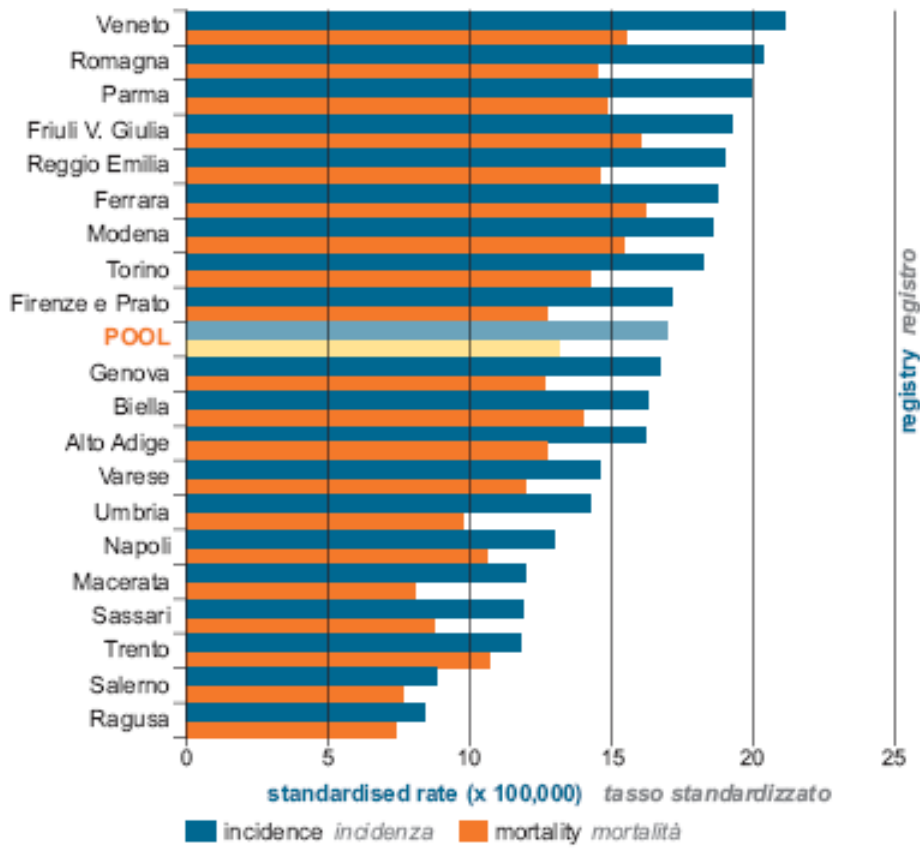


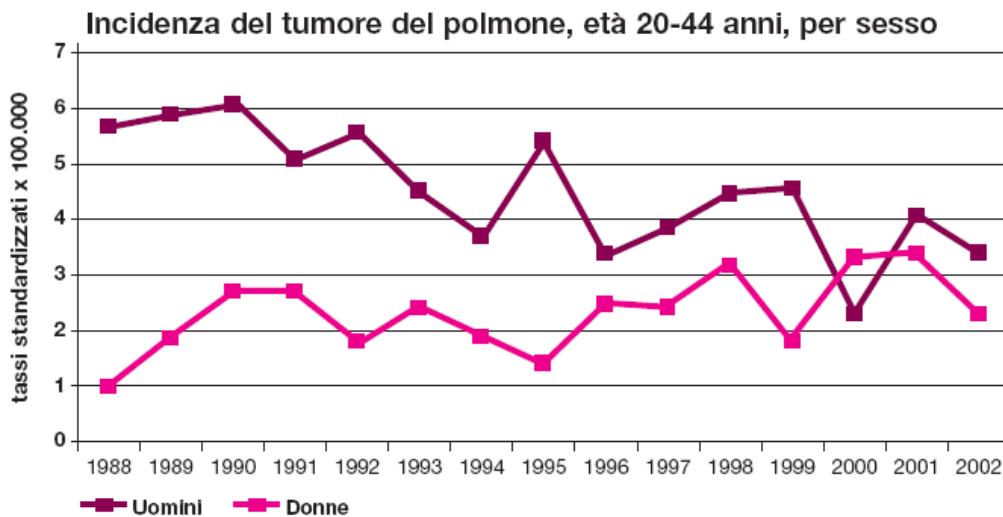


Figura 4. Dall'associazione italiana registri tumori: SESSO FEMMINILE.



La maggiore frequenza di CP negli uomini non è spiegata, infatti, da una relazione di causa-effetto, ma piuttosto dalla presenza di un importante fattore confondente (il fumo di tabacco). Nelle aree geografiche dove l'incidenza del carcinoma polmonare è elevata, l'età rappresenta uno dei principali fattori di rischio. Passando dalla fascia d'età di 35 a quella di 75 anni, l'incidenza cresce di 20 volte per le donne e di 100 volte per gli uomini.

Figura 5. Dati dall'associazione italiana registro tumori (AIRTUM).



Questo grafico, basato sui dati AIRTUM degli anni 1988- 2002, mostra l'andamento dell'incidenza di tumore polmonare nei soggetti di età compresa fra i 20 e i 44 anni in entrambi i sessi. I trend sono differenti nei giovani uomini rispetto alle giovani donne, con un andamento in riduzione nei primi e in crescita nelle seconde. Dai valori 3-5 volte superiori rilevati nei maschi fino a metà degli anni novanta, si è passati a valori sovrapponibili nei due sessi a partire dall'anno 2000. Il trend d'incidenza del tumore del polmone riflette l'effetto dell'abitudine al fumo che si è recentemente differenziata fra uomini e donne con una costante diminuzione dei fumatori (35,1% nel 1993, 31,5% nel 2000), e un aumento delle fumatrici

(16,4% nel 1993, 17,2% nel 2000). La percentuale di fumatori maschi tra i 14 e i 24 anni sta diminuendo nel tempo (28,7% nel 1999, 26,4% nel 2000), mentre rimane stabile la percentuale di ragazze fumatrici (16,1% nel 1999, 15,9% nel 2000) della stessa fascia d'età (fig. 5).

La tendenza attuale, per la maggior parte degli stati membri dell'Unione, è di un aumento d'incidenza del 10-15% ogni 5 anni negli uomini (fanno eccezione Olanda, Lussemburgo e Danimarca e nel Regno Unito, dove il tasso si sta stabilizzando o addirittura sta diminuendo). Nelle donne l'aumento è ancora più consistente (15-30%), eccetto che in Francia, Grecia e Spagna, dove tale l'aumento, pur presente, è più basso. E' verosimile che tutte le differenze geografiche e ed etniche sin qui discusse non esprimano vere relazioni di causa-effetto, ma, come nel caso del sesso, siano semplici associazioni, dove la disomogenea distribuzione dei fattori confondenti, primo fra tutti l'abitudine tabagica, gioca un ruolo determinante. La variazione in funzione del tempo dell'incidenza del cancro del polmone nell'ambito di una stessa popolazione è molto marcata e dipende dal variare nel tempo dei diversi fattori di rischio. Come si è già accennato, tale incidenza ha continuato a crescere a partire dalla fine della 1° guerra mondiale, quando si è cominciato a diffondere l'abitudine al fumo.<sup>4,5</sup>

Boyle direttore della Divisione di Epidemiologia e Biostatistica dello IEO commenta che la maggior parte dei paesi ha evidenziato un trend declinante nella mortalità per tumore, che sembra persistente, almeno nell'immediato futuro. Un motivo di preoccupazione riguarda il tumore al polmone tra le donne. Se, infatti, le attività di prevenzione e informazione sul tabagismo hanno dato risultati complessivi assai positivi, il dato del tumore al polmone tra le donne è in aumento, sebbene in via di stabilizzazione. Diventa perciò questo l'obiettivo dichiarato dei ricercatori per il futuro, una capillare campagna di dissuasione dal fumo al femminile, in particolare in quei paesi come Grecia, Portogallo, Spagna dove le giovani donne che iniziano a fumare sono sempre più numerose.<sup>6</sup>

## *Epidemiologia e istologia*

I tipi istologici più comuni di cancro del polmone, che rappresentano il 90% dei casi diagnosticati, sono il carcinoma squamoso, l'adenocarcinoma, il carcinoma a piccole cellule e il carcinoma a grandi cellule.

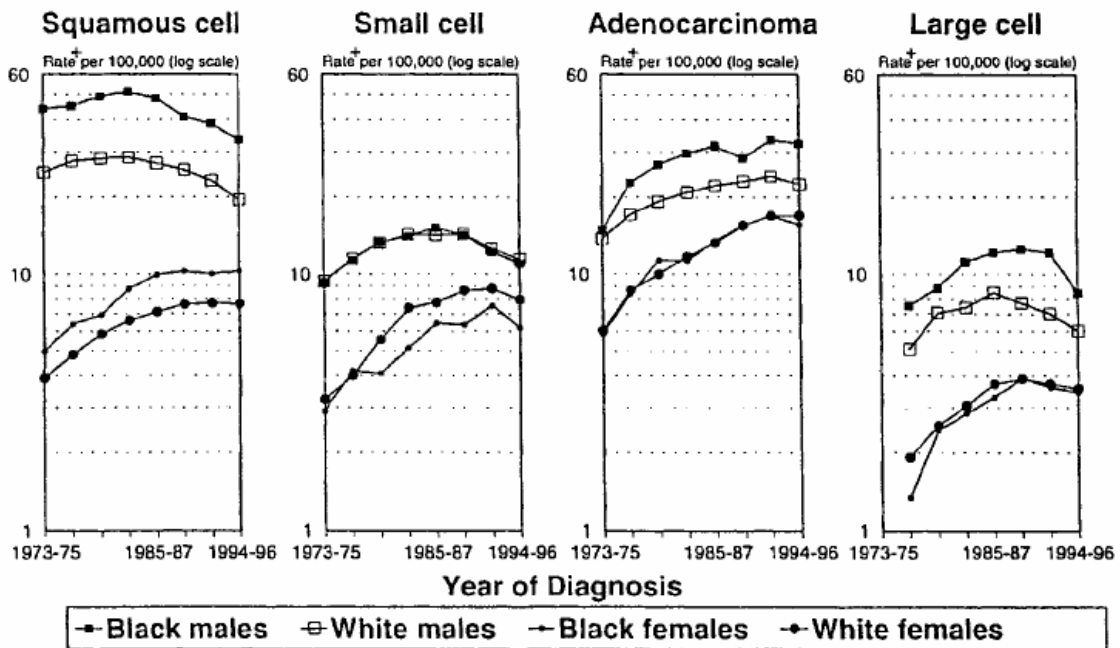
Tutti sono correlati con il fumo di tabacco, ma con delle variazioni dose-risposta e numero di sigarette fumate per i diversi istotipi.

Nel corso del secolo scorso si è assistito ad un importante cambiamento dei tassi d'incidenza per istotipo. Nei primi decenni dall'inizio dell'epidemia di cancro del polmone causata dal fumo di sigaretta, l'istotipo più frequente era il carcinoma squamoso seguito dal carcinoma a piccole cellule; alla fine degli anni 70 si è assistito ad un progressivo spostamento verso l'adenocarcinoma, che rappresenta attualmente l'istotipo più comune di cancro del polmone nelle donne (fumatrici e non fumatrici) e negli uomini non fumatori. In particolare i dati recenti indicano che a fronte di un lento ma evidente calo dell'incidenza complessiva del cancro del polmone, nelle donne l'adenocarcinoma è ancora in aumento.<sup>7-9</sup>

L'adenocarcinoma rappresenta, dunque, l'istotipo più comune di cancro polmonare. Parte di tale evidenza si spiega con i cambiamenti nelle metodiche di classificazione e di analisi anatomo-patologica. La gran parte degli studiosi concorda però che si deve ricercare la spiegazione di tale fenomeno nei cambiamenti nelle caratteristiche del fumo di sigaretta, in particolare nel dosaggio e nelle dimensioni dei cancerogeni inalati, che favorirebbero la deposizione delle particelle inalate nelle vie respiratorie più periferiche. Sarebbero inoltre aumentati i nitrati presenti nel fumo di sigaretta, ed è stato ipotizzato che un aumento del dosaggio della nitrosamina NNK abbia portato all'aumento dell'adenocarcinoma.<sup>10,11</sup>

Esistono anche delle variazioni geografiche nell'incidenza dei diversi istotipi: in Europa per esempio, il carcinoma squamoso è ancora predominante e l'adenocarcinoma rappresenta il tipo istologico più comune solo nei Paesi Bassi.<sup>12</sup>

Figura 6. Andamento dell'incidenza dei diversi istotipi negli ultimi 20 anni.<sup>13</sup>



L'epidemiologia del Carcinoma Bronchioloalveolare è diversa da quella degli altri NSCLC. E' stato notato per oltre 50 anni che il BAC, a differenza degli altri istotipi, si manifesta in egual misura nel sesso maschile e femminile e in pazienti più giovani.

Il BAC era una patologia estremamente rara nella prima parte del ventesimo secolo. Tuttavia diversi studi, in particolare eseguiti negli anni 90', avevano notato un rilevante aumento dell'incidenza di questo istotipo (da incidenze del 4% fino al 20%). Alcuni autori hanno analizzato (alla luce della classificazione della WHO dei tumori del polmone del 1999) il data base del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program administered by the National Cancer Institute), per verificare il reale aumento dell'incidenza del BAC negli anni 90'.<sup>14</sup>

Figura 7. Da Read et al (Lung cancer 2004)<sup>14</sup>

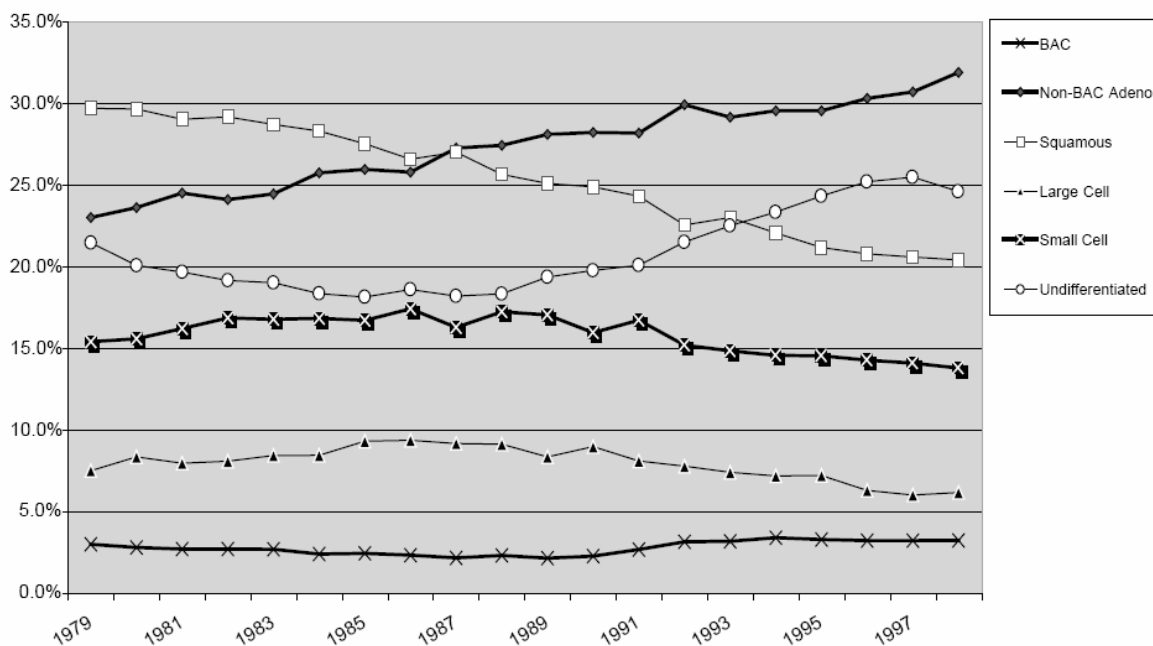


Fig. 1 SEER lung cancer incidence by histologic subtype 1979–1998.

In figura 7 sono mostrati i risultati della ricerca sul SEER, che mostrano l'incidenza del cancro del polmone per istotipi tra l'anno 1979 e il 1998. La percentuale del BAC è passata dal 3% nel 1979 al 3.4% nel 1998 senza quindi manifestare un significativo aumento d'incidenza, come invece si può osservare per il NON-BAC adenocarcinoma (dal 23 al 31.9%).

Ciò a dimostrazione che la gran parte dei carcinomi bronchioloalveolari diagnosticati prima della WHO classification del 1999 erano in realtà delle forma miste di adenocarcinoma con aspetti BAC.

In figura otto i risultati del SEER mostrano che il carcinoma BAC si presenta più frequentemente in forme localizzate e con minore presenza di metastasi a distanza e quindi presenta una miglior prognosi degli altri istotipi di cancro del polmone.

Figura 8. Da Read et al (Lung cancer 2004)<sup>14</sup>

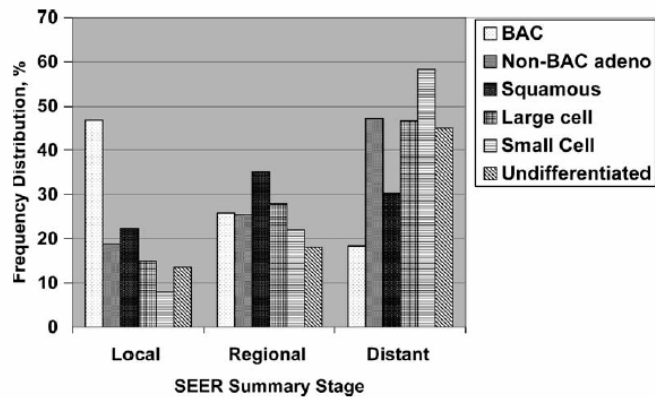


Fig. 2 Frequency of each SEER stage by histologic subtype.

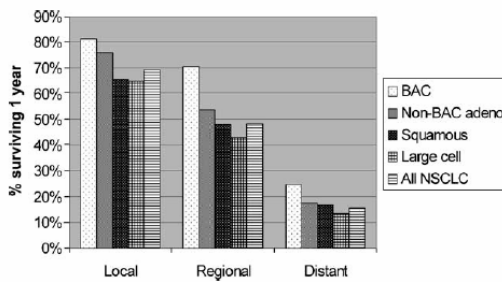


Fig. 3 One Year survival rate by SEER stage and histologic subtype.

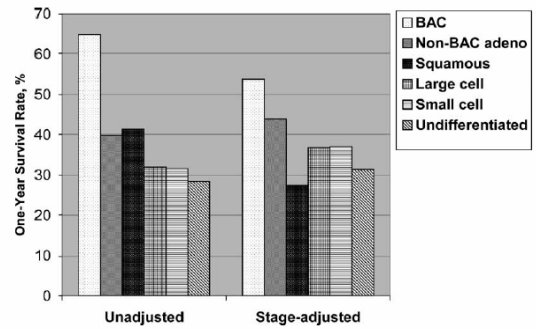
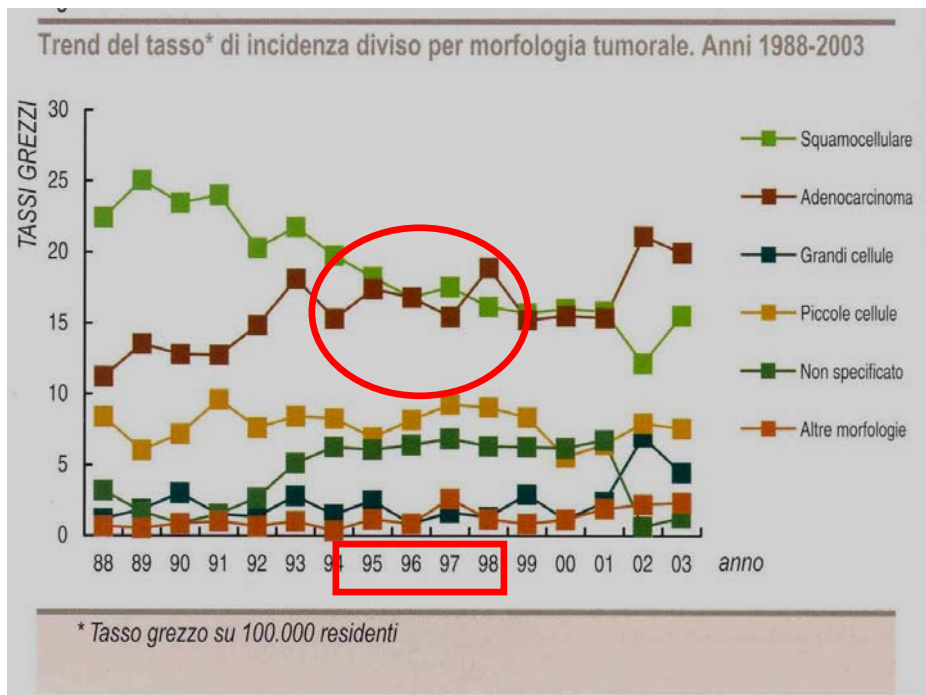


Fig. 4 Unadjusted and stage-adjusted 1 Year survival rate by histologic subtype.

Figura 9. Dati del registro tumori di Modena nel 2003.



## *Screening*

La prevenzione e la diagnosi precoce sono essenziali per ridurre la mortalità per cancro del polmone.

La scarsa prognosi del cancro del polmone è collegata a diversi fattori tra cui le particolarità dell'anatomia microscopica del polmone, che facilita la crescita locale della neoplasia e l'alta densità di linfatici che ne favoriscono la diffusione sistemica. Il lungo periodo d'assenza di sintomi dal momento dell'insorgenza del tumore fino alla sua manifestazione clinica, riduce in modo considerevole le diagnosi precoci. Ciò vale in modo particolare per l'adenocarcinoma nel quale i sintomi d'esordio compaiono più spesso in una fase in cui la malattia è già in stadio avanzato.

Nella storia naturale della malattia, lo screening deve porsi come obiettivo quello di eseguire una diagnosi precoce che consenta un intervento terapeutico per modificare il decorso della malattia e quindi ridurre la mortalità. Per il cancro del polmone, considerando il tempo di raddoppio delle sue dimensioni e la comparsa di metastasi linfonodali (figura 10), lo screening dovrebbe consentire di identificare la malattia prima della comparsa delle metastasi linfonodali.<sup>15</sup>

Un largo numero di studi diversi sullo screening è stato pubblicato nel corso degli ultimi anni, considerati in modo sistematico dalla review dell'american American College of Chest Physicians del 2003.<sup>16</sup>

Da tali studi emerge in modo chiaro che il radiogramma del torace e la citologia sull'escreato sono tecniche di screening inappropriate in quanto non incidono sistematicamente sulla mortalità.<sup>13</sup>



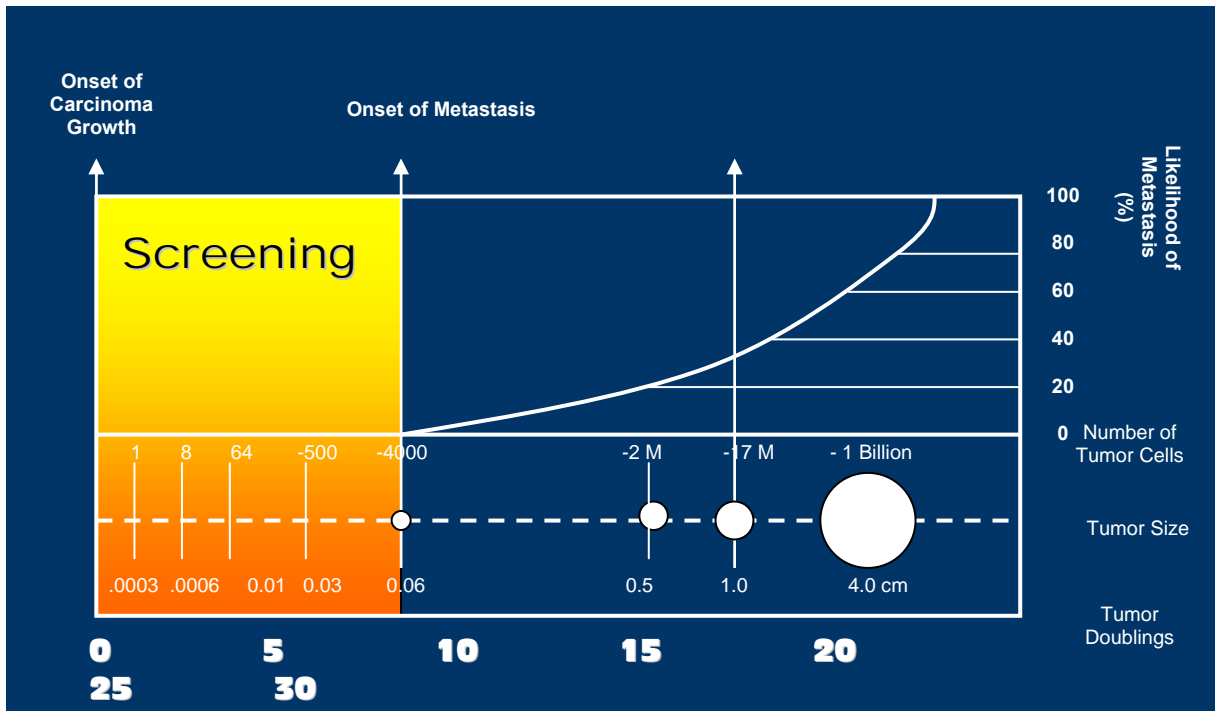


Figura 10. Storia naturale del cancro del polmone, ipotesi progressiva (Mulshine et al 2002).<sup>15</sup>

Lo sviluppo tecnologico e il più ampio utilizzo della TC torace ad alta risoluzione (HRTC) hanno consentito un maggior riscontro di piccoli tumori periferici, molti dei quali sono adenocarcinomi (Small peripheral adenocarcinoma SPA). L'adenocarcinoma, in particolare gli SPA, la cui incidenza è progressivamente aumentata negli ultimi decenni, è tuttora largamente studiato, soprattutto dagli autori giapponesi.

Diversi studi osservazionali di screening con HRTC, in particolare con Low dose CT (LDCT), sono stati eseguiti nel mondo. Tra questi i più importanti sono: ELCAP (Early Lung Cancer Action Program) Mayo Clinic, Milan Trial, Deiderich, ALCA (Anti Lung Cancer Association), Nawa, Sone.<sup>17,18</sup>

Nonostante le controversie riguardo ai risultati, resta indubbio che tali studi aumentino considerevolmente il riscontro delle piccole lesioni periferiche.<sup>19</sup>

I punti sui quali i ricercatori pongono l'attenzione non riguardano soltanto i risultati di tali screening, ma s'indaga anche sull'impatto che lo screening con LDCT potrà aver sulla

prognosi del cancro del polmone in termini di mortalità, sugli effetti del riscontro di piccoli (early stage) tumori polmonari (overdiagnosis e falsi positivi), sul rapporto costo beneficio di tale tecnica e sui rischi della metodica.

La TC torace a basse dosi rimane la tecnica di screening del cancro del polmone più promettente, ma i risultati definiti degli studi randomizzati attualmente in corso non saranno disponibili prima di 2 o 3 anni.<sup>19</sup> Nonostante ciò, i dati preliminari sono pessimistici, cioè non vi sono evidenze che lo screening con TC riduca la mortalità.

Al momento due sono gli studi randomizzati con LDCT in corso: il NLST (National Lung Screening Trial) negli Stati Uniti ha assegnato 50,000 paziente fumatori ad alto rischio ad uno screening annuale con TC o RX standard; il NELSON trial in collaborazione tra Belgio e Paesi Bassi ha randomizzato 16,000 fumatori allo screening con LDCT per 10 anni.<sup>16</sup>

Si stanno inoltre considerando altre tecniche di screening alternative a quelle di imaging come lo screening con biomarcatori e la proteomica sull'escreato bronchiali e sul sangue

Nello screening con HRCT, i noduli che vengono più frequentemente riscontrati sono in parte solidi e in parte non solidi. I noduli non sono considerati solidi quando non coprono completamente il parenchima polmonare nella finestra per parenchima della TC (detti subsolid) e si suddividono in part-solid e non-solid (Ground Glass Opacity, GGO) Tale riscontro allo screening, la cui importanza fu sottolineata dagli autori dello studio ELCAP, è un argomento che sta assumendo sempre maggiore rilevanza. In particolare gli autori giapponesi sono molto attivi nella ricerca su questo tipo lesioni, riscontrate sempre più spesso nelle indagini di screening con TC, soprattutto riguardo alla correlazione tra gli aspetti radiologici, istologico e prognostici di tali noduli.<sup>20</sup>

## *Classificazione e aspetti istologici*

La seconda edizione della classificazione del cancro del polmone della World Health Organization (WHO) risale 1981. Da allora sono stati fatti considerevoli progressi nelle conoscenze epidemiologiche, istogenetiche e di biologia molecolare sul cancro del polmone. Nel 1999 la classificazione dalla WHO fu ridefinita, alla luce delle nuove conoscenze, in collaborazione con l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).<sup>21,22</sup> Aggiornata nel 2004 (tab. 1), è quella attualmente utilizzata e si basa principalmente sull'aspetto istologico della neoplasia in ematossilina eosina.

Confrontata con la precedente classificazione, le maggiori differenze includono una migliore definizione delle lesioni precancerose, una riclassificazione dell'adenocarcinoma e una definizione più ristretta del carcinoma bronchiolo alveolare (BAC).

<p><b>1 Epithelial Tumours</b></p> <p>1.1. Benign</p> <p>1.1.1. <i>Papillomas</i></p> <p>1.1.1.1. Squamous cell papilloma</p> <p>Exophytic</p> <p>Inverted</p> <p>1.1.1.2. Glandular papilloma</p> <p>1.1.1.3. Mixed squamous cell and glandular papilloma</p> <p>1.1.2. <i>Adenomas</i></p> <p>1.1.2.1. Alveolar adenoma</p> <p>1.1.2.2. Papillary adenoma</p> <p>1.1.2.3. Adenomas of salivary-gland type</p> <p>Mucous gland adenoma</p> <p>Pleomorphic adenoma</p> <p>Others</p> <p>1.1.2.4. Mucinous cystadenoma</p> <p>1.1.2.5. Others</p> <p>1.2. Preinvasive lesions</p> <p>1.2.1. <i>Squamous dysplasia/Carcinoma in situ</i></p> <p>1.2.2. <i>Atypical adenomatous hyperplasia</i></p> <p>1.2.3. <i>Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia</i></p> <p>1.3. Malignant</p> <p>1.3.1. <i>Squamous cell carcinoma</i></p> <p>Variants</p> <p>1.3.1.1. Papillary</p> <p>1.3.1.2. Clear cell</p> <p>1.3.1.3. Small cell</p> <p>1.3.1.4. Basaloid</p> <p>1.3.2. <i>Small cell carcinoma</i></p> <p>Variant</p> <p>1.3.2.1. Combined small cell carcinoma</p> <p>1.3.3. <i>Adenocarcinoma</i></p> <p>1.3.3.1. Acinar</p> <p>1.3.3.2. Papillary</p> <p>1.3.3.3. Bronchioloalveolar carcinoma</p> <p>1.3.3.3.1. Non-mucinous (Clara/pneumocyte type II)</p> <p>1.3.3.3.2. Mucinous</p> <p>1.3.3.3.3. Mixed mucinous and non-mucinous or intermediate cell type</p> <p>1.3.3.4. Solid adenocarcinoma with mucin</p> <p>1.3.3.5. Adenocarcinoma with mixed subtypes</p> <p>1.3.3.6. Variants</p> <p>1.3.3.6.1. Well-differentiated fetal adenocarcinoma</p> <p>1.3.3.6.2. Mucinous ("colloid") adenocarcinoma</p> <p>1.3.3.6.3. Mucinous cystadenocarcinoma</p> <p>1.3.3.6.4. Signet-ring adenocarcinoma</p> <p>1.3.3.6.5. Clear cell adenocarcinoma</p> <p>1.3.4. <i>Large cell carcinoma</i></p> <p>Variants</p> <p>1.3.4.1. Large cell neuroendocrine carcinoma</p> <p>1.3.4.1.1. Combined large cell neuroendocrine carcinoma</p> <p>1.3.4.2. Basaloid carcinoma</p> <p>1.3.4.3. Lymphoepithelioma-like carcinoma</p> <p>1.3.4.4. Clear cell carcinoma</p> <p>1.3.4.5. Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype</p> <p>1.3.5. <i>Adenosquamous carcinoma</i></p> <p>1.3.6. <i>Carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements</i></p> <p>1.3.6.1. Carcinomas with spindle and/or giant cells</p> <p>1.3.6.1.1. Pleomorphic carcinoma</p> <p>1.3.6.1.2. Spindle cell carcinoma</p> <p>1.3.6.1.3. Giant cell carcinoma</p> <p>1.3.6.2. Carcinosarcoma</p> <p>1.3.6.3. Pulmonary blastoma</p> <p>1.3.6.4. Others</p>	<p>1.3.7. <i>Carcinoid tumour</i></p> <p>1.3.7.1. Typical carcinoid</p> <p>1.3.7.2. Atypical carcinoid</p> <p>1.3.8. <i>Carcinomas of salivary-gland type</i></p> <p>1.3.8.1. Mucoepidermoid carcinoma</p> <p>1.3.8.2. Adenoid cystic carcinoma</p> <p>1.3.8.3. Others</p> <p>1.3.9. <i>Unclassified carcinoma</i></p> <p><b>2 Soft Tissue Tumours</b></p> <p>2.1 Localized fibrous tumour</p> <p>2.2 Epithelioid hemangioendothelioma</p> <p>2.3 Pleuropulmonary blastoma</p> <p>2.4 Chondroma</p> <p>2.5 Calcifying fibrous pseudotumour of the pleura</p> <p>2.6 Congenital peribronchial myofibroblastic tumour</p> <p>2.7 Diffuse pulmonary lymphangiomatosis</p> <p>2.8 Desmoplastic small round cell tumour</p> <p>2.9 Other</p> <p><b>3 Mesothelial Tumours</b></p> <p>3.1 Benign</p> <p>3.1.1 <i>Adenomatoid tumour</i></p> <p>3.2 Malignant</p> <p>3.2.1 <i>Epithelioid mesothelioma</i></p> <p>3.2.2 <i>Sarcomatoid mesothelioma</i></p> <p>3.2.2.1 Desmoplastic mesothelioma</p> <p>3.2.3 <i>Biphasic mesothelioma</i></p> <p>3.2.4 <i>Other</i></p> <p><b>4 Miscellaneous Tumours</b></p> <p>4.1 Hamartoma</p> <p>4.2 Sclerosing hemangioma</p> <p>4.3 Clear cell tumour</p> <p>4.4 Germ cell neoplasms</p> <p>4.4.1 <i>Teratoma, mature or immature</i></p> <p>4.4.2 <i>Malignant germ cell tumour</i></p> <p>4.5 Thymoma</p> <p>4.6 Melanoma</p> <p>4.7 Others</p> <p><b>5 Lymphoproliferative Disease</b></p> <p>5.1 Lymphoid interstitial pneumonia</p> <p>5.2 Nodular lymphoid hyperplasia</p> <p>5.3 Low-grade marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue</p> <p>5.4 Lymphomatoid granulomatosis</p> <p><b>6 Secondary Tumours</b></p> <p><b>7 Unclassified Tumours</b></p> <p><b>8 Tumour-like Lesions</b></p> <p>8.1 Tumourlet</p> <p>8.2 Multiple meningothelioid nodules</p> <p>8.3 Langerhans cell histiocytosis</p> <p>8.4 Inflammatory pseudotumour (Inflammatory myofibroblastic tumour)</p> <p>8.5 Organizing pneumonia</p> <p>8.6 Amyloid tumour</p> <p>8.7 Hyalinizing granuloma</p> <p>8.8 Lymphangioliomyomatosis</p> <p>8.9 Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia</p> <p>8.10 Endometriosis</p> <p>8.11 Bronchial inflammatory polyp</p> <p>8.12 Others</p>
--	---

Tabella 1: 2004 WHO/IASLC classification of lung and pleural tumor.

La definizione corrente del BAC per la WHO è più restrittiva di quella del 1981 e lo definisce come una crescita delle cellule neopastiche lungo i setti alveolari preesistenti, che sostituiscono le cellule alveolari (crescita “lepidica”) senza evidenza d’invasione stromale, vascolare o pleurica. Quando queste ultime caratteristiche sono presenti all’interno di un’adenocarcinoma, la neoplasia è classificata come “adenocarcinoma misto con predominanti aspetti bronchiolo alveolari”.

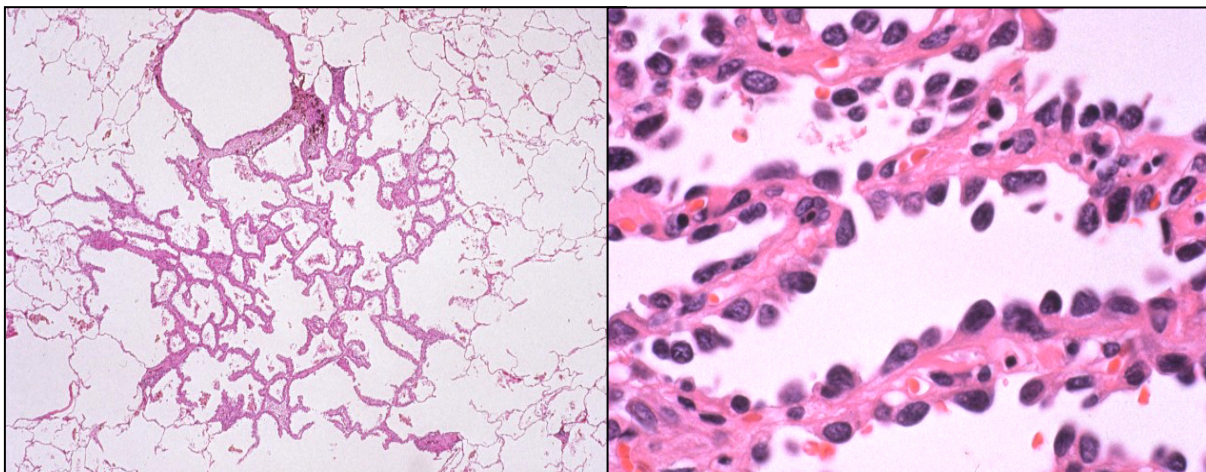
Il BAC a cellule di Clara (BAC NON MUCINOSO) si manifesta solitamente con lesioni singole periferiche e presenta una prognosi estremamente favorevole (100% di sopravvivenza a 5 anni dopo resezione) mentre il BAC MUCINOSO tende a presentarsi in forme diffuse e simil polmonitiche con prognosi peggiore.

Nella Classificazione della WHO fra le lesioni pre invasive è inclusa l’iperplasia adenomatosa atipica (AAH), che è considerata ormai unanimemente come il precursore del BAC non mucinoso e dell’adenocarcinoma. Non è ancora stato chiarito quale sia la lesione pre-invasiva del BAC mucinoso.

L’AAH è definita come una proliferazione localizzata (focale o multifocale) di cellule con lievi o moderate atipie (pneumociti di tipo II o cellule di Clara) che rivestono gli alveoli o talora i bronchioli respiratori, che non supera i 5 mm asse maggiore, in assenza di un contesto interstiziale infiammatorio o fibrosante. Molti sono gli studi a supporto della possibile correlazione tra AAH e adenocarcinoma in termini di carcinogenesi. Esistono evidenze epidemiologiche, morfometriche e morfologiche, immunoistochimiche e molecolari che l’AAH rappresenti il precursore del carcinoma bronchiolo alveolare e dell’adenocarcinoma (figura 11).<sup>22,23</sup> L’AAH si riscontra nel 9-21% dei pazienti con carcinoma infiltrante (16-35% degli adenocarcinomi), nel 2-4% dei pazienti senza carcinoma e all’HRCT si evidenzia come piccole aree periferiche d’opacità a vetro smerigliato (come il BAC non mucinoso).<sup>21</sup>



*Figura 11. AAH. Ad un ingrandimento maggiore si notano cellule cuboidali (pneumoniti di tipo II) che si localizzano lungo la parete alveolare con degli spazi tra le cellule adiacenti*



*Figural 2. BAC non mucinoso*

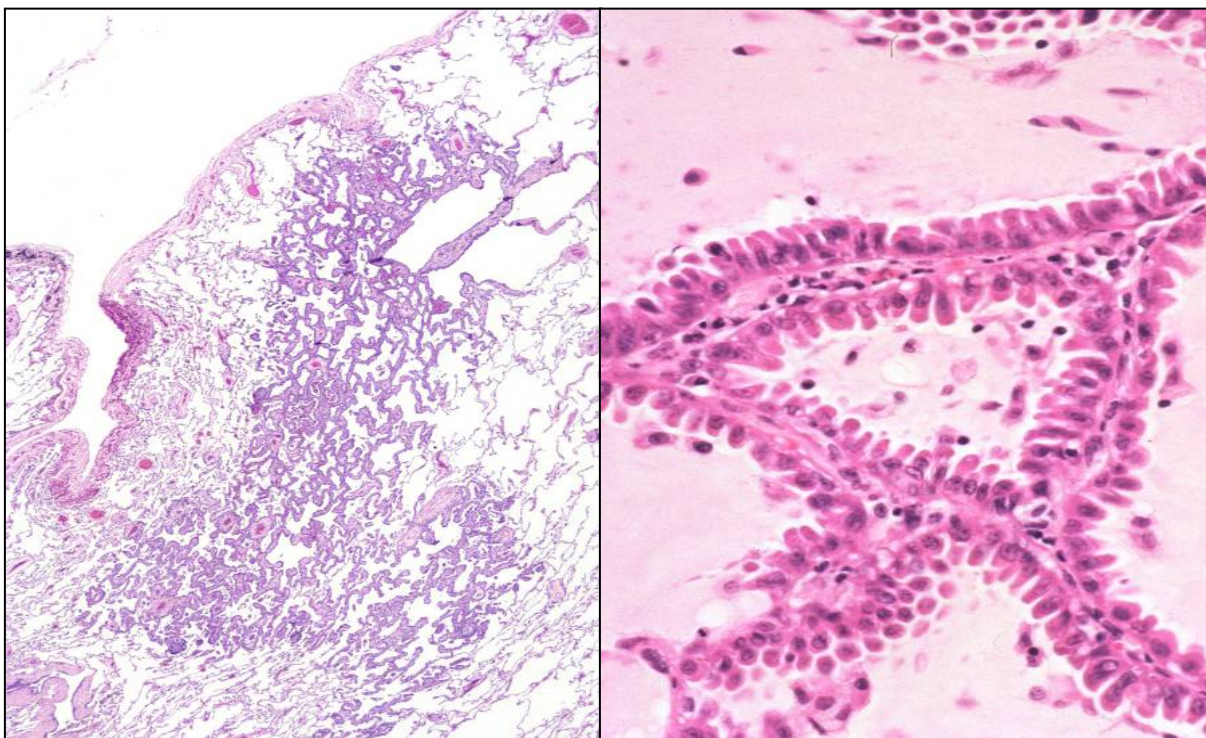




Figura 13. BAC mucinoso

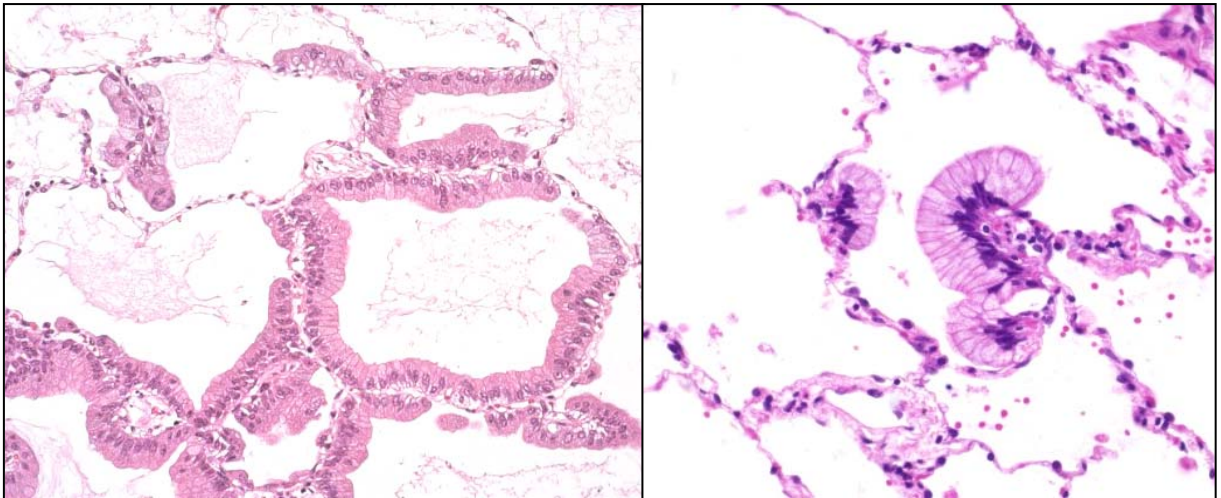
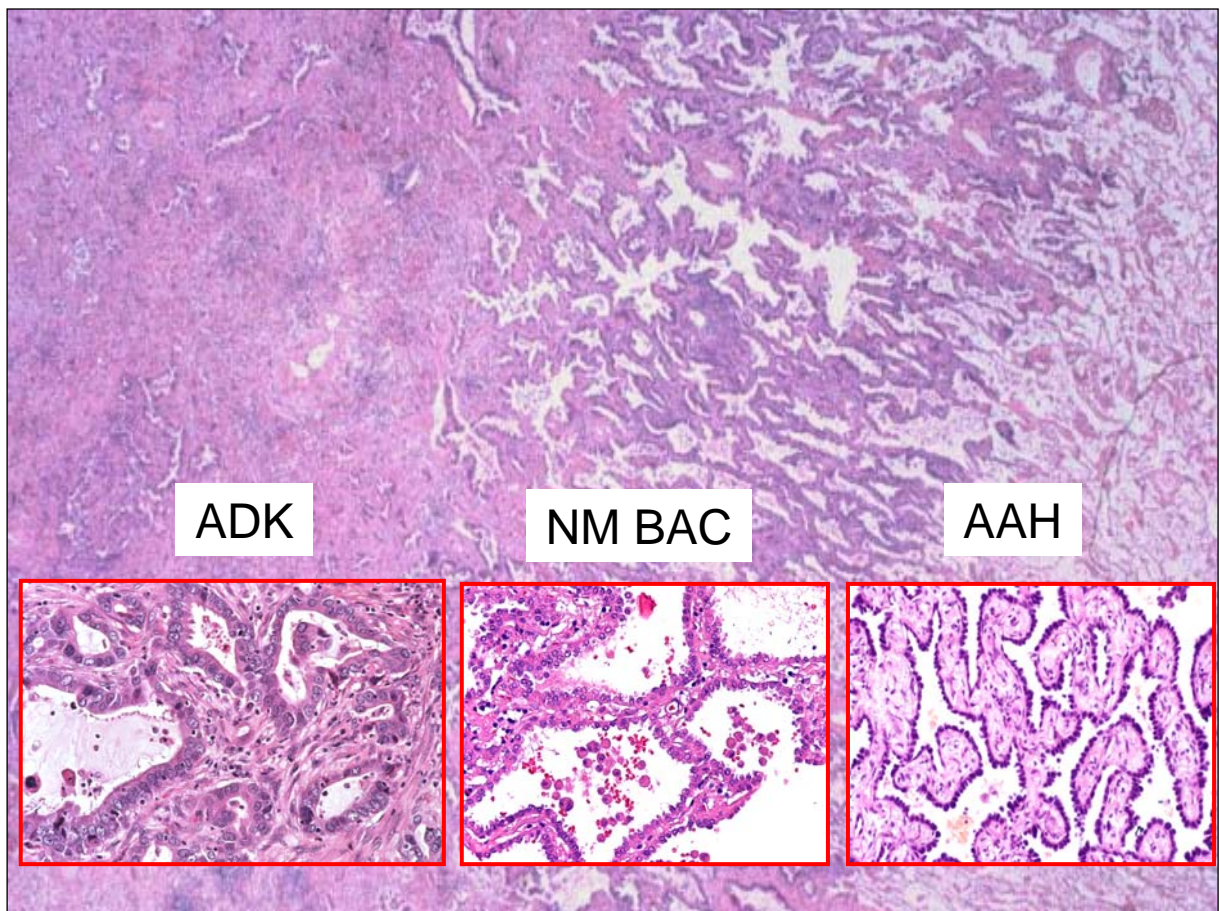


Figura 14. Riscontro all'interno della stessa lesione di aree di AAH, BAC e adenocarcinoma invasivo.



L'adenocarcinoma polmonare rappresenta dunque un'entità istologicamente eterogenea: solo una minoranza dei casi si presenta con un pattern istologico "puro". Più frequentemente si presenta in forma mista con diverse componenti (acinare, papillare, BAC e solido con formazione di mucina).

Il primo grande studio sugli adenocarcinomi periferici di piccole dimensioni (Small Peripheral Adenocarcinoma SPA) è stato quello di Noguchi e coll.<sup>24</sup> nel 1995 e molti patologi utilizzano ancora la sua classificazione, soprattutto in Giappone. Questi autori hanno selezionato 236 adenocarcinomi resecati di dimensioni di 2 cm o meno di diametro e ne hanno definito le caratteristiche istologiche suddividendoli in 6 tipi. (tabella 2)

*Tabella 2. Tipi istologici dello SPA – Noguchi 1995<sup>24</sup>*

<b>Tipo</b>	<b>Descrizione</b>
<b>A</b>	Carcinoma bronchiolo alveolare localizzato (LBAC).
<b>B</b>	LBAC con zone di collasso della struttura alveolare
<b>C</b>	LBAC con zone di attiva proliferazione fibroblastica
<b>D</b>	Adenocarcinoma scarsamente differenziato
<b>E</b>	Adenocarcinoma tubulare, acinare
<b>F</b>	Adenocarcinoma papillare con crescita invasiva.

La classificazione di Noguchi in 6 istotipi riflette le caratteristiche microscopiche del tumore ed è correlata con le caratteristiche macroscopiche, il comportamento clinico e la prognosi, progressivamente peggiore dal Tipo A al Tipo F.

Il Tipo A di Noguchi, si distingue dall'AAH per la presenza di un grado maggiore d'atipie cellulari. Il tipo B, simile a tipo A, è caratterizzato da zone di fibrosi dovute al collasso degli alveoli e può macroscopicamente presentare retrazioni pleuriche. Nel Tipo C nelle zone di



collasso degli alveoli si distinguono aree di proliferazione dei fibroblasti con cellule endoteliali con larghi nuclei. Il tipo D, l'adenocarcinoma scarsamente differenziato, presenta delle aree di crescita solida, senza più il riconoscimento delle strutture alveolari e con un confine netto tra il tumore e la zona non neoplastica del polmone ben riconoscibile anche microscopicamente. L'adenocarcinoma tubulare, il tipo E, rappresenta un articolato sottotipo di adenocarcinoma che sembra originare dalle cellule ghiandolari dei bronchi: è caratterizzato da strutture acinari, tubulare e cribriformi. Infine il tipo F è l'adenocarcinoma che presenta una crescita di tipo papillare, costituito da alte cellule colonnari, con una crescita di tipo invasivo.

Microscopicamente il confine tra la parte neoplastica e quella sana del parenchima polmonare è indistinto nel tipo A e B, mentre è chiaramente distinguibile negli altri tipi

Il tipo A, B e C sono adenocarcinomi polmonari nelle quali le cellule neoplastiche crescono sostituendo le cellule delle pareti alveolari (la cosiddetta crescita lepidica): rappresentano, secondo gli autori, gli adenocarcinomi periferici più comuni, e corrispondono al BAC mucinoso, non mucinoso e sclerosante definiti da Clayton. Si ritiene che rappresentino una progressione dell'AAH.<sup>25</sup> Dal punto di vista prognostico il Tipo A e B sono quelli che presentano una migliore prognosi, con una minore probabilità di metastasi linfonodali, invasione pleurica e vascolare e basso indice mitotico e sono considerate lesioni in situ. Il tipo C di Noguchi presenta già una prognosi più sfavorevole e rappresenta gli early stage adenocarcinoma o SPA. In questo tipo sono presenti in un certo grado invasione pleurica e vascolare, cicatrici e fibrosi e un più alto indice mitotico, considerati tutti fattori prognostici negativi dei SPA.

Il Tipo D, E e F di Noguchi non sono caratterizzati da una crescita cellulare lungo la parete alveolare e non rappresenterebbero una progressione, in termini di carcinogenesi, dei tipi precedenti, quanto degli adenocarcinomi de novo.

Noguchi e coll, hanno dimostrato che tumori che presentano una crescita lepidica pura senza caratteristiche d'invasione o attiva proliferazione fibroblastica (tipo A e B vedi fig. 15), possono essere essenzialmente curati attraverso la resezione chirurgica. Viceversa tumori che presenta caratteristiche di invasività (Tipo C) presentano una significativa diminuzione della sopravvivenza a 5 anni. (figura 17, tabella 3)

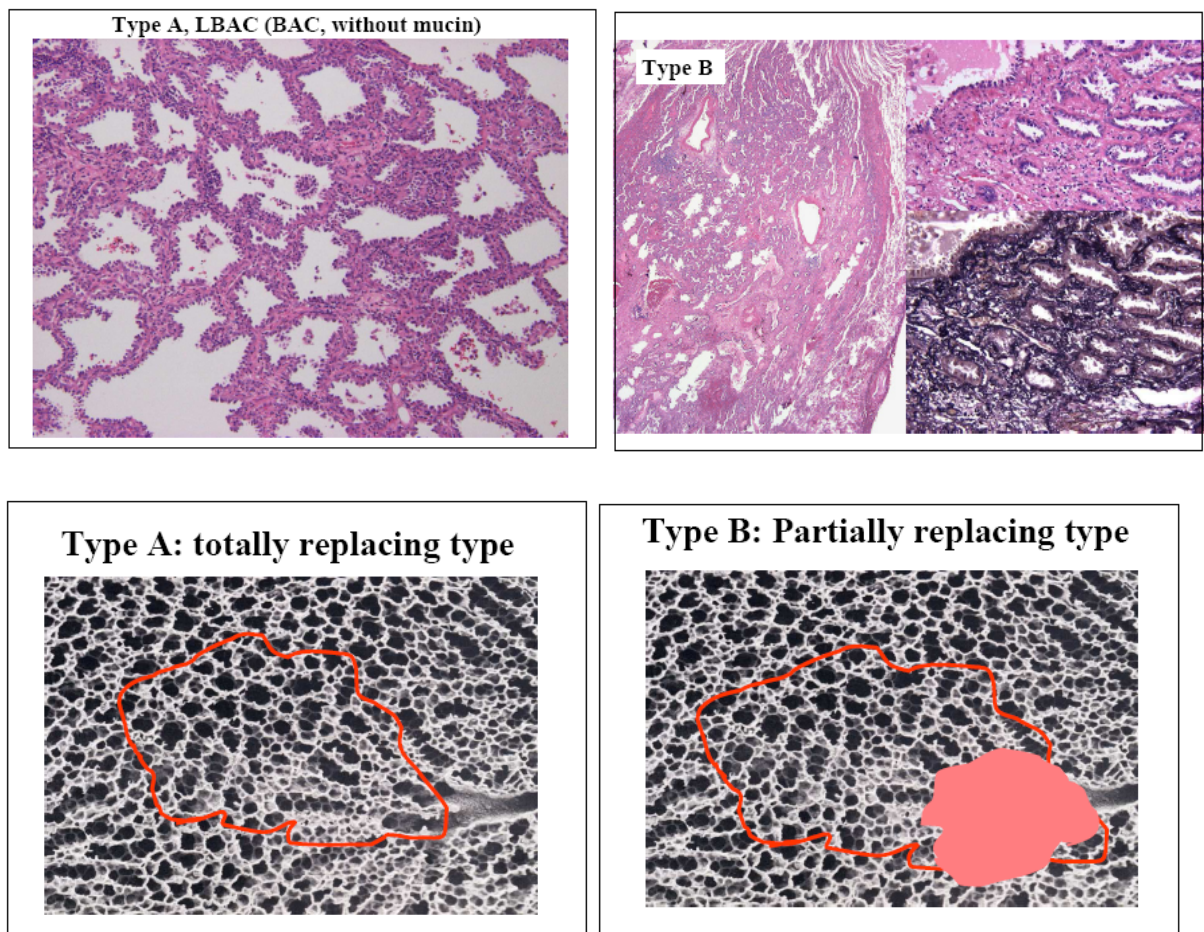


Figura 15. Adenocarcinoma Tipo A e B di Noguchi

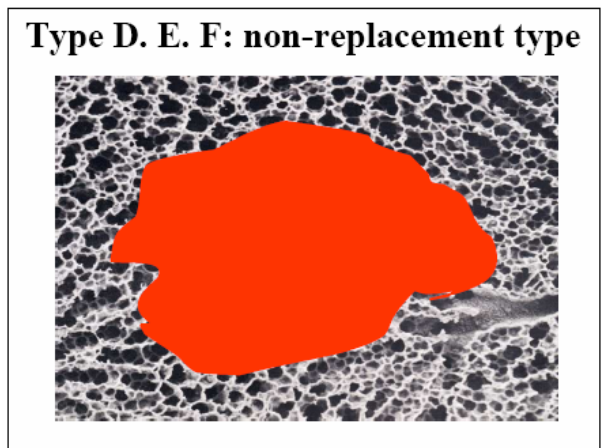
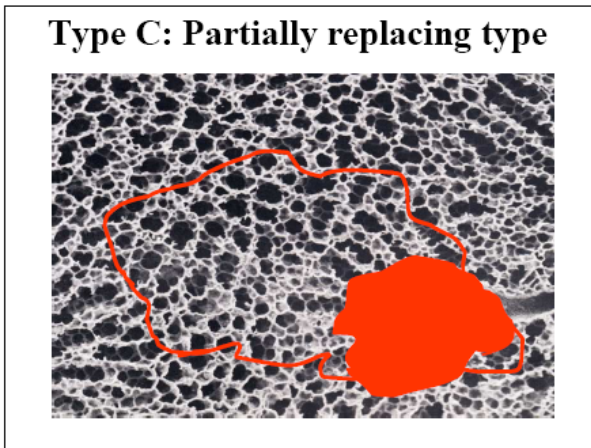
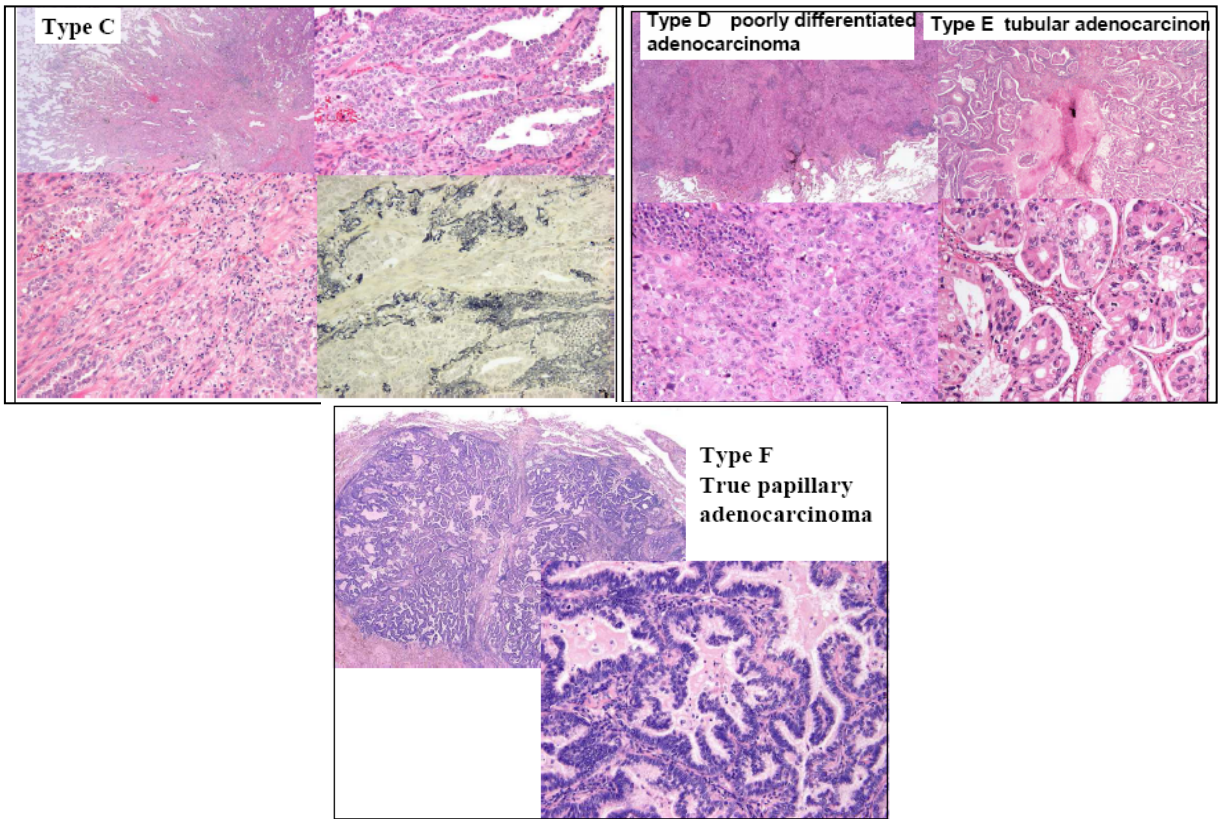


Figura 16. Adenocarcinoma Tipo C, D, E, F di Noguchi

Clinicamente e biologicamente l'adenocarcinoma tende ad essere più aggressivo del carcinoma bronchiolo alveolare; presente con una maggiore frequenza metastasi linfonodali e a distanza e quindi una peggiore prognosi. Risulta quindi estremamente importante distinguere tra le forme di adenocarcinoma invasivo, e quelle a componente mista perché da ciò possono dipendere la prognosi ma anche un diverso approccio nel trattamento. Tra le caratteristiche che distinguono le varie forme, ci sono quelle istologiche, immunoistochimiche e quelle radiologiche.

Alcune caratteristiche istologiche quali la presenza d'invasione vascolare, di cicatrici fibrotiche, l'invasione linfatica, l'invasione pleurica e la percentuale di componente BAC, sono elementi che caratterizzano l'invasività della lesione. Numerosi sono gli studi che hanno indagato su queste caratteristiche quali fattori prognostici negli adenocarcinomi periferici di piccole dimensioni (SPA).<sup>25-30</sup>

Una delle aree controverse nella classificazione patologica del BAC riguarda la presenza nella lesione di zone di alterazioni fibroblastiche dello stroma, definita dai patologi con una terminologia piuttosto varia: sclerosi, scar, elastosi, fibrosi. Non è ancora chiaro quanto la presenza di queste aree e in quale percentuale possa modificare la prognosi a distanza della lesione e quindi influire sulla diversa classificazione delle lesioni stesse. Sarebbe auspicabile un'uniformità di definizione al riguardo da parte dei patologi, al fine di confrontare al meglio i risultati dei diversi studi.

Un'altra caratteristica istologica importante che può influenzare la prognosi del BAC è l'estensione delle aree invasive. Terasky e coll e Sukuray e coll hanno dimostrato che singole zone d'invasione che misurano meno di 5 mm di spessore, all'interno di una zona di crescita lepidica o ai margini di una zona di cicatrice, non influenzano negativamente la prognosi (cosiddetto "minimal invasive"); invece, quando tali zone d'invasione superano i 5 mm o si trovano al centro di zone di cicatrice, la prognosi a distanza è notevolmente ridotta.<sup>31,32</sup>

L'incremento del numero di diagnosi di piccoli noduli periferici (2 o 3 cm o meno) grazie alle più moderne metodiche di imaging, pone l'attenzione sull'importanza di caratterizzare il grado di malignità di tali lesioni prima dell'eventuale intervento chirurgico o nel corso dell'intervento attraverso la diagnosi cito-istologica intraoperatoria. Questo perché sono state dimostrate differenze nella prognosi a distanza di tali lesioni (figura 17) e ciò potrebbe condurre ad un diverso approccio chirurgico, riservando alle lesioni che corrispondono al tipo A e B di Noguchi delle resezioni minori.

Con alcune differenze nella terminologia e nella classificazione istologica, numerosi studi dal Giappone hanno confermato la migliore prognosi di questi sottotipi di piccoli adenocarcinomi periferici (tabella 3). Altrettanti numerosi studi poi, suggeriscono che l'utilizzo di resezioni limitate, in selezionati casi di SPA, sia correlato ad una buona prognosi (vedi tabella 5).

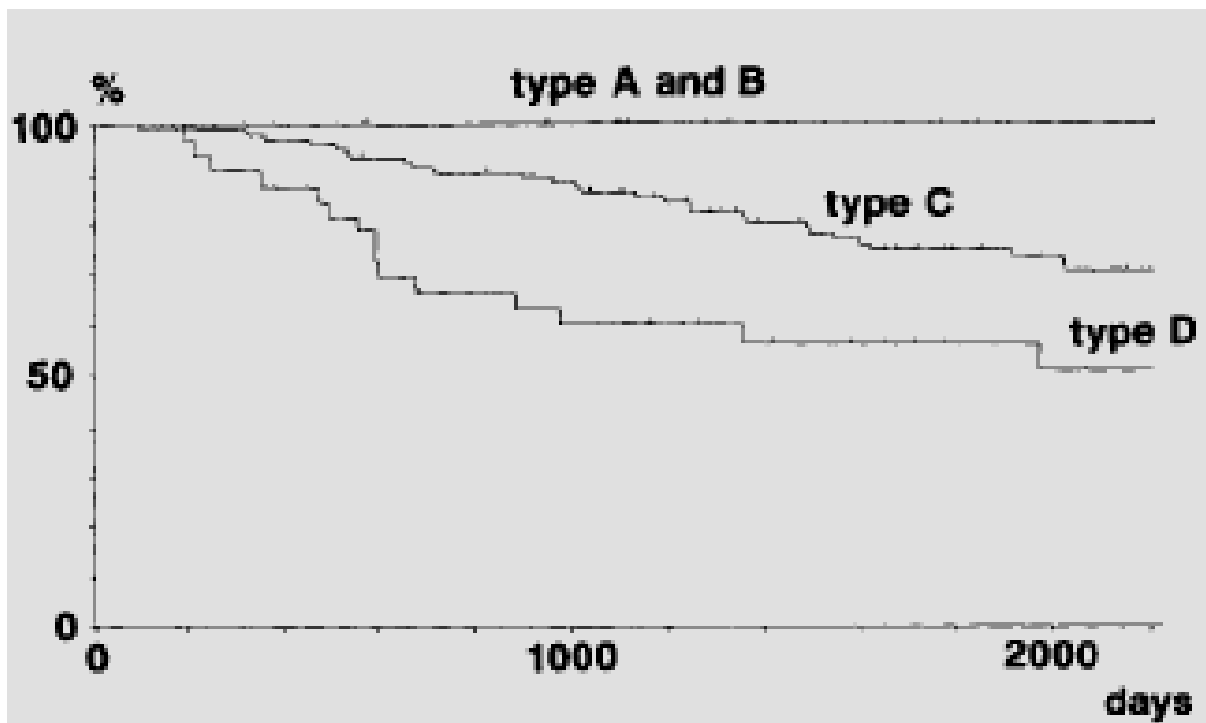


Figura 17. Curve di sopravvivenza (da Noguchi 1995)<sup>24</sup>



Tabella 3. Prognosi dei diversi tipi di ADK secondo la classificazione di Noguchi

<b>Noguchi type</b>	<b>Descrizione di Noguchi</b>	<b>WHO (2004)</b>	<b>5 year survival</b>
A	Localized BAC (LBAC)	BAC	<b>100%</b>
B	LBAC con collasso degli alveoli	BAC	<b>100%</b>
C	LBAC con attiva proliferaz. fibroblastica	BAC–ADK misto	74.8%

Tabella 4. Correlazione di casi con aspetti istologici favorevoli.

<b>Autore</b>	<b>Anno</b>	<b>Num. casi</b>
<i>Noguchi et al</i> <sup>24</sup>	1995	236
<i>Yokose et al</i> <sup>27</sup>	2000	200
<i>Suzuky at el</i> <sup>28</sup>	2000	100
<i>Maeshima et al</i> <sup>29</sup>	2002	239
<i>Sukuragi et al</i> <sup>30</sup>	2002	51
<i>Terasaki et al</i> <sup>31</sup>	2003	441
<i>Sukurai et al</i> <sup>32</sup>	2004	380

Tabella 5. Resezione limitata versus lobectomia in SPA.

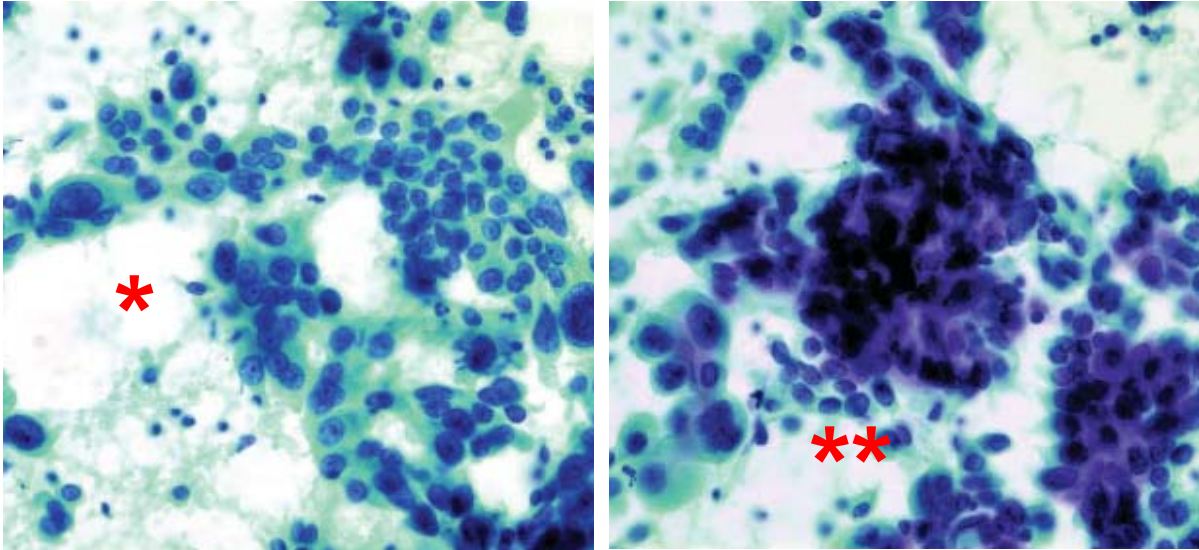
<b>Autore/ Anno</b>	<b>Res. limit/Lobectomia Num casi</b>	<b>Res. limit/Lobectomia 5 Year surv%</b>
<i>Hoffmann and Ransdell</i> <sup>33</sup> 1980	33/112	26/25
<i>Date et al</i> <sup>34</sup> 1994	16/16	55.5/73.5
<i>Okada et al</i> <sup>35</sup> 2001	70/139	87.1/87.7
<i>Fibla Alfara</i> <sup>36</sup> 2003	16/12	87.5/84
<i>Koike et al</i> <sup>37</sup> 2003	74/159	89.1/90.1

## *Diagnosi cito-istologica pre e intraoperatoria*

Alcuni adenocarcinomi invasivi del polmone, come visto in precedenza, possono presentarsi in forma mista, con una percentuale variabile di BAC più spesso alla periferia della lesione, alternata ad aree d'invasione stromale, e altre caratteristiche istologiche d'invasività.

Una biopsia limitata di un adenocarcinoma può mostrare solo una zona marginale periferica della lesione con un pattern di crescita lepidica, indicando una diagnosi di BAC: in realtà solo una valutazione completa della lesione può chiarirne la vera natura, consentendo di valutare eventuali zone d'invasione. Una diagnosi corretta di BAC puro, secondo la maggior parte dei patologi, può essere compiuta solo quando la lesione è asportata in toto e analizzata istologicamente nel dettaglio. La diagnosi istologica o citologica intraoperatoria, non sarebbe appropriata anche per la difficoltà dei patologi di identificare in un piccolo frammento quelle caratteristiche di invasività che distinguono il BAC dall'adenocarcinoma.<sup>38,39</sup>

Molti studi eseguiti prima della classificazione WHO del 1999, dichiaravano che la diagnosi citologica del BAC era possibile, ma ciò poteva essere imputato al fatto che non si distingueva tra l'adenocarcinoma invasivo e l'adenocarcinoma con pattern BAC. Sono stati pubblicati in seguito altri studi di autori giapponesi che, pur considerando i nuovi criteri classificativi, affermano che la diagnosi citologica di BAC è possibile. Tali studi si basano sul riscontro di determinate caratteristiche citologiche indicative d'invasività quali prevalentemente la sovrapposizione di nuclei cellulari in più di 3 strati e la variazione di dimensioni del nucleo cellulare in più di 3 tipi (figura 18). Tali caratteristiche citologiche consentirebbero, secondo questi autori, di effettuare la diagnosi citologica di BAC.<sup>40,41</sup>



*Figura 18. Citologia intraoperatoria che mostra la sovrapposizione dei nuclei (\*) e le variazioni di dimensioni dei nuclei (\*\*)*

Nella diagnosi istologica intraoperatoria della sezione al congelatore (frozen section FS) i criteri per la diagnosi di adenocarcinoma con componente BAC o BAC puro sono ancora in discussione tra i patologi. Suda e coll.<sup>42</sup> nel 2005 analizzando una casistica operatoria di SPA  $\leq 2$  cm, hanno dimostrato che la diagnosi delle lesioni che corrispondono al tipo A e B di Noguchi inferiori a 1 cm può essere confermata al congelatore nel corso dell'intervento e quindi consentire la resezione limitata. Nelle lesioni sopra al cm, la FS deve contenere altro tessuto oltre a quello del diametro massimo per poter consentire una diagnosi corretta e comunque nelle lesioni superiori al cm l'accuratezza della sezione congelatore scende sensibilmente. Secondo tali autori dunque la diagnosi al congelatore, associata ad un'attenta valutazione dell'imaging HRTC è fondamentale per eseguire delle resezioni limitate in quegli SPA che hanno dimostrato avere una buona prognosi anche dopo resezione minore (tipo A e B di Noguchi).

Infine è stato recentemente pubblicato uno studio di alcuni autori giapponesi che hanno proposto una nuova metodica di preparazione della sezione al congelatore che incrementerebbe notevolmente la sensibilità della metodica nella diagnosi differenziale tra



forma invasive e non di adenocarcinoma. Tale semplice e veloce metodica consiste nell'infiltrare il tessuto polmonare da congelare con una soluzione salina diluita che manterrebbe intatta l'architettura dell'alveolo e faciliterebbe la valutazione delle caratteristiche morfologiche della FS. Ulteriori studi sono necessari sull'utilizzo di tale metodica che si dimostra però promettente.<sup>43</sup>

L'interesse verso le sempre più numerose lesioni periferiche riscontrate all'HRTC, rende necessari studi patologici di questo genere sempre più approfonditi, poiché solo una conferma cito-istologica dell'assenza di caratteristiche di invasività consente di poter correttamente (anche dal punto di vista etico) selezionare i pazienti che possono giovare di una resezione chirurgica limitata.

## *Aspetti radiologici*

Lo sviluppo e il largo utilizzo della TC ad alta risoluzione (HRCT o TC a strato sottile) sono stati fondamentali per il riscontro di piccoli tumori periferici, che come specificato in precedenza sono spesso adenocarcinomi. L'HRCT è utile nel caratterizzare qualitativamente e quantitativamente gli SPA.

Una gran parte degli studi in letteratura sull'argomento proviene dal Giappone, ma altri ne sono apparsi anche nei paesi occidentali.<sup>44-61</sup>

Negli anni '90, con l'introduzione della TC a basse dosi, il numero degli esami eseguiti è aumentato significativamente, così come il riscontro di lesioni di piccole dimensioni, anche meno di 1 cm. Molte di queste lesioni si presentavano come non solide, vale a dire non oscuravano il parenchima sottostante e i vasi sanguigni e furono definite opacità a vetro smerigliato o non-solide (Ground-Glass Opacità: GGO). Quando entrambe le componenti (solida e non) sono riscontrate all'interno di una stessa lesione, si parla di mixed solid o part solid.

Dunque i noduli polmonari periferici possono aver fondamentalmente 3 aspetti HRCT:

SOLID (fig. 19)

PART-SOLID (fig. 20)

NON SOLID O GGO (fig. 21)

Un nodulo è definito solido quando si presenta come un'area di aumento della densità del parenchima polmonare che ne copre completamente l'architettura. Un nodulo non solido o GG viene definito come un incremento della densità del parenchima polmonare che non copre l'architettura vascolare e bronchiale sottostante. Un nodulo che presenta entrambe le componenti in percentuale variabile (secondo alcuni autori almeno il 50% di GGO) è definito misto (part-solid).

Figura 19. Nodulo solido



Figura 20 Nodulo in parte solido.

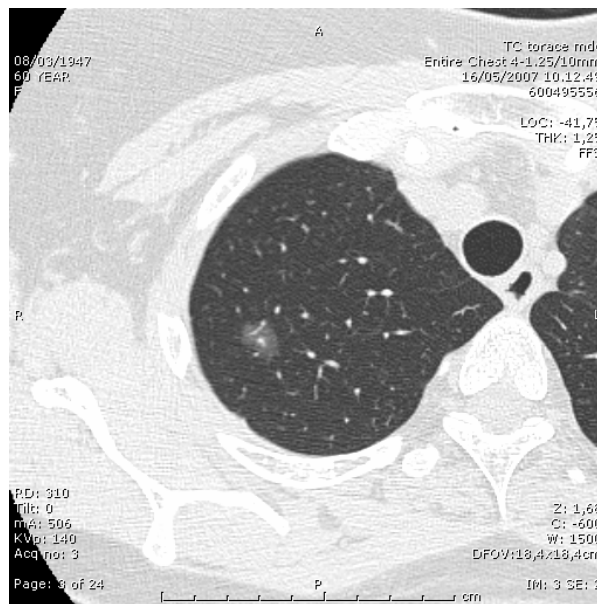


Figura 21. Nodulo GG

Fu osservato che alcune di queste lesioni GGO si dimostravano essere poi lesioni benigne (infiammatorie, vascolari, AAH o altro). Tuttavia, una certa percentuale di noduli GGO anche sotto il cm di diametro, possono essere d'origine tumorale: frequentemente queste lesioni sub-centimetriche sono dei BAC che, come già precisato in precedenza, hanno andamento clinico migliore rispetto al resto dei NSCLC.

Il riscontro di lesioni sotto il cm di dimensioni pone il problema di caratterizzare tali lesioni allo scopo di prevederne la malignità o la benignità e quindi programmare un approccio clinico adeguato. La lobectomia con linfadenectomia continua ad essere l'intervento di scelta per il cancro del polmone, anche in caso di lesioni inferiori al cm di diametro T1N0M0 (Lung cancer study Group CHES Guidelines 2007). Negli ultimi anni tuttavia, in particolare da parte d'autori giapponesi, è stata avanzata la proposta, fondata sui risultati di una serie di studi di correlazione e di sopravvivenza, dell'utilizzo di resezioni limitate (segmentectomie o resezioni atipiche senza linfadenectomia) per alcune lesioni di dimensione inferiori ai 2 o 3 cm (secondo gli studi ) che presentano caratteristiche radiologiche di benignità e istologicamente corrispondono al tipo A e B di Noguchi. <sup>24</sup>

E' stato osservato che anche lesioni inferiori al cm di diametro possono presentare una componente invasiva, quindi le sole dimensioni non possono essere sfruttate come criterio per una definizione d'invasività. <sup>62</sup>

Tutto ciò richiede però accurati studi radiologici che caratterizzino e soprattutto quantifichino la componente invasiva e non invasiva di un nodulo (GGO) e correlino queste caratteristiche con quelli istologiche e di sopravvivenza. Di nuovo dal Giappone provengono la maggior parte degli studi sull'argomento.

### *Valutazione radiografica dell'invasività*

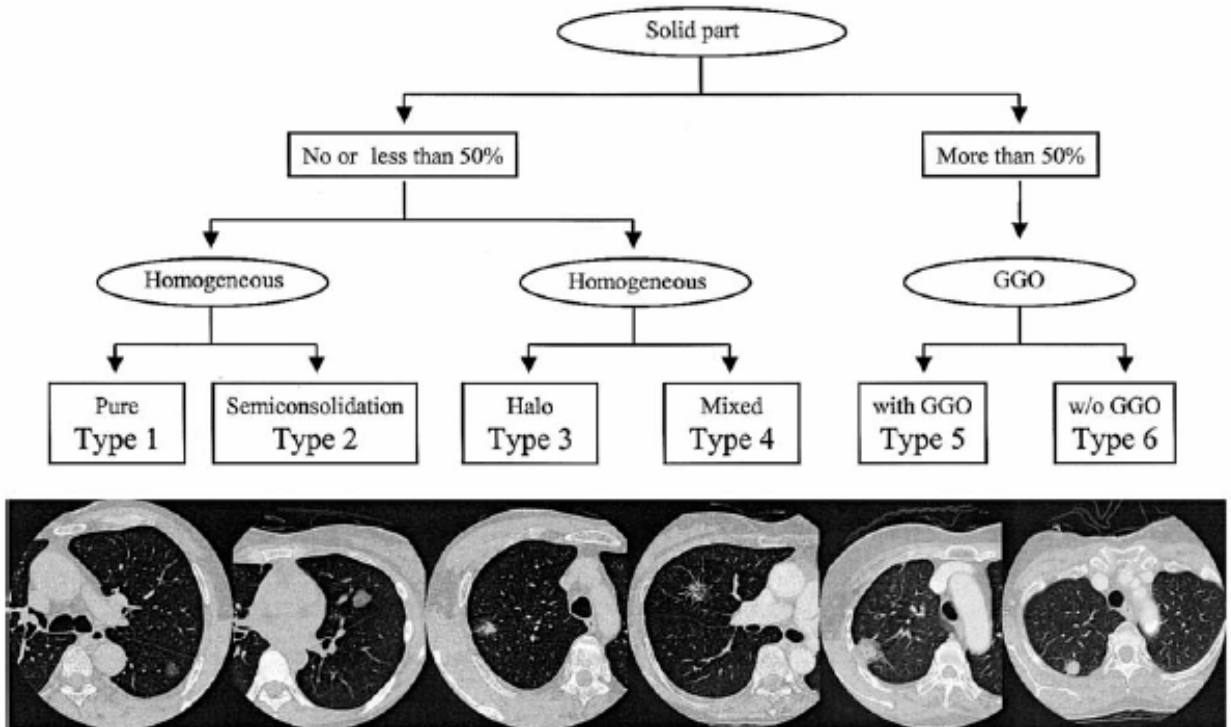
Molti studi hanno suggerito che gli SPA spesso si associano ad aree di GGO. <sup>48,57,63</sup> Non esistono tuttavia metodi precisi, oggettivi e comunemente utilizzati per determinare con precisione la componente GG di una lesione.

Suzuki e coll. <sup>64</sup>, allo scopo di meglio definire gli adenocarcinomi polmonari periferici (<2cm) in base alla loro morfologia radiologica in HRTC e correlare tale morfologia alla prognosi,

hanno proposto un sistema di classificazione degli SPA. Secondo tali autori un sistema del genere sarebbe necessario al fine di selezionare adeguatamente i pazienti da sottoporre a resezione limitata. (tabella 6 e figura 22)

Tabella 6 e figura 22. Classificazione di Suzuki degli SPA in base all'aspetto all'HRTC.<sup>64</sup>

Tipo	Descrizione radiologica
1- Puro	GGO puro
2 - Semiconsolidazione	Aumento della densità parenchimale intermedia omogenea che non oscura i vasi.
3 - Halo	Parte solida meno del 50% circondata da un'area di GGO
4 - Misto	Parte solida meno del 50% con broncogramma aereo e GGO
5 - con GGO	Nodulo solido con GGO meno del 50%
6 - senza GGO	Nodulo solido

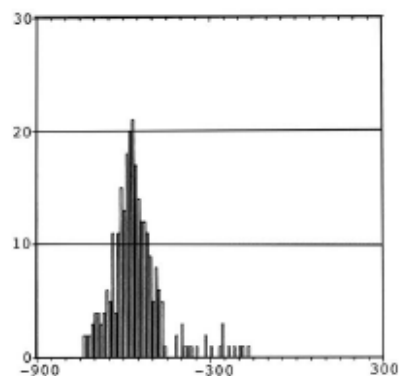
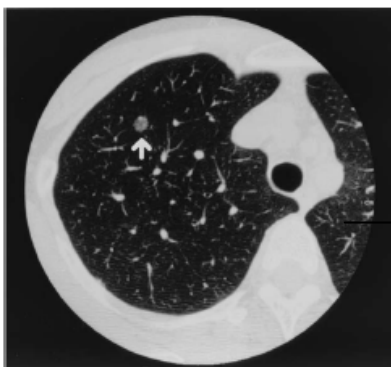


Gli aspetti radiologici sopraccitati sono stati messi in correlazione con le caratteristiche d'invasività della neoplasia quali la presenza di metastasi linfonodali, l'invasione linfatica, vascolare e pleurica: i risultati evidenziano come il tipo 1,2,3 e 4 possono essere considerate lesioni "minimal invasiv" e quindi candidabili ad una resezione limitata, mentre il tipo 5 e 6 rappresentano l'adenocarcinoma invasivo che necessita di una resezione maggiore con linfadenectomia.<sup>64</sup>

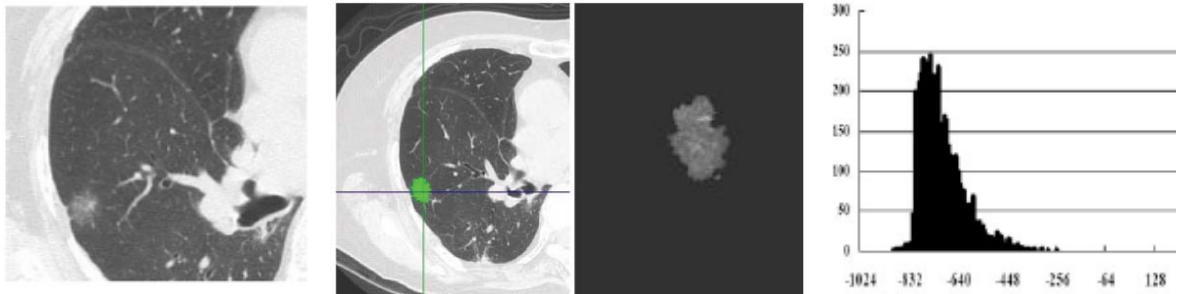
Diversi sono i metodi proposti e utilizzati per calcolare la componente GGO di una lesione riscontrata in HRTC. Non esiste attualmente un metodo oggettivo e uniformemente diffuso e ciò rende poco confrontabili tra loro i risultati dei diversi studi sull'argomento.

Di seguito un breve elenco dalla revisione della letteratura con particolare attenzione al metodo che verrà utilizzato per l'analisi della casistica in questa tesi (i.e. TDR):

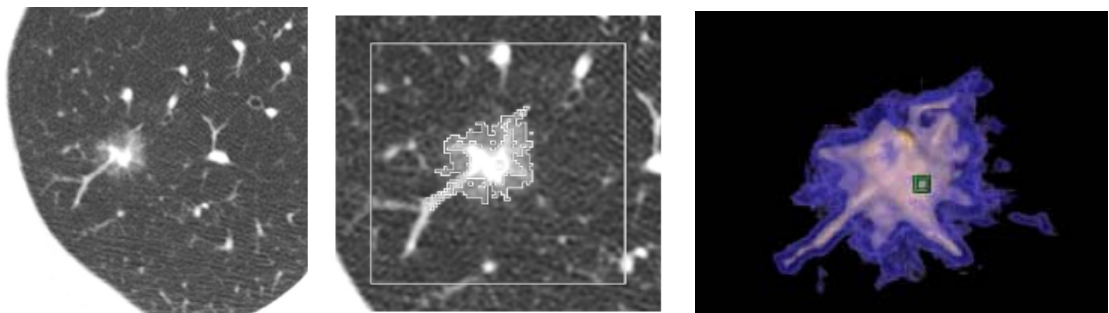
- Rapporto tra la parte GGO e solida della lesione (metodo molto soggettivo e operatore dipendente)<sup>48,65</sup>
- Istogrammi: Selezionando al computer la scansione dove appare il tumore (al massimo 3), viene misurato il numero di pixel dentro il tumore ed'è creato un istogramma come mostrato nella figura di seguito. Tali istogrammi sono poi correlati al risultato istologico, creando delle associazioni caratteristiche tra tipo istologico (AAH, BAC e ADK) e morfologia dell'istogramma.<sup>66</sup>



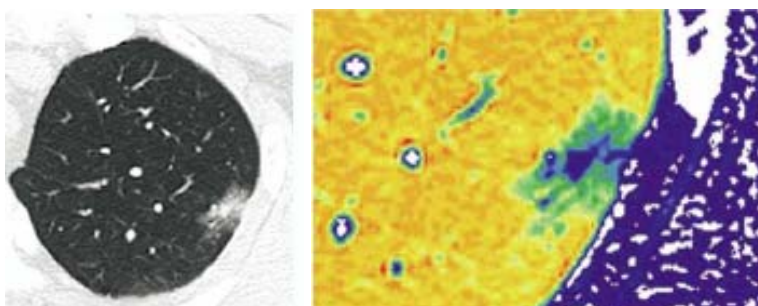
- Istogrammi dopo ricostruzione tridimensionale della lesione: sfrutta lo stesso metodo, utilizzando però come immagine quella tridimensionale ricostruita al computer sfruttando un sistema cosiddetto CAD. <sup>67</sup>



- Calcolo dell'area della parte solida e della parte non solida con l'utilizzo di un software, come esemplificato nella figura di seguito, in grado di calcolare la percentuale delle due componenti nelle singole parti della lesione. <sup>68</sup>

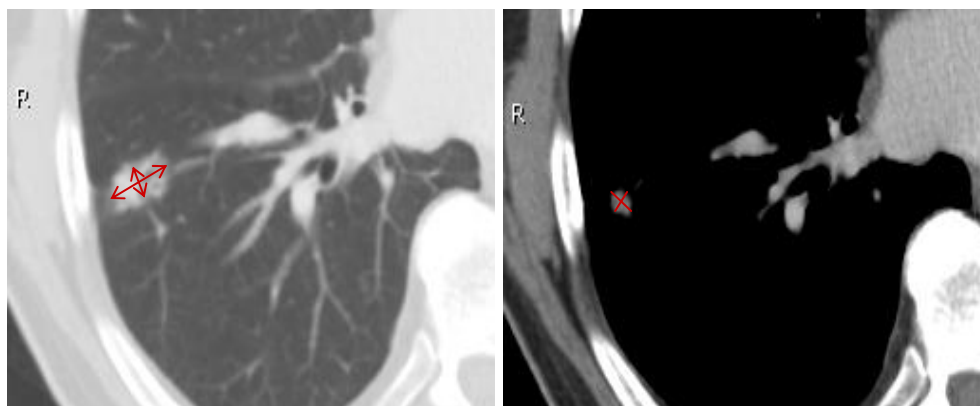


- National Institute of Health software: l'immagine viene costruita assegnando colori diversi secondo il contenuto di pixel delle varie parti della lesione ottenendo dei colori caratteristici per le varie componenti. <sup>69</sup>



- TDR: Tumor shadow disappearance rate. Si tratta di un parametro radiologico, calcolato a partire dalle dimensioni del tumore nella finestra per mediastino dell'HTRC e nella finestra per parenchima. Viene calcolato con la seguente formula, dove mDmax è il diametro massimo della lesione e mDperp quello perpendicolare misurato nella finestra per mediastino e pDmax e pDperp quelli misurati nella finestra per parenchima.

$$\text{TDR} = 1 - \frac{\text{mDmax} \times \text{mDperp}}{\text{pDmax} \times \text{pDperp}}$$



Rappresenta una misura indiretta della componente GGO di una lesione; il TDR è il rapporto tra la componente invasiva e quella non invasiva. Maggiore è il TDR, maggiore è la parte in GGO della lesione. Il calcolo di tale parametro, proposto da Takamochi e coll.<sup>70</sup>, risulta semplice e ripetibile anche se gravato da una certa imprecisione dovuta all'operatore.

Altre caratteristiche istologiche sono state correlate all'aggressività delle lesioni riscontrate in HRTC: tra questa la presenza di “speculazioni”, definite come strie lineari che si dipartono dalla lesione per almeno 2 mm, “lobulazioni”, “convergenza vascolare” e retrazione pleurica rappresentano un segno di maggiore invasione.



## Correlazione tra GGO e prognosi

Molti autori hanno dimostrato che la prognosi degli small peripheral adenocarcinoma con una maggiore componente di GGO all'HRCT, presentano una prognosi migliore, indifferentemente dalle dimensioni del tumore.<sup>64</sup>

Gli autori giapponesi, negli ultimi anni, si sono concentrati sui noduli con presentazione a vetro smerigliato alla TAC ad alta definizione. Si tratta in tutti i casi di adenocarcinomi, molti BAC, in stadio precoce e spesso di dimensioni inferiori a 2 cm. Ebbene, l'incremento dell'espressione in percentuale di questo aspetto radiologico identifica tumori più piccoli, senza metastasi linfonodali e senza invasione vascolare. La prognosi di tali lesioni risulta eccellente, con sopravvivenze sempre superiori all'80% a 5 anni che in alcune casistiche arrivano al 100% (vedi tabella 7).

Tabella 7. Percentuale di GGO e prognosi.

<i>AUTOR</i>	<i>YEAR</i>	<i>PAT N</i>	<i>CASES</i>	<i>Method</i>	<i>GOOD PROGNOSIS</i>
<i>Jang</i>	1996	14	..	..	<i>Focal area GGO</i>
<i>Aoki</i>	2001	127	adk – cT1	Dimension	<i>GGO &gt; 50%</i>
<i>Kodama</i>	2001	104	adk – cIA	Visual	<i>GGO &gt; 50%</i>
<i>Takamochi</i>	2001	269	adk – cIA	TDR	<i>Pure GGO</i>
<i>Kim</i>	2001	224	adk – cT1	Visual	<i>GGO extent</i>
<i>Matsugama</i>	2002	111	adk – cIA	Visual	<i>GGO &gt; 50%</i>
<i>Takashima</i>	2002	64	adk – cIA	CT	<i>GGO &gt; 57%</i>
<i>Suzuki</i>	2002	69	adk – cIA	Dimension	<i>GGO &gt; 50%</i>
<i>Okada</i>	2003	167	adk – cT1	CT	<i>GGO &gt; 50%</i>
<i>Ohde</i>	2003	98	adk – cT1	Dimension	<i>GGO &gt; 50%</i>
<i>Ikeda</i>	2004	159	adk – cIA	CT	<i>GGO &gt; 50%</i>
<i>Ohta</i>	2006	87	adk – IA	..	<i>Pure GGO</i>
<i>Suzuki</i>	2006	170	adk – IA	..	<i>GGO extent</i>

La presenza di aree di GGO non implica necessariamente la presenza di HHA o BAC: nel 30% dei casi tale riscontro si evidenzia in caso di patologia benigna. D'altro canto alcune lesioni che all'esame istologico sono adenocarcinomi invasivi, si manifestano nel 15-25% dei casi come aree di GGO.

Generalmente le lesioni GGO presentano un crescita lenta. Nei programmi di screening, il riscontro di piccole lesioni periferiche GGO comporta la programmazione di un follow up a distanza, dopo eventualmente un ciclo di terapia antibiotica, nel dubbio di una lesione infiammatoria. Altre caratteristiche radiologiche di invasività, come visto in precedenza, insieme al GGO possono fornire una valutazione preoperatoria attendibile sulla probabile invasività delle piccole lesioni periferiche e quindi indirizzare subito verso l'approccio chirurgico.

Un altro parametro che viene utilizzato da molti autori nella decisione se intervenire su una lesione periferica con componente GGO o indirizzare verso il follow up è il TDR. Molti studi hanno evidenziato che in presenza di un valore basso di TDR ( $< 0.5$ ) l'intervento deve essere precoce. In caso contrario la lesione viene monitorata a distanza di 3-6 mesi con HRTC e in caso di crescita ( $>$  di 10-15 mm) si interviene. La decisione se esegui poi una resezione limitata dipende dal risultato dell'esame istologico intraoperatorio che si pone come imprescindibile per poter proporre questo approccio chirurgico.

## *Correlazione tra GGO e aspetti istologici*

L'interesse sulle lesioni periferiche GGO, sempre più frequentemente riscontrate, anche grazie ai programmi di screening, ha sviluppato diversi studi retrospettivi di correlazione tra questo tipico aspetto radiologico e l'aspetto istologico delle lesioni. I risultati dimostrano che esiste una stretta associazione tra la componente GGO e la presenza di aspetti BAC

all'istologia, in particolare è stata ampiamente studiata dagli autori giapponesi la correlazione tra Tipo istologico A e B, che rappresentano il BAC non mucinoso e sono forme non invasive di adenocarcinoma della classificazione di Noguchi e la percentuale GGO (Tab. 8).<sup>44,52,58</sup>

In particolare Okada e coll. hanno dimostrato che le neoplasie inferiori ai 2 cm nei quali la percentuale di GGO è superiore al 50% sono BAC senza invasione linfonodale. Inoltre questi autori hanno evidenziato una chiara correlazione tra TDR e percentuale di componente BAC all'istologia.<sup>71</sup>

Tabella 8: correlazione % BAC e aspetti istologici.

Author	Year	GGO	Histologic Classification		
			Pure BAC	Mixed Subtype	Adenocarcinoma
Aoki et al. <sup>39</sup>	2001	<10%	1	42	30
		10%–50%	8	21	1
		>50%	18	6	0
			BAC < 50%	BAC > 50%	
Kodama et al. <sup>32</sup>	2001	<50%	36	2	
		>50%	16	50	
Matsuguma et al. <sup>41</sup>	2002	0%	1	1	37
		1%–25%	1	2	19
		26%–50%	1	2	6
		51%–75%	6	3	2
		76%–100%	12	2	1
			Noguchi A, B	Noguchi C	
Takashima et al. <sup>40</sup>	2002	<10%	0	7	
		10%–50%	4	14	
		>50%	31	6	

## *Implicazioni cliniche: resezioni limitate?*

L'adenocarcinoma polmonare periferico early stage (SPA) rappresenta solo una piccola percentuale nell'insieme dei cancri del polmone diagnosticati. Tuttavia il suo trattamento è motivo di dibattito.

La domanda è se, stante le considerazioni fatte in precedenza, è proponibile un trattamento chirurgico con resezioni limitate (anatomiche o wedge resection con o senza linfadenectomia) per gli SPA che presentano tutte quelle caratteristiche di minor invasività descritte in precedenza (i.e. componente GGO e BAC).

Le raccomandazioni generali per il trattamento chirurgico dell'adenocarcinoma early stage sono quelle del NSCLC e cioè lobectomia con linfadenectomia ilo-mediastinica (Lung cancer Study Group 1995 <sup>72</sup> e American College of Chest Physician 2007 <sup>73</sup> ). Tale trattamento è ancora quello di scelta nella maggior parte dei centri nel mondo. Tuttavia in Giappone sono stati recentemente pubblicati diversi studi sull'utilizzo delle resezioni limitate con risultati ottimali in termini di sopravvivenza, in casi selezionati di SPA (di dimensioni inferiori ai 2 cm o 3 cm a seconda degli studi).

Questi studi forniscono materiale di discussione interessante. Se l'adenocarcinoma con una buona prognosi può essere diagnosticato nel preoperatorio allora non è necessaria una resezione maggiore. Alcuni autori hanno già adottato la segmentectomia anatomica come trattamento di scelta per queste lesioni di dimensioni di 2 cm o meno e senza interessamento linfonodali mediastinico. <sup>30,32</sup>

Tuttavia, risulta difficile lo studio patologico intraoperatorio dei linfonodi e l'esame istologico definitivo potrebbe presentare in alcuni casi delle discrepanze con l'intraoperatorio. Rimane cruciale la necessità di prevedere prima dell'intervento le caratteristiche biologiche del

tumore: in questo senso la percentuale GGO è il fattore prognostico migliore e maggiormente utilizzato.

Ci sono 6 studi pubblicati in letteratura sul trattamento dell'adenocarcinoma early stage con resezioni limitate (tab. 9), con una mediana di follow up da 29 a 50 mesi; tutti i pazienti sono vivi e senza recidiva. I limiti di tali studi sono il ridotto numero di pazienti, i pazienti non sono randomizzati e il follow up è breve se consideriamo che si tratta di tumori a lenta crescita nei quali le eventuali recidive dovrebbero essere monitorate fino a 10 anni.

Tabella 9. Resezioni limitate: risultati in letteratura.

<i>Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>Pt. n°</i>	<i>Tipologia pt.</i>	<i>Procedura Chirurgica</i>	<i>Follow up (mesi)</i>	<i>Recidiva</i>
<i>Yamato</i> <sup>74</sup>	2001	36	BAC <2cm	34 wedge resection 2 segmentectomy	30	Nessuna
<i>Watanabe</i> <sup>75</sup>	2002	17	pure GGO 5-12mm	14 wedge resection 3 segmentectomy	32	Nessuna
<i>Yamada</i> <sup>76</sup>	2004	25	pure GGO <20mm	22 wedge resection 3 segmentectomy	29	Nessuna
<i>Nakamura</i> <sup>77</sup>	2004	27	pure GGO 6-12mm	wedge resection or segmentectomy NS	32	Nessuna
<i>Yoshida</i> <sup>78</sup>	2005	26	pure GGO 6-21mm	23 wedge resection 3 segmentectomy	50	Nessuna
<i>Nakata</i> <sup>69</sup>	2005	16	GGO >90% 6-12-mm	13 wedge resection 1 segmentectomy	25	Nessuna

Yoshida e coll. hanno disegnato uno studio prospettico arruolando pazienti con lesioni di 2 cm o meno di diametro che all'esame con HRCT presentavano caratteristiche sospette per carcinoma polmonare T1N0M0 (cioè si presentavano radiologicamente come lesioni GGO senza evidenza di convergenza vascolare e stiramento della pleura viscerale). In figura 22 è riportato il disegno dello studio. La scelta se eseguire la segmentectomia o la resezione atipica

è dipesa della sede del tumore se centrale o periferico rispetto al segmento polmonare interessato. La diagnosi istologica di BAC non mucinoso o mixed BAC (tipo A e B di Noguchi) è stata confermata dal patologo nel corso dell'intervento, utilizzando una particolare tecnica di insufflazione del pezzo con una soluzione di "phosphate-buffered-saline" allo scopo di preservare la struttura alveolare per l'esame al criostato, è l'utilizzo di una colorazione ulteriore oltre all'ematosilina eosina, la colorazione di Victoria blu-van Gieson); al patologo è stato inoltre chiesto di confermare la negatività dei margini della resezione di almeno 1 cm. Il tale caso la resezione limitata senza linfadenectomia è stato l'intervento eseguito con i risultati riportati in tabella 9 di nessuna recidiva a distanza.<sup>78</sup>

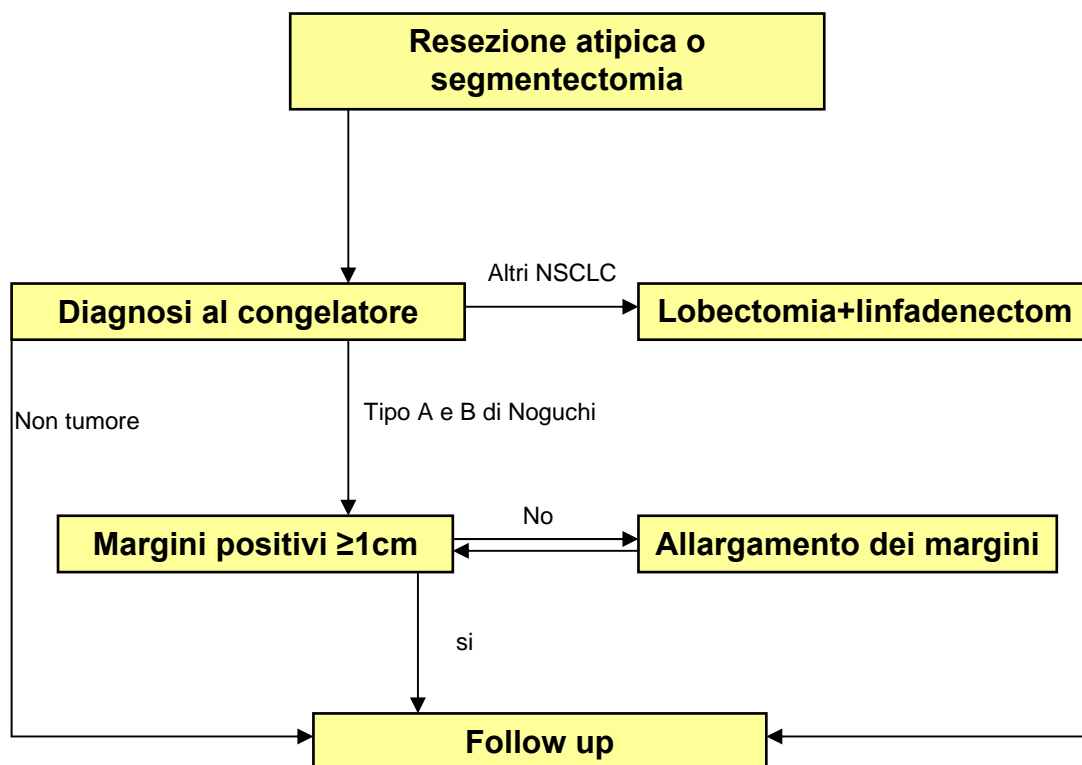


Figura 22. Schema di trattamento secondo il trial di Yoshida e coll.

Un altro trial prospettico sull'utilizzo delle resezioni limitate è tutt'ora in corso: approvato nel 2003 dal National Cancer Center Hospital East Institutional Review Board ha arruolate 29 pazienti fino all'ottobre 2006. Simile al precedente, ha selezionato i pazienti che all'HRTC si presentavano con noduli GGO; in particolare gli autori hanno scelto come metodica per misurazione della percentuale GGO il Tumor Shadow Disappearance Rate (TDR). Interessante è la metodica che viene utilizzata per l'analisi dei margini di sezione: gli autori forniscono ai patologi per la citologia il materiale proveniente dal lavaggio con soluzione salina delle branche della Stapler utilizzata per la resezione.<sup>79</sup> I risultati, non ancora pubblicati e pur con un breve follow up sono positivi.

Infine Suzuki ha pubblicato nel 2006 i primi risultati di uno studio prospettico randomizzato di fase II, ancora in corso, a favore delle resezioni limitate in lesioni GGO  $\leq 2$  cm di diametro.<sup>80</sup>

Oltre alle caratteristiche radiologiche della HRTC l'attenzione della letteratura si è rivolta ad altre metodiche che possono aiutare a selezionare quei pazienti candidabili ad una resezione limitata, in particolare la Tomografia a Emissione di Positroni (PET) e la biologia molecolare

## *PET*

La tomografia ad emissione di positroni con 18 fluorodesossi-glucosio marcato (18F-FDG-PET) si è dimostrata accurata nella diagnosi e nello staging del NSCLC; è inoltre superiore alla TC nello staging dei linfonodi mediastinici con una sensibilità e specificità dell'80% e 90% rispettivamente. (77). Utile e accurata si è dimostrata anche nella diagnosi della malattia metastatica soprattutto per quanto riguarda metastasi ossee, surrenaliche ed epatiche.

Numerosi trial soprattutto l'American College of Surgeons Trial (ACOSOG Z0050) trial e il PET in Lung Cancer Staging trial hanno dimostrato che la PET è in grado di ridurre

significativamente il numero delle toracotomie esplorative, ed è quindi diventata d'utilizzo routinario nello studio del NSCLC (78).

La PET è utile anche nel discriminare lesioni benigne da quelle maligne. La sua capacità di determinare le caratteristiche biologiche di un nodulo polmonare sono certamente superiori all'HRCT. Dal punto di vista clinico, tuttavia, sarebbe utile che la PET potesse discriminare piccole lesioni che hanno una scarsa componente istologica maligna (i.e. BAC o mixed BAC), in quanto per le lesioni di dimensione più cospicue già le caratteristiche morfologiche in TC sono utili nella diagnosi di malignità.

Gli sforzi di correlare il grado di captazione del FDG delle lesioni polmonari con le loro caratteristiche biologiche come l'attività proliferativa e l'aggressività hanno prodotto diversi risultati. Viene generalmente accettato che, tra i tumori maligni, quelli meno aggressivi e a lenta crescita, presenta un minore metabolismo del glucosio

Gran parte degli studi sulla PET e l'adenocarcinoma polmonare, concordano che la PET è scarsamente sensibile nella diagnosi di BAC e adenocarcinomi con aspetti BAC (79-81).

Nel 2002 alcuni medici nucleari della UCLA school of medicine della California (82) hanno però pubblicato uno studio eseguito su un'ampia casistica di adenocarcinomi periferici del polmone che in definitiva contraddice quanto detto in precedenza. I risultati del loro studio infatti dimostrano che la FDG PET ha la stessa sensibilità nella diagnosi dell'adenocarcinoma con componente BAC che nella diagnosi del resto degli NSCLC. La sensibilità nel BAC puro sarebbe invece inferiore così come nel BAC mucinoso. Infine gli autori concordano con quanto riportato in precedenza da Kim e coll.(81) che lo standard uptake value (SUV) della PET è generalmente inferiore nel BAC (3.5) rispetto all'adenocarcinoma con componente BAC (8.8) e al carcinoma squamoso (10.8).

Recentemente è stato riportato un lavoro sull'utilizzo di un altro tracciante per la PET, l'11-C acetato, che è risultato efficace nell'identificare tumori ben differenziati. Tale tracciante



consentirebbe, secondo i risultati di tale studio di riscontrare approssimativamente un terzo in più degli adenocarcinomi ben differenziati non riscontrati dalla FDG PET(83).

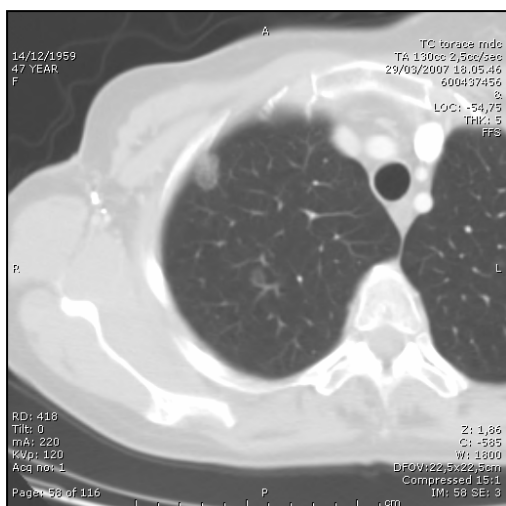
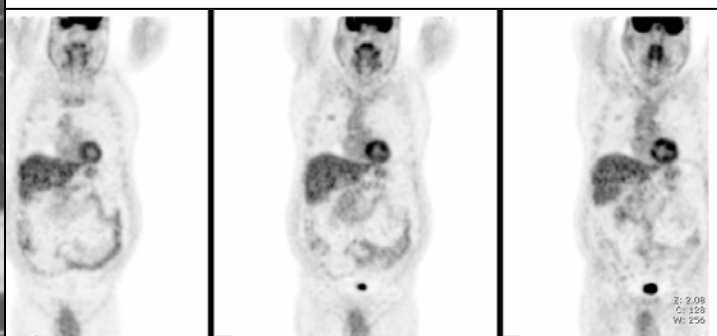


Figura 23. Nodulo GGO che mostra una debole captazione (low SUV) alla FDG-PET.



## *Marcatori biologici*

La classificazione dei pazienti sulla base della biologia molecolare, incluse alcune alterazioni geniche specifiche come la mutazione del gene oncosoppressore p53, un'espressione aberrante di Ki-67, K-ras, Laminina-5, catenine e E-caderine, appare come una possibilità interessante per poter correttamente selezionare i pazienti da sottoporre a resezione limitata.

Il gene oncosoppressore p53 è significativamente alterato nella maggior parte degli adenocarcinomi polmonari (dal 35 al 55% dei casi), mentre è aumentato solo nell'8% dei casi di AAH e dal 4% al 16% dei BAC non mucinosi puri. Non risulta invece espresso in caso di BAC mucinoso. L'over espressione di p53 sembra essere un fattore predittivo negativo indipendente per la sopravvivenza dei Mixed BAC.

Il proto-oncogene K-ras risulta frequentemente iperespresso nell'adenocarcinoma, più raramente nel BAC.

Anche la maggior espressione di K-67, un antigene nucleare correlato con l'attività mitotica cellulare, è stata correlata con il grado di invasività delle lesioni.

La laminina-5 é una proteina della matrice extra cellulare. In alcuni studi è risultato che nessun BAC puro non mucinoso la esprime mentre si ritrova in maggior misura negli adenocarcinomi misti con componente BAC.

E' stata inoltre dimostrata una progressiva diminuzione di espressione di alcune molecole di adesione cellulare (E-caderina e h-catenina) con la progressione da AAH, a BAC a adenocarcinoma (96% nell'AAH, 70% nel BAC puro, e 48% nel mixed BAC).<sup>81</sup>

## *Esperienza della Divisione di Chirurgia Toracica del Policlinico di Modena*

Il carcinoma bronchioloalveolare è caratterizzato da una crescita lepidica lungo gli alveoli, senza invasione dello stroma, dei vasi e della pleura. Tipicamente si manifesta con opacità di tipo ground glass all'HRCT. Con l'introduzione dell'HRCT e soprattutto dell'utilizzo dei protocolli di screening è sempre più frequente il riscontro di noduli periferici polmonari di piccole dimensioni (< 3cm) che presentano delle caratteristiche radiologiche di scarsa invasività. Soprattutto è frequente il riscontro in questi noduli di aree di GGO. Numerosi sono gli studi, in particolare provenienti dal Giappone, che hanno dimostrato che gran parte di queste lesioni, che si presentano come lesioni GGO pure o con un'elevata componente GGO, sono degli adenocarcinomi polmonari con componente bronchioloalveolare o BAC non mucinosi puri. Tali lesioni si sono dimostrate aver un comportamento biologico migliore rispetto all'adenocarcinoma invasivo, con sopravvivenze nettamente più elevate (fino al 100% a 5 anni in alcune casistiche di BAC puri<sup>24</sup>). Per questo motivo è stato proposto, per le lesioni polmonari periferiche GGO, l'approccio chirurgico con resezioni limitate (segmentectomie o resezioni atipiche) senza linfadenectomia ilo-mediastinica.

Lo scopo de nostro studio è stato quello di analizzare retrospettivamente la casistica degli adenocarcinomi polmonari periferici di dimensioni inferiori o uguali ai 3 cm sottoposti a resezioni chirurgica radicale presso il nostro centro negli ultimi due anni; sono state valutate le caratteristiche radiologiche (GGO e TDR) e quelle istologiche (istotipo e percentuale di BAC) allo scopo di verificare se effettivamente esiste una correlazione tra caratteristiche radiologiche, istologiche e comportamento biologico che possa giustificare un approccio chirurgico meno invasivo con resezioni limitate.

## *Materiali e metodi*

Dal gennaio 2005 al Dicembre 2007 sono stati sottoposti a resezione chirurgica per adenocarcinoma polmonare complessivamente 137 pazienti. Di questi, 36 pazienti (26%), si presentavano con un nodulo di dimensioni, all'esame istologico definitivo, inferiore-uguale a 3 cm. I pazienti sono stati tutti sottoposti a resezione radicale secondo le linee guida per il cancro del polmone (resezione maggiore più linfadenectomia ilare e mediastinica o resezione segmentale/atipica più linfadenectomia in caso di limitata riserva respiratoria ). Lo staging è stato eseguito secondo il New International Staging System (Mountain 1997).

Allo scopo di eseguire un'analisi uniforme sono stati presi in considerazione solo i pazienti che avevano eseguito l'HRTC presso il nostro centro, con la stessa metodica; i 36 pazienti considerati sono quelli selezionati eliminando quelli che avevano eseguito l'esame presso altri centri (12 pazienti).

La TC ad alta risoluzione è stata eseguita con scansioni di 3 o 6 mm, dalla base all'apice polmonare, e la resezione è stata portata a termine entro 1 mese dalla TC.

Per la valutazione della componente GGO delle lesioni è stato utilizzato il Tumor Shadows Disappearance Rate (TDR), definito come il rapporto tra le dimensioni del nodulo misurate nella finestra per mediastino e quelle misurate nella finestra per parenchima secondo la formula già riportata in precedenza:

$$\text{TDR} = 1 - \frac{mD_{\text{max}} \times mD_{\text{perp}}}{pD_{\text{max}} \times pD_{\text{perp}}}$$

Il valore del TDR è stato calcolato indipendentemente da due operatori e ricontrollato in caso di discordanza.

Oltre al TDR sono state considerati anche altri aspetti radiologici, possibili indici di invasività quali la presenza di spiculazioni, di convergenza vascolare e lobulazioni. Per una

classificazione dei noduli dal punto di vista radiologico si è utilizzata la classificazione proposta da Suzuki<sup>62</sup>, sulla base della componente solida e GGO e sulla base degli aspetti morfologici del nodulo (figura 6, pag. 34).

I preparati istologici sono stati fissati in formalina, inclusi in paraffina e colorati con la colorazione di ematossilina e eosina. Il patologo ha fornito la diagnosi istopatologica secondo la più recente classificazione della WHO del 2004; quando presente, ha fornito una valutazione della percentuale della componente BAC dell'adenocarcinoma e il Grading della neoplasia (G1: ben differenziato; G2: moderatamente differenziato; G3: scarsamente differenziato).

WHO classification of Adenocarcinoma  
(WHO Classification Tumours of the Lung, Pleura,  
Thymus and Heart, IARC Press, Lyon, 2004)  
IARC (International Agency for Research on Cancer)

Adenocarcinoma  
Adenocarcinoma mixed subtype  
Acinar adenocarcinoma  
Papillary adenocarcinoma  
Bronchioloalveolar carcinoma  
nonmucinous  
mucinous  
mixed nonmucinous and mucinous  
Solid adenocarcinoma with mucin production  
Variants  
Fetal adenocarcinoma  
Mucinous cystadenocarcinoma  
etc.

Sono stati raccolti i dati clinici di ogni paziente: età, sesso, stadio patologico, dimensioni del tumore, stato dei linfonodi, interessamento della pleura viscerale.

E' stato quindi eseguito il follow up per ogni paziente: sono raccolti i dati relativi alla sopravvivenza e all'eventuale comparsa di recidive.

*Analisi statistica.* L'analisi descrittiva è stata espressa in termini di frequenza, media e deviazione standard. Le frequenze sono state confrontate con il test del CHI-quadro per le variabili categoriche; per i piccoli campioni è stato usato il test esatto di Fisher. Le variabili continue sono state confrontate con il t-test e il metodo ANOVA. L'overall e la disease-free survival sono state calcolate in accordo con il metodo di Kaplan-Meier. La data della morte e le recidive rappresentano l'end point del follow up per l'analisi di sopravvivenza. La correlazione tra le variabili è stata calcolata con l'indice di correlazione lineare di Pearson. I fattori prognostici significativi all'analisi univariata sono stati confrontati all'analisi multivariata, utilizzando la regressione lineare di COX. Il valore di significatività è stato considerato quando inferiore a 0,05.

## *Risultati*

Lo studio si compone di 36 pazienti. I dati clinico patologici sono riassunti nella Tabella I. L'età media era di 71 anni (range 46 -83 anni). L'esame patologico ha mostrato che la maggior parte dei pazienti era in stadio IA e IB (34 pazienti il 94%); di questi 16 presentavano infiltrazione della pleura viscerale (44,4%). Solo due pazienti presentavano metastasi linfonodali ilari (i due pazienti in stadio IIB) entrambi con infiltrazione della pleura viscerale; nessuno con metastasi linfonodali mediastiniche. Ventuno pazienti sono stati trattati con resezioni maggiore ( 2 lobectomie inferiori destre, 12 lobectomia superiori deste, 3 lobectomie inferiori sinistre, 2 lobectomie superiori sinistre, 1 lobectomia media, 1 bilobectomia) e 15 con resezione atipica.

La maggior parte dei pazienti si presentava radiologicamente con noduli solidi (86% cioè 31 pazienti) e suddivisi secondo la classificazione di Suzuki come mostrato in tabella I: 20 di tipo 6 cioè noduli completamente solidi e 11 di tipo 5 cioè noduli solidi ma con meno del 50%

di GGO. Solo 5 pazienti (14%) avevano degli aspetti radiologici di noduli non solidi (nessun GGO puro).

Tabella I. Analisi descrittiva della casistica

Dati clinici	Num. pazienti	TDR<0,5	TDR>0,5	BAC<50%	BAC>50%
<b>Casistica</b>	36	30	6	29	7
<b>Età (media e range)</b>	71(46-83)	72(46-83)	70(60-82)	71(46-83)	72(60-82)
<b>Sesso</b>					
<b>M</b>	23	21	2	18	5
<b>F</b>	13	9	4	11	2
<b>Stadio</b>					
<b>IA</b>	18	13	5	13	5
<b>IB</b>	16	15	1	14	2
<b>IIB</b>	2	2	-	2	-
<b>Grading</b>					
<b>G1</b>	14	9	5	8	6
<b>G2</b>	11	10	1	10	1
<b>G3</b>	11	11	-	11	-
<b>Tipo Suzuki</b>					
<b>1</b>	-	-	-	-	-
<b>2</b>	-	-	-	-	-
<b>3</b>	1	-	1	-	1
<b>4</b>	4	1	3	1	3
<b>5</b>	11	10	1	9	2
<b>6</b>	20	19	1	19	1
<b>Recidiva</b>	9	8	1	8	1

Tutte le variabili clinico patologiche sono state incrociate con analisi univariata, in particolare la percentuale BAC e il TDR sono state correlate sia come variabili qualitative che quantitative. Dall'analisi è risultata una correlazione statisticamente significativa tra il grading delle neoplasie, la classificazione di Suzuki e la percentuale BAC e il TDR (tabella

II): le neoplasie ben differenziate ed i noduli non solidi mostrano una percentuale BAC e un TDR significativamente superiori rispetto alle neoplasie meno differenziate ed i noduli solidi.

La maggior parte dei noduli solidi (tipi 5 e 6 di Suzuki) ha un TDR inferiore a 0.5 (29 pazienti su 31) e una % di componente BAC inferiore al 50% (28 su 31).

In tabella III e in figura 25 si evidenzia la significativa correlazione tra la componente ground-glass espresso come TDR e la componente BAC della neoplasia. Il paziente che ha mostrato un valore di TDR uguale a 1, aveva una componente BAC del 90% ed è stato classificato come un tipo 3 di Suzuki (figura 24).

Tabella II. Correlazioni clinico- patologiche significative.

Variabili	TDR < 50	TDR >50	P value	BAC < 50%	BAC >50%	P value
<b>G1</b>	9	5	<b>0,024</b>	8	6	<b>0,036</b>
<b>G2+G3</b>	21	1		20	2	
<b>Suzuki</b>						
<b>Tipo 3</b>		1	<b>0,001</b>		1	<b>0,004</b>
<b>Tipo 4</b>	1	3		1	3	
<b>Tipo 5</b>	10	1		8	3	
<b>Tipo 6</b>	19	1		19	1	

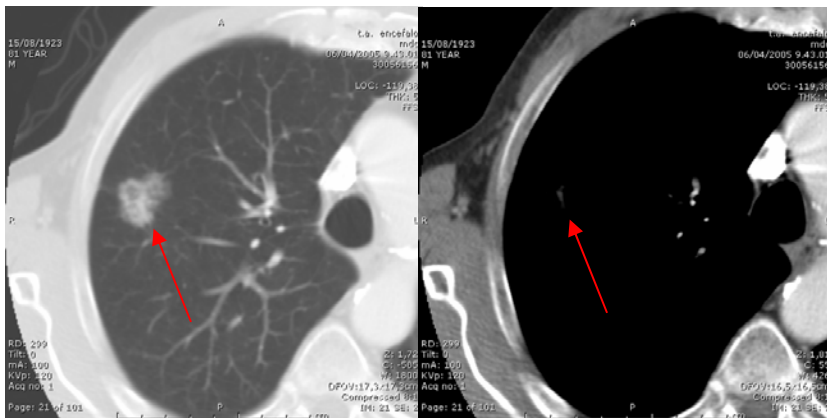


Figura 24. Nodulo con TDR uguale a 1.



Tabella III. Correlazione tra percentuale BAC e TDR

		TDR		p value
		>0,50	<0,50	
% BAC	> 50	4	4	<b>0,014</b>
	< 50	2	26	
Totale		6	30	

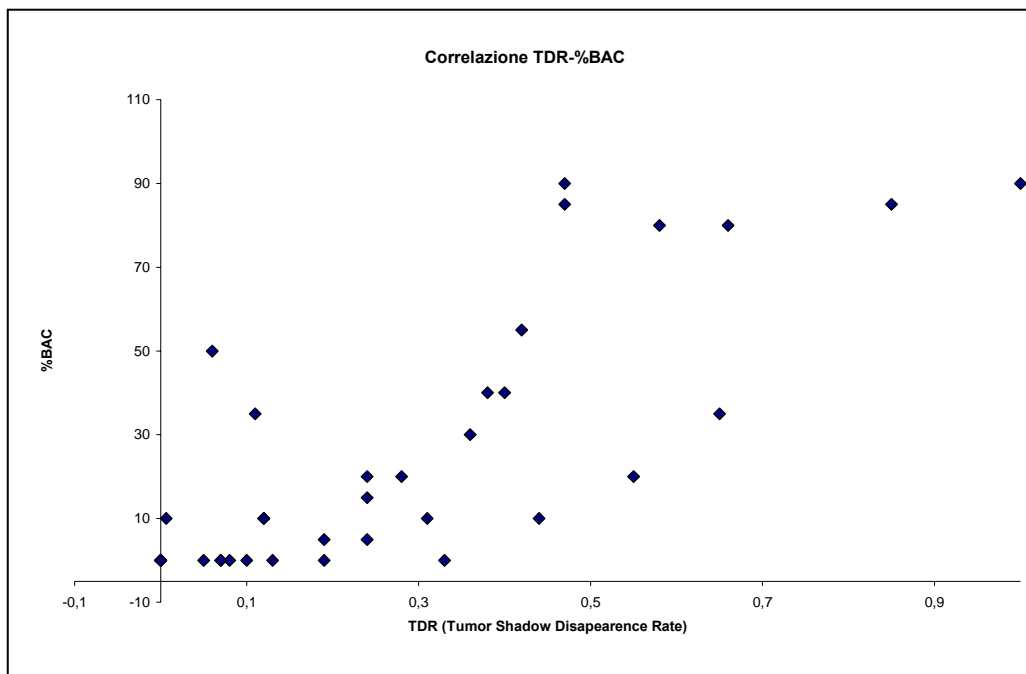
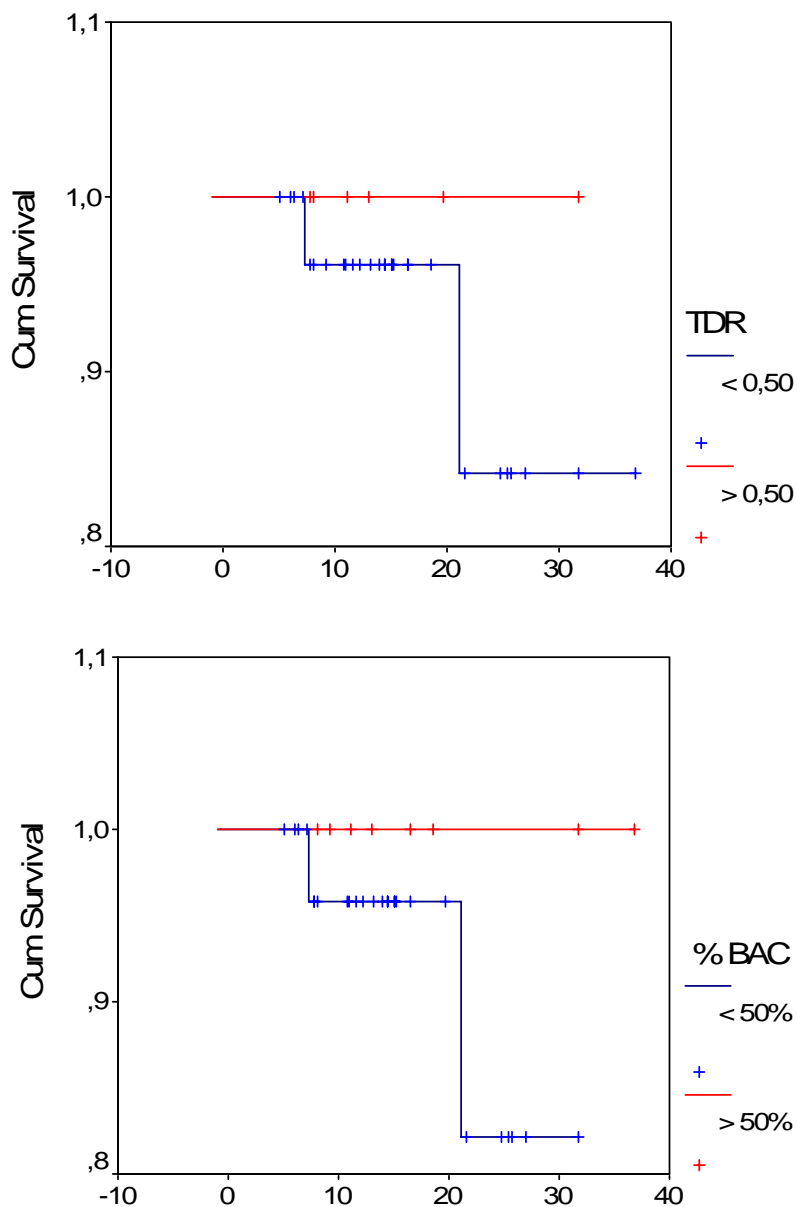


Figura 25: Grafico di correlazione tra TDR e percentuale BAC.

Dall'analisi univariata emerge che i noduli con una maggiore componente GGO (>0,5 TDR) e una maggiore componente BAC (>50%) sono quelli con una prognosi migliore (minor numero di recidive e migliore sopravvivenza a distanza). Il dato non raggiunge però la significatività statistica per l'esiguità del campione.

Nove pazienti su 36 hanno avuto una recidiva (25%): 5 a livello polmonare, due sistemiche e due mediastiniche. Una sola recidiva si è osservata nel gruppo con percentuale BAC > di 50 e TDR 0,5: si è peraltro trattato di un paziente che ha eseguito, per motivi funzionali respiratori, una resezione atipica e che presentava un'infiltrazione microscopica dei margini di sezione (R1). Due sono i pazienti deceduti, entrambi nel gruppo con noduli solidi all'HRCT, TDR < 0,10 e percentuale BAC uguale a zero.

Figura 26. Curve di sopravvivenza in relazione alla % BAC e al valore di TDR



## *Discussione*

L'adenocarcinoma polmonare periferico early stage (SPA) rappresenta solo una piccola percentuale nell'insieme dei cancri del polmone diagnosticati. Tuttavia il suo trattamento è motivo di dibattito. I punti in questione sono diversi: molti studi hanno dimostrato che il BAC puro ha una prognosi estremamente favorevole<sup>24</sup>. All'aumentare della percentuale di componente BAC all'interno di un adenocarcinoma (SPA) la prognosi migliora, diminuendo la probabilità di metastasi linfonodali<sup>30</sup>. Esiste una correlazione tra la percentuale GGO di una lesione e la componente in BAC della stessa: maggiore è la componente GGO di una lesione minore è l'aggressività della stessa e più lenta ne è la crescita<sup>48,55</sup>. E' possibile valutare radiologicamente prima dell'intervento, in modo sufficientemente oggettivo, la componente GGO di una lesione e insieme alla valutazione di altre caratteristiche radiologiche indicative di invasione selezionare i pazienti che potrebbero presentare una lesione "minimal invasiv"<sup>67,70</sup>. La diagnosi al congelatore e la citologia possono, secondo alcuni autori, permettere la diagnosi differenziale intraoperatoria tra AAH, BAC puro e forme miste con una sensibilità maggiore per le dimensioni inferiori al cm.<sup>40-42</sup>

In considerazione di quanto detto in precedenza studi recenti, in particolare da parte di autori giapponesi, hanno dimostrato che lesioni che radiologicamente si presentano come GGO pure o con un'elevata percentuale di GGO e che all'esame intraoperatorio si dimostrano essere SPA con le caratteristiche del tipo A e B di Noguchi, possono essere trattate anche con resezioni limitate (wedge resection senza linfadenectomia) ottenendo sopravvivenze eccellenti a distanza.<sup>33-37</sup>

I limiti di tali studi sono il ridotto numero di pazienti, il fatto che non sono randomizzati e il follow up è breve se consideriamo che si tratta di tumori a lenta crescita nei quali le eventuali recidive dovrebbero essere monitorate fino a 10 anni. Un altro limite è rappresentato dal fatto

che si tratta di studi provenienti prevalentemente dal Giappone non confermati da altrettanti risultati di altri paesi.

Dal punto di vista biologico ci possono essere delle differenze nella biologia del tumore in queste popolazioni. Sono in corso e in parte già pubblicati numerosi studi sui marcatori biologici dell'adenocarcinoma e del carcinoma bronchioloalveolare. Sono ormai presenti diverse evidenze a sostegno di un possibile ruolo oncogenetico di specifiche mutazioni ai geni codificanti per EGFR e K-ras nella sottopopolazione degli adenocarcinomi. La percentuale di mutazione in particolare di geni dell' EGFR sembra differire in termini qualitativi e quantitativo tra casistiche orientali e caucasiche. Il ruolo biologico di questa differenza non è ancora noto.

Infine la prognosi dei BAC valutati dagli autori giapponesi, che si avvicina al 100% di sopravvivenza, è difficile da confrontare con quella degli studi del resto del mondo. Gran parte degli studi che precedevano il 1999 si basavano su una classificazione non più valida comprendendo un gruppo eterogeneo di tumori definiti come BAC. Molti degli studi giapponesi include noduli inferiori uguali a 2 cm, mentre la gran parte delle casistiche chirurgiche comprendono il T1 ( $\leq 3$  cm). Da tutto ciò la difficoltà di confrontare gli studi attualmente in letteratura.

Nella nostra casistica, se pur ridotta come numero di pazienti, abbiamo trovato una correlazione statisticamente significativa tra la percentuale di componente bronchioloalveolare e il Tumor Shadows Disappearance Rate. Tale parametro radiologico risulta quindi significativo nell'indicare la percentuale di GGO di una lesione periferica, e si dimostra anche attendibile nel predire le caratteristiche biologiche del tumore. Può quindi essere utilizzato come criterio per selezionare pazienti da candidare ad intervento resettivo limitato. In particolare, nella nostra casistica, il cut off di 0.5 appare come quello utile. Sia il

TDR che il BAC correlano positivamente con la prognosi, come appare dalle curve di sopravvivenza, così come dimostrato da altri autori.

Questi dati dimostrano che il TDR, ottenuto nel preoperatorio, e la percentuale di componente BAC ottenuta dall'analisi patologica postoperatoria, sono strettamente correlati, ed entrambi si dimostrano avere una correlazione con il grading della neoplasia, e con la sopravvivenza. Quindi entrambi sono associati ad una migliore prognosi.

L'analisi di sopravvivenza, seppur non aggiungendo la significatività statistica, ha evidenziato nella nostra casistica una prognosi migliore per i noduli non solidi con elevata percentuale di bronchioloalveolare (> 50%). Tale risultato, insieme a quelli pubblicati diffusamente negli ultimi anni dagli autori giapponesi sull'utilizzo delle resezioni limitate nei noduli polmonari GGO e BAC puri, ci ha spinto a mettere a punto un protocollo per uno studio prospettico sull'argomento. Tale protocollo è stato recentemente messo a punto in collaborazione con altri centri chirurgici della nostra regione, al fine di validare i risultati già ottenuti dagli autori giapponesi sull'utilizzo delle resezioni atipiche per questi tipi di noduli. Il protocollo prevede di sottoporre a resezione atipica i pazienti che ad una HRCT si presentano con un nodulo GGO (TDR>0.50) di dimensioni  $\leq$  a 2 cm di diametro; viene eseguita una resezione atipica in toracotomia laterale con samplign linfonodale mediastinico quando la diagnosi intraoperatoria al congelatore conferma la diagnosi di BAC e esclude la presenza di metastasi linfonodali. Il pezzo viene incluso in toto per il congelatore quando  $\leq$  a 1 cm o per almeno due sezioni se superiore al cm.

Con questo protocollo prospettico e multicentrico si cerca di raggiungere un numero tale di casi (di una patologia rara di per sé), che possa fornire dati significativi. L'end point primario consiste nella valutazione della overall and disease-free survival per gruppo di studio (Gruppo 1: resezioni atipiche per nmBAC)

Gli end points secondari sono invece quelli della valutazione della overall and disease-free survival per casi usciti dal protocollo (Gruppo 2: lobectomie per) e uno studio di correlazione, simile a quello svolto in questa trattazione in modo retrospettivo. Lo scopo è quello di valutare le correlazioni prognostiche per gruppo dei pazienti con mixed ADK-BAC: correlazione %TDR-%BAC, stratificazione prognostica mediante analisi univariata e multivariata per le seguenti variabili: %TDR, %BAC, EGFR, k-RAS.

Ulteriori studi multicentrici, soprattutto sulla biologia molecolare del tumore sono necessari per meglio definire le caratteristiche di minor invasività di un gruppo di tumori polmonari (small peripheral adenocarcinoma) la cui incidenza è andata progressivamente aumentando nel corso degli ultimi decenni e le cui caratteristiche clinico patologiche sono del tutto peculiari, confrontate con il resto dei NSCLC.

## *Bibliografia*

1. Alberts MW, Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) CHEST 2007; 132:1S–19S
2. Alberg A J and Samet JM. Epidemiology of lung cancer. CHEST 2003; 123:21S–49S
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. Cancer J Clin 2007; 57:43–66
4. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer Statistics, 1994. Cancer J.Clin. 1994;44:7-26.
5. Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The national cancer data base report on lung cancer. Cancer 1996;77:1947-1955
6. Boyle P et al. Measuring progress against cancer in Europe: has the 15% decline targeted for 2000 come about? Ann Oncol 14: 1312-1325
7. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. Cancer 1995; 75(suppl):191–202
8. Taylor R, Cumming R, Woodward A, et al. Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. Aust NZ J Public Health 2001; 25:203–211
9. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst 1999; 91:675–690
10. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950–1995. J Toxicol Environ Health 1997; 50:307–364Hecht
11. SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1194–1210
12. Charloux A, E Quoix, N Wolkove, D Small, G Pauli and H Kreisman The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung Adenocarcinoma International Journal of Epidemiology, Vol 26, 14-23,1997

13. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:675–690
14. Reada WL, Pagea NC, Tierneya RM, Piccirillo JF , Govindana R. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database. *Lung Cancer* 2004; 45:137—142
15. James L Mulshine, Frank Cuttitta, Melvyn S Tockman, Luigi M De Luca Lung cancer evolution to preinvasive management *Clinic chest Med* 2003 23, 37-48
16. Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, et al. Screening for lung cancer: a review of the current literature. *Chest* 2003; 123(suppl):72S–82S
17. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: preliminary findings on annual repeat screening. *Cancer* 2001;92:153 -159
18. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99 -105
19. Peter B. Bach, MD, FCCP; Gerard A. Silvestri, MD, FCCP; Morgan Hanger, BA; and James R. Jett, MD, FCCP Screening for Lung Cancer\* ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) *CHEST* 2007; 132:69S–77S
20. . Henschke1 CI, Mirtcheval FY, McCauley GD and Miettinen S. The ELCAP Group CT Screening for Lung Cancer. Frequency and Significance of Part-Solid and Nonsolid Nodules *AJR* 2002; 178:1053-1057
21. World Health Organization. *Histological Typing of Lung Tumours*. 2nd Edn. Geneva, World Health Organization, 1981
22. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. In Collaboration with Sobin LH and Pathologists from 14 Countries. *World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd Edn. Springer-Verlag, 1999



23. Kerr KM. Morphology and genetic of pre-invasive pulmonary disease. *Current Diagnostic Pathology* 2004;10:259–268
24. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75: 2844–2852
25. Clayton F. The spectrum and significance of bronchioloalveolar carcinomas. *Pathol Annu* 1988; 23:361-94.
26. Shimosato Y, Noguchi M, Matsuno Y. Adenocarcinoma of the lung: its development and malignant progression. *Lung Cancer* 1993; 9:99-108
27. Yokose T, Suzuki K, Nagai K, et al. Favorable and unfavourable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Lung Cancer* 2000;29:179- 88.
28. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000;69:893 - 7.
29. Maeshima AM, Niki T, Maeshima A, et al. Modified scar grade. A prognostic indicator in small peripheral lung adenocarcinoma. *Cancer* 2002;95:2546- 54.
30. Sakuragi T, Sakao Y, Fujita H, et al. Lymph node metastasis, recurrence, and prognosis in small peripheral lung adenocarcinoma. Analysis based on replacement. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:424- 9.
31. Terasaki H, Niki T, Matsuno Y, et al. Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components. Clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol* 2003;27: 937- 51.
32. Sakurai H, Maeshima A, Watanabe S, et al. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung. Histopathological minimal invasion and prognosis.. *Am J Surg Pathol* 2004;28:198- 206.
33. Hoffmann TH, Ransdell HT. Comparison of lobectomy and wedge resection for carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:21 - 217.

34. Date H, Andou A, Shimizu N. The value of limited resection for b clinical Q stage I peripheral non– small cell lung cancer in poor-risk patients: comparison of limited resection and lobectomy by a computed- assisted matched study. *Tumori* 1994;31:422 - 6.
35. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, et al. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non–small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2001;71:956- 60.
36. Fibla Alfara JJ, Gomez Sebastian G, Farina Rios C, et al. Lobectomy versus limited resection to treat non–small cell lung cancer in stage I: a study of 78 cases. *Arch Bronconeumol* 2003;39:217- 20.
37. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, et al. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Cardivasc Surg* 2003;924 -8.
38. Schwartz AM, Henson DE. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: ACCP guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *Chest* 2007; 132; 78-93
39. Yousem SA, Beasley MB. Bronchioloalveolar carcinoma. A review of current concept and evolving issue. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1027-1032
40. Maezawa, K Tsuta Y Shibuki, S Yamazaki A M. Maeshima, S Watanabe Y Matsuno, Cytopathologic Factors Can Predict Invasion in Small-Sized Peripheral Lung Adenocarcinoma with a bronchioloalveolar carcinoma component *Cancer Cytopathol* 2006; 108: 488-93
41. Morishita Y, Fukasawa M, Takeuchi M, et al. Small-sized adenocarcinoma of the lung: Cytologic characteristics and clinical behavior. *Cancer (Cancer Cytopathol)*. 2001;93:124– 131.
42. Suda T, Y Mizoguchi, S Hasegawa, K Negi1, and Yoshinobu Hattori. Frozen-Section Diagnosis of Small Adenocarcinoma of the Lung for Intentional Limited Surgery. *Surg Today* (2006) 36:676–679
43. JK Myunga, G Choea, D Chunga, J Seoa, S Jheonb C Leec,d, J Chunga, A simple inflation method for frozen section diagnosis of minute precancerous lesions of the lung *Lung Cancer* 2007.

44. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology* 2001;220:803 – 9
45. Asamura H, Suzuki K, Watanabe S, et al. A clinicopathological study of resected subcentimeter lung cancers: a favorable prognosis for ground glass opacity lesions. *Ann Thorac Surg* 2003;76: 1016- 22
46. Kim EA, Johkoh T, Lee KS, et al. Quantification of ground – glass opacity on high-resolution CT of small peripheral adenocarcinoma of the lung: pathologic and prognostic implications. *Am J Radiol* 2001;177:1417 - 22.
47. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. Small lung tumors with the size of 1 cm or less in diameter: clinical, radiological, and histopathological characteristics. *Lung Cancer* 2004;44:43- 51.
48. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on highresolution CT scanning. *Lung Cancer* 2001;33:17 – 25.
49. Kondo T, Yamada K, Noda K, et al. Radiologic-prognostic correlation in patients with small pulmonary adenocarcinomas. *Lung Cancer* 2002;36:49- 57.
50. Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, et al. Proportion of ground-glass opacity on high resolution computed tomography in clinical T1N0M0 adenocarcinoma of the lung is predictor of lymph node metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:278- 84.
51. Matsuguma H, Nakahara R, Anraku M, et al. Objective definition and measurement method of ground-glass opacity for planning limited resection in patients with clinical stage IA adenocarcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:1102- 6.
52. Ohde Y, Nagai K, Yoshida J, et al. The proportion of consolidation to ground-glass opacity on high resolution CT is a good predictor for distinguishing the population of non- invasive peripheral adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2003;42:303 – 10
53. Sakao Y, Nakazono T, Sakuragi T, et al. Predictive factors for survival in surgically resected clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1157- 62.

54. Sakuragi T, Sakao Y, Fujita H, et al. Lymph node metastasis, recurrence, and prognosis in small peripheral lung adenocarcinoma. Analysis based on replacement. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:424- 9.
55. Sakurai H, Maeshima A, Watanabe S, et al. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung. Histopathological minimal invasion and prognosis.. *Am J Surg Pathol* 2004;28:198-206.
56. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000;69:893 - 7.
57. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, et al. Early peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin – section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1635- 9.
58. Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. Prognostic significance of high - resolution CT findings in small peripheral adenocarcinoma of the lung: a retrospective study on 64 patients. *Lung Cancer* 2002;36:289- 95
59. Tsubamoto M, Kuriyama K, Kido S, et al. Detection of lung cancer on chest radiographs: analysis on the basis of size and extent of ground-glass opacity at thin - section CT. *Radiology* 2002;224: 139- 44.
60. Gaeta M, Barone M, Caruso R, et al. CT-pathologic correlation in nodular bronchioloalveolar carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18:229- 32.
61. Mirtcheva RM, Vazquez M, Yankelevitz DF, et al. Bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma with bronchioloalveolar features presenting as ground-glass opacities on CT. *Clin Imaging* 2002; 26:95- 100.
62. Toshida J, Nagai K, Yakose T. Primary peripheral lung carcinoma smaller than 1 cm in diameter. *Chest* 1998; 114:710-2
63. Travis WD, Garg K, Franklin WA et al. Evolving concept in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and BAC. *J Clin Oncol* 2005; 23:3279-87

64. Suzuki K, Kusumoto M, Watanabe S, Tsuchiya R, Asamura H. Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic pathologic correlation and its prognostic impact. *Ann Thoracic Surg* 2006;81:413-20
65. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:763–768
66. Nomori H, Ohtsuka T, Naruke T, et al. Differentiating between atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar carcinoma using the computed tomography number histogram. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:867–871
67. K Ikeda, K Awai, Mori, K Kawanaka, Y Yamashita, and Nomori. Differential Diagnosis of Ground-Glass Opacity Nodules: CT Number Analysis by Three-Dimensional Computerized Quantification *CHEST* 2007; 132:984–990
68. Sumikawa H et al. Pulmonary adenocarcinomas with ground-glass attenuation on thin-section CT: Quantification by three-dimensional image analyzing method . *European Journal of Radiology* 65 (2008) 104–111
69. Nakata M, et al. Objective radiologic analysis of ground-glass opacity aimed at curative limited resection for small peripheral non–small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1226-1231
70. Takamochi K, et al. Pathologic N0 status in pulmonary adenocarcinoma, is predictalble by combining CEA level and computed tomography findings. *J Thorac Cerdiovasc Surg* 2001; 122:325-330
71. Okada M et al. Correlation between computed tomography findings, BAC component and biologic behaviour of small sized adenocarcinoma. *J Thorac Crdaiovasc Surg* 2004;127:857
72. Ginsberg RJ, Rubestein LV, for the Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy vs. limited resection for T1N0 non–small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615- 23.

73. Scott W, John Howington, MD, Steven Feigenberg, Benjamin Movsas, and Katherine Pisters. Cancer Stage I and Stage II Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 2007;132:234-242
74. Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, et al. Early results of a prospective study of limited resection for bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 2001;71:971–974.
75. Watanabe S, Watanabe T, Arai K, et al. Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on computed tomography. Ann Thorac Surg 2002;73:1071–1075.
76. Yamada S, Kohno T. Video-assisted thoracic surgery for pure ground-glass opacities 2 cm or less in diameter. Ann Thorac Surg 2004;77:1911–1915.
77. Nakamura H, Saji H, Ogata A, et al. Lung cancer patients showing pure ground-glass opacity on computed tomography are good candidates for wedge resection. Lung Cancer 2004;44:61–68
78. Yoshida J, Nagai K, Yokose T, et al. Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:991–996.
79. Yoshida J. Management of peripheral small ground glass opacity. Thorac Surg Clin 2007; 17: 191-201
80. Suzuki K, Koike T, Shibata M, et al. Evaluation of radiologic diagnosis in peripheral clinical IA lung cancers—a prospective study for radiological diagnosis of peripheral early lung cancer (JCOG 0201). J Clin Oncol 2006;24:7220.
81. Raz D, He B, Rosell R, Jablons DM. Current Concepts in Bronchioloalveolar Carcinoma Biology. Clin Cancer Res 2006; 3968