

CT NÁLEZY U ADENOKARCINOMU PLIC S LEPIDICKÝM RŮSTEM

CT FINDINGS IN LUNG ADENOCARCINOMA WITH LEPIDIC GROWTH

obrazová esej

Hynek Mírka^{1,2}
Jiří Ferda¹
Vladimír Pavel¹
Gabriela Krákorová³
Josef Vodička⁴
Jarmil Šafránek⁴
Petr Mukenšnabl⁵

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Biomedicínské centrum lékařské fakulty UK, Plzeň

³Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN, Plzeň

⁴Chirurgická klinika LF UK a FN, Plzeň

⁵Šiklův ústav patologie LF UK a FN, Plzeň

Přijato: 15. 12. 2018.

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Hynek Mírka, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: mirka@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň, projektem Univerzity Karlovy v Praze Progress Q39 a projektem CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Hlavní stanovisko práce

Adenokarcinom s lepidickým růstem má v případě včasné diagnózy velmi dobrou prognózu.

SOUHRN

Mírka H, Ferda J, Pavel V, Krákorová G, Vodička J, Šafránek J, Mukenšnabl P. CT nálezy u adenokarcinomu plic s lepidickým růstem

Adenokarcinom s lepidickým růstem je varianta plicního adenokarcinomu, která má, pokud je včas zachycená, velmi dobrou prognózou. U neinvazivních a minimálně invazivních variant, které mají v případě radikální léčby až 100% pětileté přežití, nacházíme obvykle obraz uzlu s denzitami mléčného skla. V pokročilejších stadiích jsou obrazy variabilnější a mohou být snadněji zaměněné za nenádorové onemocnění. Obrazová esej přináší přehled nálezů, se kterými se můžeme u adenokarcinomů s lepidickým růstem setkat při CT vyšetření. Na závěr je krátce zmíněna problematika diagnostiky pomocí pozitronové emisní tomografie.

Klíčová slova: plicce, adenokarcinom s lepidickým růstem, výpočetní tomografie, pozitronová emisní tomografie.

Major statement

Adenocarcinoma with lepidic growth is a very good prognosis if early diagnosed.

SUMMARY

Mírka H, Ferda J, Pavel V, Krákorová G, Vodička J, Šafránek J, Mukenšnabl P. CT findings in lung adenocarcinoma with lepidic growth

Adenocarcinoma with lepidic growth is a variant of lung adenocarcinoma, which, if early detected, is a very good prognosis. In non-invasive and minimally invasive variants that have a 100% 5-year survival in the case of radical treatment, we often find a nodule with ground glass opacity. In more advanced stages, images are more variable and they may be confused with non-tumorous diseases. The pictorial essay gives an overview of CT findings in adenocarcinomas with lepidic growth. There is also briefly mentioned issue of diagnostics using positron emission tomography.

Key words: lung, adenocarcinoma with lepidic growth, computed tomography, positron emission tomography.

ÚVOD

Karcinom plic je celosvětově nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. Až 85 % nádorů představují nemalobuněčné karcinomy a přibližně polovinu z nich tvoří adenokar-

cinomy. Nové poznatky o biologii, klinice a radiologických obrazech adenokarcinomu změnily přístup k jeho diagnostice a léčbě, což vyústilo v novou klasifikaci z roku 2011, která

Tab. 1. Zjednodušená klasifikace adenokarcinomu plic (1, 2)

Table 1. Simplified lung adenocarcinoma of lung adenocarcinoma (1, 2)

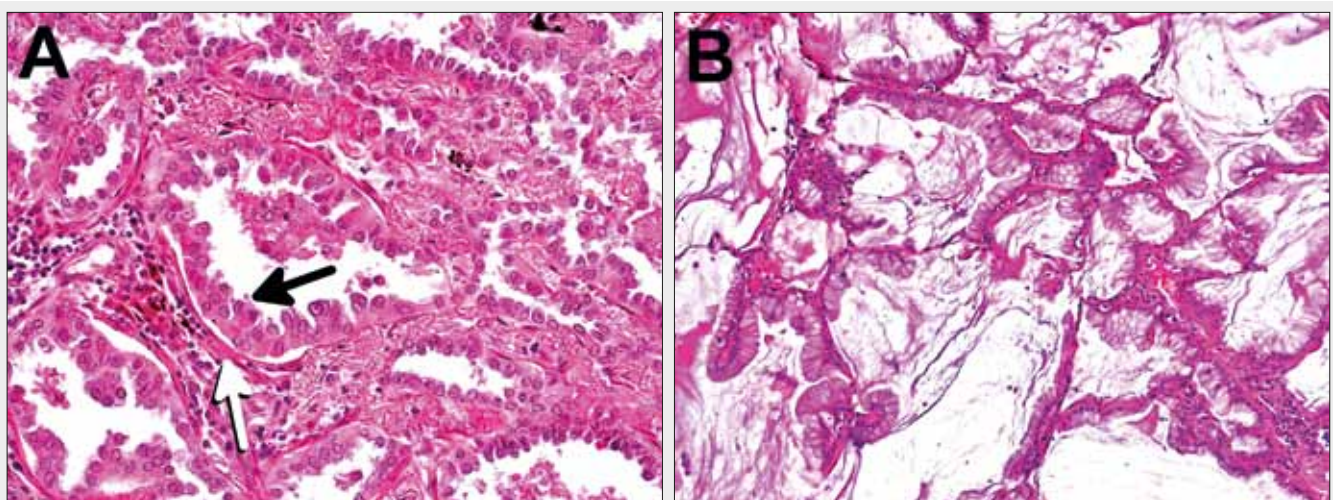
Invazivita	Název léze	Histologická charakteristika
preinvazivní	atypická adenomatózní hyperplazie	proliferace atypických kuboidních buněk podél stěny alveolů bez invaze do stromatu
	adenokarcinom <i>in situ</i>	adenokarcinom velikosti do 3 cm s lepidickým růstem, mucinózní i nemucinózní
minimálně invazivní	minimálně invazivní adenokarcinom	tumor velikosti do 3 cm s čistě nebo predominantně lepidickým růstem se stromální invazí velikosti do 5 mm, mucinózní i nemucinózní
invazivní	invazivní nemucinózní adenokarcinom s predominantním lepidickým růstem	adenokarcinom s dominující lepidickou složkou, bez produkce mucinu
	invazivní mucinózní adenokarcinom s lepidickým růstem	adenokarcinom s dominující lepidickou složkou a produkcí mucinu
	ostatní typy adenokarcinomu – acinární, papilární, mikropapilární, predominantně solidní, koloidní, fetální, enterický	mohou se u nich vyskytovat projevy lepidického růstu, nejsou ale dominantní

byla posléze, v roce 2015, začleněna do poslední revize klasifikace nádorů plic WHO (1, 2). Mimo jiné zde byly odstraněny nejasnosti týkající se variant adenokarcinomu původně nazývaných jako bronchioloalveolární karcinom. I když byl tento termín původně vyhrazený pouze pro neinvazivní léze, používal se v praxi pro více variant nádoru od neinvazivních forem s velmi dobrou prognózou až po prognosticky méně příznivé smíšené invazivní typy. Z tohoto důvodu byl z klasifikace vyřazen a nahrazen pěti novými kategoriemi – atypická adenomatózní hyperplazie, adenokarcinom *in situ*, minimálně invazivní adenokarcinom, nemucinózní adenokarcinom s predominantně lepidickým růstem a mucinózní adenokarcinom s predominantně lepidickým růstem (tab. 1) (3, 4). Pro všechny tyto varianty nádoru je společný dominantní výskyt lepidického růstu nádorové tkáně. Termín lepidický poprvé použil na začátku 20. století John George Adami, profesor patologie z McGillovy univerzity v Montrealu (5). Jedná se o neologismus odvozený z řeckých termínů *lepis* a *lepidos*, které

lze přeložit jako kůra, kůže nebo membrána. To vystihuje charakter růstu nádorových buněk, které plošně proliferují podél intaktní stěny alveolů (obr. 1) (6). U preinvazivních variant nedochází k žádné invazi do stromatu, cév a pleury. U dalších forem je již invaze v menší či větší míře přítomná (tab. 1).

Adenokarcinomy s lepidickým růstem se častěji nacházejí u nekuřáků, žen a v asijské populaci. Mají sklon k multilokularitě, ale menší tendenci k diseminaci do lymfatických uzlin a dalších orgánů. Klinické projevy jsou stejné jako u jiných typů karcinomů plic. Jediným zvláštním, ovšem vzácným příznakem vyskytujícím se nádorů s tvorbou mucinu, je vykašlávání nadměrně se tvořícího mukoidního sputa (7).

Neinvazivní a minimálně invazivní varianty (atypická adenomatózní hyperplazie, adenokarcinom *in situ* a minimálně invazivní adenokarcinom) rostou velmi pomalu a mají velmi dobrou prognózu. Podle některých studií je lze ve vhodných případech úspěšně léčit parciální resekci místo lobektomie (8). Pokud jsou tyto nádory radikálně odstraněny, mají až

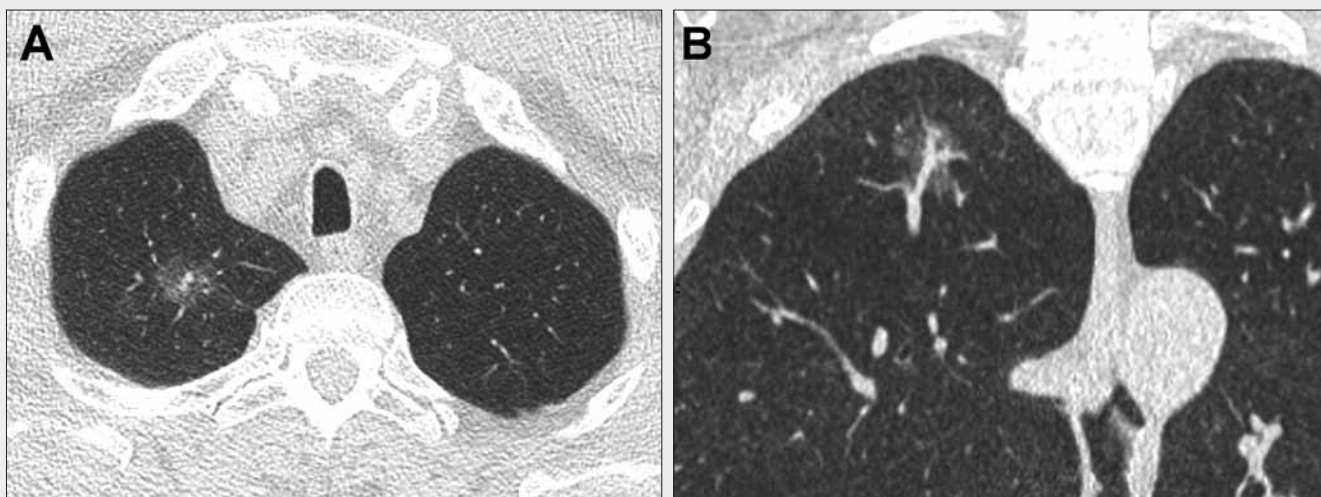


▲ Obr. 1A

▲ Obr. 1B

Obr. 1. **Histologické preparáty, barvení hematoxylinem a eozinem.** A – adenokarcinom s lepidickým růstem, nemucinózní varianta. Vrstva buněk adenokarcinomu (černá šipka) se šíří podél neporušené stěny alveolu (bílá šipka); B – adenokarcinom s lepidickým růstem, mucinózní varianta. Kromě znaků popsaných na obrázku A jsou ve tkáni patrná depozita mucinu (světlé oblasti uvnitř alveolů).

Fig. 1. **Histological sections, hematoxylin and eosin staining.** A – adenocarcinoma with lepidic growth, non-mucinous variant. The layer of adenocarcinoma cells (black arrow) spreads along the intact wall of the alveolus (white arrow); B – adenocarcinoma with lepidic growth, mucinous variant. In addition to the features described in Figure A, the mucin deposits are visible in the tissue (bright areas within the alveoli).



▲ Obr. 2A

▲ Obr. 2B

Obr. 2. **Adenokarcinom in situ.** Muž, 71 let, nekuřák, po levostranné hemikolektomii pro adenokarcinom a po levostranné nefrektomii pro tubulocystický karcinom. Při dispenzárním CT vyšetření byl v pravém horním laloku zjištěn uzel o denzitě mléčného skla bez solidní komponenty. A – axiální rovina (dojem solidní složky v centru je daný jen cévou); B – koronální rovina (zde je céva jasně patrná). Nález byl stabilní po dobu 2 let. Poté bylo přistoupeno k resekci.

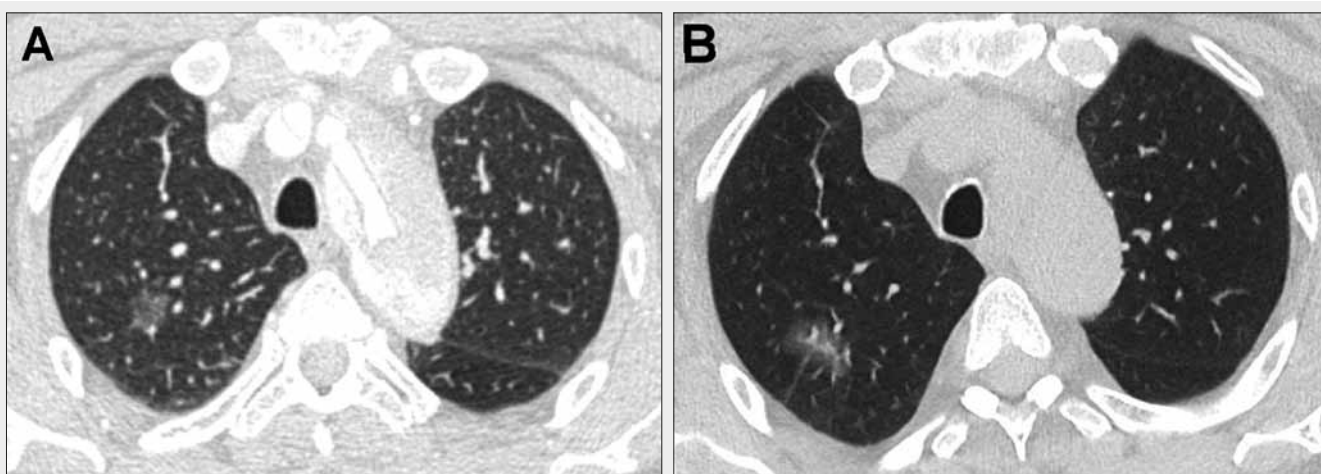
Fig. 2. **Adenocarcinoma in situ.** 71-year-old man, non-smoker, after left-side hemicolectomy for adenocarcinoma, and left-side nephrectomy for tubulocystic carcinoma. In the dispensary CT examination, a ground glass node without solid component was detected in the right upper lobe. A – axial plane; B – coronal plane. The finding was stable for 2 years. Then resection was performed.

stoprocentní pětileté přežití. Při CT vyšetření mají obvykle podobu uzlu o denzitě mléčného skla s absentující nebo jen minimální solidní komponentou. U invazivních variant, které mají horší prognózu, solidní složky přibývá, mohou rovněž vytvářet konsolidace připomínající pneumonii nebo multifokální či difuzní postižení podobné intersticiálním plicním procesům (9, 10). Vzhledem k tomu, že biotické vzorky nemusejí zachytit invazivní část nádoru a neumožňují posoudit její rozsah, je možné stanovit definitivní histologickou dia-

gnózu u neinvazivních a minimálně invazivních variant pouze z resekátu.

PLICNÍ UZEL

Přibližně 40 % adenokarcinomů s lepidickým růstem se projevuje jako uzel v periférii horních laloků plic. Jedná se obvykle o náhodný nález. Většina z těchto uzlů je subsolidní. To



▲ Obr. 3A

▲ Obr. 3B

Obr. 3. **Minimálně invazivní adenokarcinom.** Muž, 64 let, nekuřák, sledovaný po Bentalově operaci po disekci hrudní aorty. Při jedné z kontrol byl v pravém horním laloku zjištěn uzel o denzitách mléčného skla s cípátými okraji (A). Po 3 letech se uzel zvětšil a v centru se objevil náznak solidní složky a v periférii tenký výběžek k pleuře. Zdvojnásobení čas byl 703 dny (B). Nález byl indikován k resekci. Histologické vyšetření resekátu potvrdilo minimálně invazivní adenokarcinom s lepidickým růstem s drobnou oblastí s invazivním růstem menším než 5 mm.

Fig. 3. **Minimally invasive adenocarcinoma.** A 64-year-old man, a non-smoker, following Bental's surgery after a thoracic aortic dissection. In one of the follow-up examinations, a ground glass node was found in the right upper lobe (A). After 3 years, the node grew larger, small solid component appeared in the center and thin spicula was formed in the periphery. The doubling time was 703 days (B). The patient was indicated for resection. Histological examination of the resect confirmed minimally invasive adenocarcinoma with lepidic growth with a small area with an invasive growth smaller than 5 mm.



▲ Obr. 4



▲ Obr. 5

Obr. 4. **Nemucinózní adenokarcinom s predominantně lepidickým růstem.** Muž, 64 let, bývalý kuřák s chronickou obstrukční bronchopulmonální nemocí. Subsolidní uzel v pravém horním laloku vytvářející obraz volského oka. V centru je drobná pseudokavita.

Fig. 4. **Non-mucinous adenocarcinoma with predominantly lepidic growth.** 64-year-old man, former smoker with chronic obstructive bronchopulmonary disease. Subsolid nodule in right upper lobe with fried egg pattern. There is a small pseudo-cavitation in the center.

Obr. 5. **Nemucinózní adenokarcinom s predominantně lepidickým růstem.** Žena, 68 let, nekuřačka. Náhodný nález subsolidního nádoru v levém dolním laloku s bronchiolektáziemi při CT angiografii koronárních tepen.

Fig. 5. **Non-mucinous adenocarcinoma with predominantly lepidic growth.** 68-year-old woman, non-smoker. Incidental finding of subsolid tumor in left lower lobe with bronchiolectases in coronary artery CT angiography.

znamená, že jsou tvořené buď úplně, nebo z části denzitami mléčného skla. Denzity mléčného skla korelují s neinvazivní, lepidickou, složkou nádoru (obr. 2, 3, 4). Rozsah solidní komponenty, spolu s celkovou velikostí uzlu jsou prognostickými faktory určujícími pravděpodobnost invazivního chování nádoru (11, 12). Obraz částečně solidního uzlu se přirovnává k volskému oku (fried egg sign), kde solidní centrum připomíná žloutek a laločnatý, relativně ohraničený,

lem o denzitách mléčného skla bílek (obr. 4). Dalšími častěji popisovanými obrazy jsou tenké výběžky v okrajích dosahující na pleuru a pseudokavita odpovídající drobným průduškám se zachovalou vzduchovou náplní v lumen. Nejedná se o skutečný rozpad tkáně, ke které tyto nádory nemají vekou tendenci (obr. 4, 5) (7).

Uzly s denzitami mléčného skla mohou být rovněž projevem zánětlivých změn. V tomto případě dochází většinou



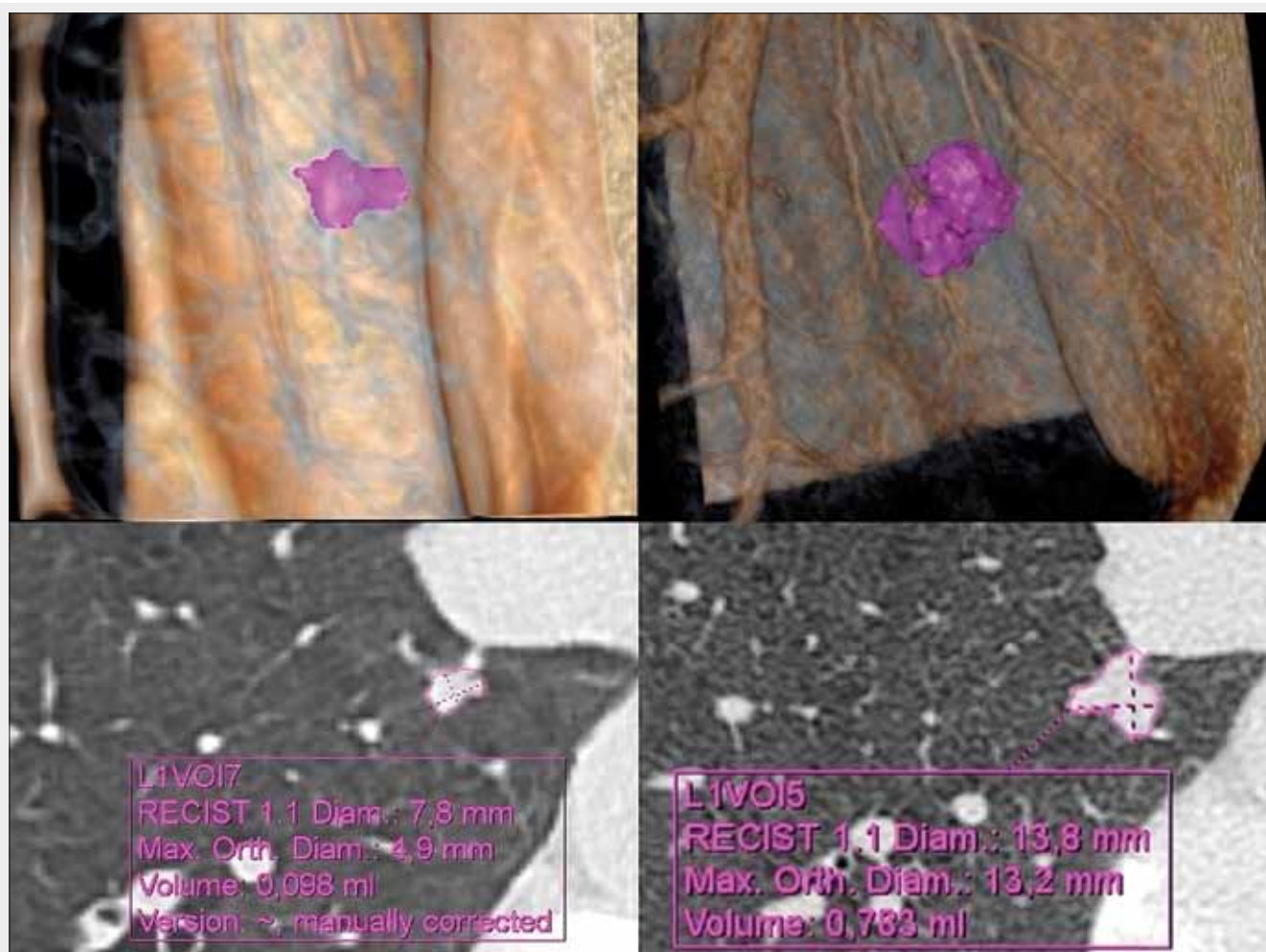
▲ Obr. 6A



▲ Obr. 6B

Obr. 6. **Zánětlivá léze.** Žena, 79 let, dispenzarizovaná po léčbě karcinomu prsu. V pravém horním laloku byl zjištěn uzel o vzhledu volského oka (A). Na kontrole za 3 měsíce je vidět téměř kompletní regrese nálezu (B).

Fig. 6. **Inflammatory lesion.** A 79-year-old woman dispensed after breast cancer treatment. In the right upper lobe, the node with fried egg appearance was found (A). Follow-up CT after 3 months shows almost complete regression of the finding (B).



▲ Obr. 7

Obr. 7. **Nemucinózní adenokarcinom s predominantně lepidickým růstem.** Drobný náhodně zjištěný solidní uzel u 65leté ženy, automatická volumetrická analýza. A – vstupní vyšetření; B – kontrola s odstupem 2,5 roku, zdvojnásobení času 320 dní

Fig. 7. **Non-mucinous adenocarcinoma with predominantly lepidic growth.** Small incidentally detected solid node in a 65-year-old woman, automatic volumetric analysis. A – baseline examination; B – follow-up examination after a period of 2.5 years, doubling time 320 days

do 3 měsíců k jejich výraznému zmenšení nebo úplnému vymizení (obr. 6). Nádorové uzly jsou buď stabilní, nebo progresují. Růst neinvazivních nebo minimálně invazivních nádorů bývá často velmi pomalý a jejich zdvojnásobení může přesáhnout hranici 400 dnů, typickou pro malignitu (obr. 7). Z tohoto důvodu se u subsolidních uzlů doporučuje, na rozdíl od solidních uzlů, sledování po dobu 5 let (13, 14). Za progresi nálezů se považuje také zvětšení podílu solidní složky při stejné celkové velikosti.

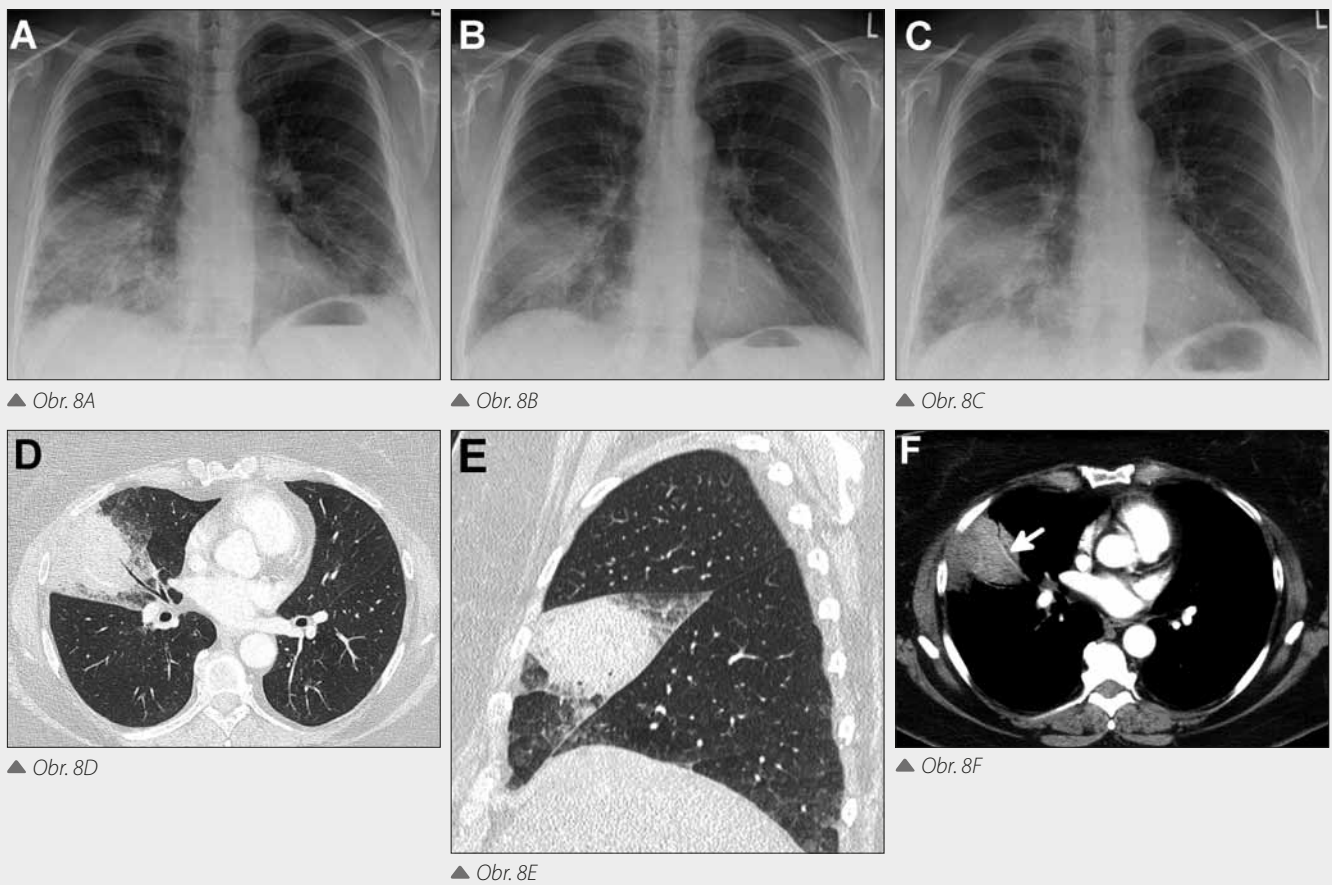
KONSOLIDACE

Konsolidace plicní tkáně je charakteristická především pro invazivní mucinózní nádory. Vyskytuje se až ve třetině případů. V konsolidacích často vidíme negativní bronchogramy (vzdušné průdušky) a angiogramy (cévy naplněné kontrastní látkou). Při okrajích lézí se také nacházejí denzity mléčného skla a peribronchiální uzlíky (obr. 8, 9). Všechny uvedené příznaky vidíme také u konsolidací plicního parenchymu

z jiných příčin, zejména u pneumonie, která je nejčastějším diferenciálně diagnostickým problémem. Možnost adenokarcinomu je třeba zvážit vždy, když po antimikrobiální léčbě nedochází k ústupu nálezů původně podezřelého z pneumonie (7, 15).

MULTIFOKÁLNÍ A DIFUZNÍ POSTIŽENÍ

Tento typ obrazů je projevem multifokality nádoru nebo jeho šíření průduškami, cévami, případně lymfatickými cestami. Postižené jsou častěji, na rozdíl od varianty s uzly, periferní oblasti dolních laloků. Při CT vyšetření se nacházejí denzity mléčného skla, konsolidace nebo rozsevy uzlů (obr. 9). Ve většině případů se tyto nálezy kombinují a jednotlivé typy obrazů mohou být v různých oblastech plic odlišné. Denzity mléčného skla mohou být rozsáhlé nebo vícečetné a vytvářet obraz mozaiky. Objevují se rovněž septální linie nebo cysty (obr. 10) (16). Uzly se nacházejí nejčastěji v centrilobulární a náhodné distribuci. Diferenciální diagnóza zahrnuje celou



Obr. 8. Nemucinózní adenokarcinom s predominantně lepidickým růstem. Žena, 56 let, přijatá k hospitalizaci pro podezření na zánětlivé onemocnění. V laboratorních nálezech byly zvýšené parametry zánětu, RTG vyšetření prokázalo rozsáhlou konsolidaci v pravé plicí (A). Na kontrole za 1 měsíc je patrný jen mírný ústup nálezu. Laboratoř však byla již bez zvýšených parametrů zánětu (B). Na RTG za další měsíc je vidět opětovné zvětšení nálezu (C). CT v axiální (D) a sagitální rovině (E) prokazuje konsolidaci středního laloku s negativními bronchogramy a denzitami mléčného skla v periferii. Na řezu v měkkotkáňovém okně (F) je vidět příznak angiogramu (šipka).

Fig. 8. Non-mucinous adenocarcinoma with predominantly lepidic growth. A 56-year-old woman admitted to hospital for suspicion of pneumonia. Increased inflammatory parameters were in the laboratory. Chest X-ray showed extensive consolidation in the right lung (A). At 1-month follow-up radiograph revealed only slight regression of the finding. The laboratory was no longer inflammatory (B). Radiograph after next month found a re-magnification of the consolidation (C). CT in the axial (D) and sagittal plane (E) reveals middle lobe consolidation with air-bronchograms and ground glass opacities in the periphery. An angiogram sign (arrow) can be seen on the image in the soft tissue window (F).

řadu benigních lézí vyznačujících se výše uvedenými obrazy, jako jsou různá infekční onemocnění, intersticiální procesy, ale i jiné typy nádorů (7).

POZITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE (PET)

Většina maligních nádorů plic vykazuje při PET vysokou akumulaci ^{18}F fluorodeoxyglukózy (FDG). To nemusí platit u ne-





▲ Obr. 9D

▲ Obr. 9E

Obr. 9. Mucinózní adenokarcinom s predominantně lepidickým růstem. Muž, 61 let, kuřák s anamnézou práce v uranových dolech, vyšetřovaný pro podezření na pneumonii. Na RTG je vidět rozsáhlá konsolidace v pravém dolním plicním poli (A). První CT ukazuje konsolidaci s negativními bronchogramy a angiogramy. V její těsné blízkosti v dolním laloku je průduška se zesílenou stěnou a centrilobulárními uzly (B). Ve středním laloku jsou centrilobulární uzly kombinované se zesílením interlobulárních sept (C). Na RTG po 2 letech, během nichž proběhla opakovaně chemoterapie, nález progredoval do difuzního postižení. Je vidět progresse konsolidace vpravo a rozsev nodulů vlevo (D). Obdobný nález je vidět na CT ze stejné doby, rozsev uzlů má tendenci k peribronchiální distribuci (E).

Fig. 9. Mucinous adenocarcinoma with predominantly lepidic growth. 61-year-old man, a smoker with a history of work in uranium mines, investigated for suspicion of pneumonia. There is a large consolidation in the right lung base on the X-ray (A). CT shows consolidation with negative bronchograms and angiograms. In close proximity there is a bronchus with thickened wall and centrilobular nodules (B). In the middle lobe, the centrilobular nodules are combined with interlobar septal thickening (C). At chest radiograph after 2 years, it is apparent that the finding progressed into diffuse form. It shows the progress of the consolidation on the right and dissemination of nodules on the left (D). A similar finding on CT from the same time, nodules tend to peribronchial distribution (E).

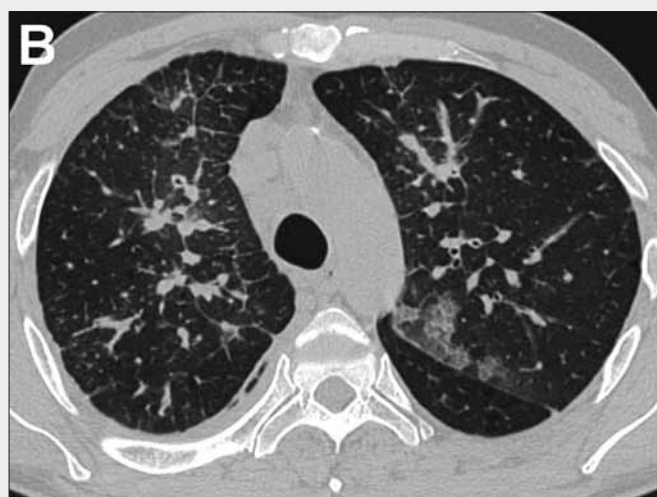
invazivních a minimálně invazivních karcinomů s lepidickým růstem a nádorů s vysokou produkcí mucinu. V některých případech tak není možné pouze na základě PET nálezu odlišit adenokarcinom od léze benigního charakteru a je třeba vzít v úvahu CT obraz (obr. 11). Nález vysoké akumulace FDG obvykle koreluje s přítomností invazivně rostoucí nádorové tkáně (obr. 12). Zánětlivé konsolidace mohou, stejně jako nádory FDG, zvýšeně akumulovat a být naopak zdrojem falešné positivity (15, 17).

ZÁVĚR

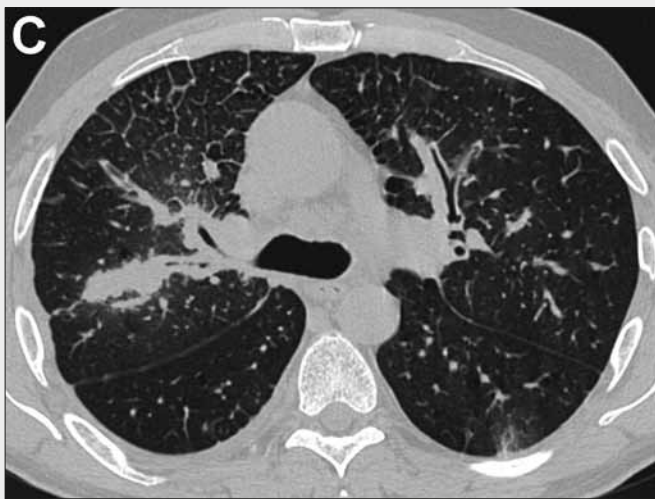
Adenokarcinom s lepidickým růstem má široké spektrum nálezů při CT vyšetření od solidních a subsolidních uzlů, přes konsolidace až po difuzní změny. V některých případech mohou být velmi podobné benigním lézím. Vzhledem k velmi dobré prognóze je především velmi důležité včasné rozpoznání neinvazivních a minimálně invazivních variant, které mají relativně charakteristické projevy. Základní diagnostickou metodou je CT. Pro diferenciální diagnózu a staging onemocnění lze použít i PET. Je třeba si ale uvědomit, že se u tohoto onemocnění mohou ve větší míře vyskytovat falešně negativní, ale i falešně pozitivní nálezy.



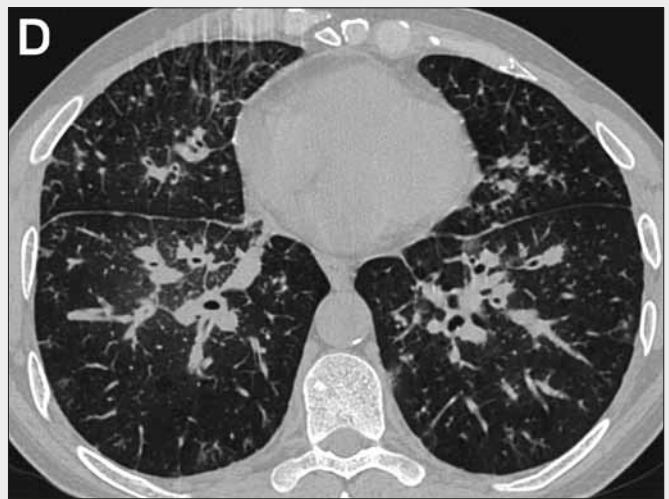
▲ Obr. 10A



▲ Obr. 10B



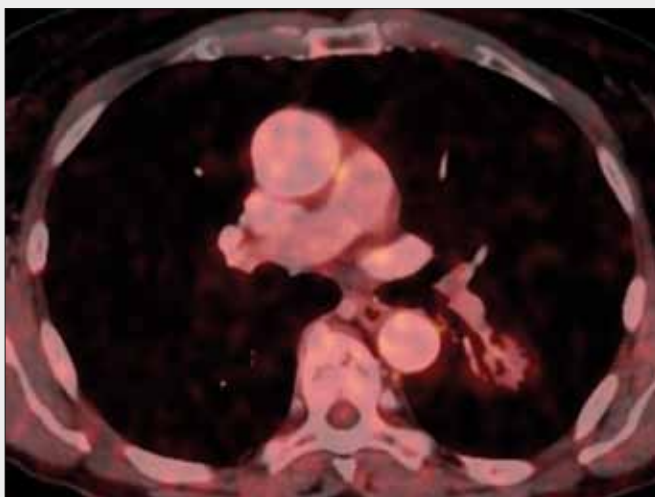
▲ Obr. 10C



▲ Obr. 10D

Obr. 10. **Difuzní nemucinózní adenokarcinom s predominantně lepidickým růstem.** Muž, 42 let, bývalý kuřák se zhoršující se dušností po respiračním infektu. RTG nález budil podezření na intersticiální plicní proces (A). Na axiálních CT obrazech v různých úrovních je vidět v obou plicích nepravidelné zesílení stěny a okluze průdušek, oblasti s denzitami mléčného skla a zesílení interlobulárních sept (B–D).

Fig. 10. **Diffuse non-mucinous adenocarcinoma with predominantly lepidic growth.** 42-year-old man, a former smoker, with worsening dyspnea after respiratory infection. The finding on chest radiograph is suspected from an interstitial pulmonary process (A). On axial CT images at different levels, there is irregular bronchial wall thickening, ground glass opacity areas, and interlobular septal thickening (B–D).



▲ Obr. 11

Obr. 11. **Nemucinózní adenokarcinom s lepidickým růstem.** Stejná pacientka jako na obrázku 5, nádor vykazuje pouze minimální zvýšení akumulace FDG.

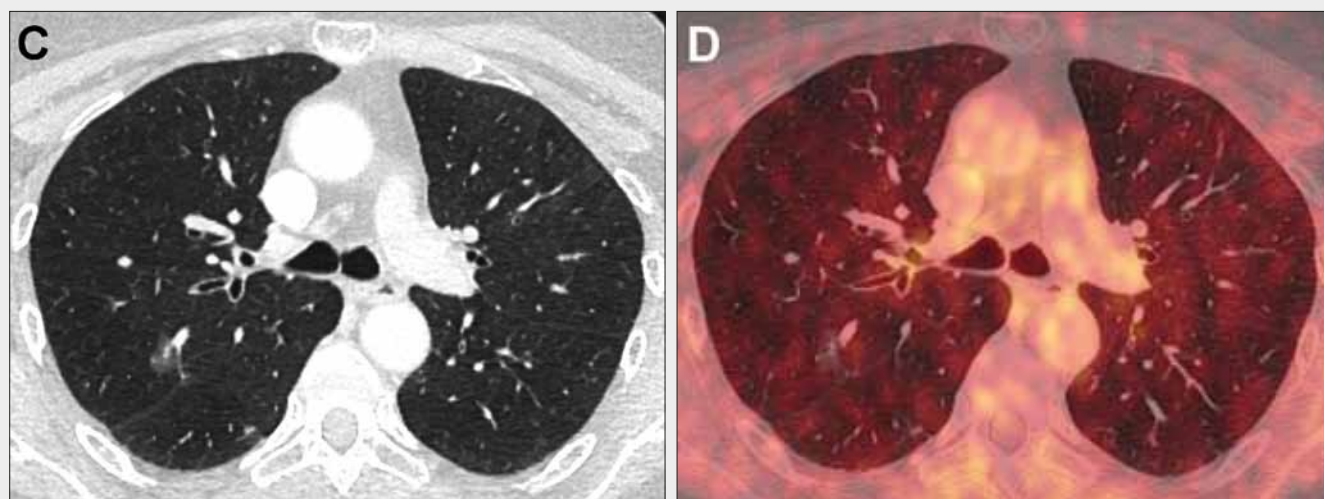
Fig. 11. **Non-mucinous adenocarcinoma with predominantly lepidic growth.** The same patient as on Figure 5. Only a minimal increase in FDG accumulation on PET scan.



▲ Obr. 12A



▲ Obr. 12B



▲ Obr. 12C

▲ Obr. 12D

Obr. 12. **Dvě nádorové léze v pravém horním laloku.** Kraniálněji uložené ložisko vzhledu volského oka v CT obraze (A) a zvýšenou akumulací FDG v PET obraze (maximální SUV 3,9) (B) je nemucinózní adenokarcinom s predominantně lepidickým růstem. Druhá, kaudálněji uložená léze o denzitě mléčného skla (C), bez zvýšené akumulace FDG (maximální SUV 1,2) (D), je atypická adenomatózní hyperplazie.

Fig. 12. **Two tumorous lesions in the right upper lobe.** The cranially located lesion with fried eye appearance in CT image (A) with increased FDG accumulation in the PET image (maximum SUV 3.9) (B) is non-mucinous adenocarcinoma with a predominantly lepidic growth. The second, caudally located lesion (C) without increased accumulation of fluorodeoxyglucose (maximum SUV 1.2) (D) is atypical adenomatous hyperplasia.

LITERATURA

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244–285.
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243–1260.
3. Austin JHM, Kavita G, Aberle D, et al. Radiologic Implications of the 2011 Classification of Adenocarcinoma of the Lung. *Radiology* 2013; 266: 62–71.
4. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, et al. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival? A Clinicopathologic Study Based on the New International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Lung Adenocarcinoma Classification. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1496–1504.
5. Adami JG. On the classification of tumours. *J Pathol Bacteriol* 1903; 8(2): 243–259.
6. Jones KD. Whence lepidic: the history of a Canadian neologism. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1822–1824.
7. Torres PP, Capobianco J, Montandon Júnior ME, Meirelles GS. Aspects of bronchioloalveolar carcinoma and of adenocarcinoma with a bronchioloalveolar component: CT findings. *J Bras Pneumol* 2012; 38(2): 218–225.
8. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy. *Chest* 2014; 145: 66–71.
9. Weichert W, Warth A. Early lung cancer with lepidic pattern: adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and lepidic predominant adenocarcinoma. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 309–316.
10. Berry MF, Gao R., Kunder CA, et al. Presence of even a small ground-glass component in lung adenocarcinoma predicts better survival. *Clin Lung Cancer* 2017; 19: e47–51.
11. Aherne EA, Plodkowski AJ, Montecalvo J, et al. What CT characteristics of lepidic predominant pattern lung adenocarcinomas correlate with invasiveness on pathology? *Lung Cancer* 2018; 118: 83–89.
12. Araki K, Kidokoro Y, Hosoya K, et al. Excellent prognosis of lepidic-predominant lung adenocarcinoma: low incidence of lymphatic vessel invasion as a key factor. *Anticancer Research* 2014; 34: 3153–3156.
13. MacMahon H, Naidich D, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284(1): 228–243.
14. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, et al. BTS Guidelines for the Investigation and Management of Pulmonary Nodules. *Thorax* 2015; 70(Suppl 2).
15. Gandara DR, Aberle D, Lau D, et al. Radiographic Imaging of Bronchioloalveolar Carcinoma: Screening, Patterns of Presentation and Response Assessment. *J Thorac Oncol* 2006; 1: S20–S26.
16. Akira M, Atagi S, Kawahara M, Iuchi K, Johkoh T. High-resolution CT findings of diffuse bronchioloalveolar carcinoma in 38 patients. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1623–1629.
17. Ichinose J, Kohno T, Fujimori S, et al. Invasiveness and malignant potential of pulmonary lesions presenting as pure ground-glass opacities. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20: 347–352.