계명의대학술지 제31권 1호
Keimyung Med J
Vol. 31, No. 1, June, 2012

폐선암: 간유리음영결절을 중심으로

계명대학교 의과대학 영상의학과학교실

노병학

Adenocarcinoma of Lung: Focused on Ground-Glass Nodule

Byung Hak Rho, M.D.

Department of Radiology, Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea

Abstract

Adenocarcinoma is the predominant type of lung cancer today, and its incidence has been reported to be increasing worldwide. This rising prevalence has led to an evolution in our understanding of lung adenocarcinoma and related lesions, many of which appear as ground-glass opacities on chest CT. Ground-glass nodules can serve as imaging biomarkers that represent the bronchioloalveolar carcinoma component in adenocarcinoma on histology and indicate a better prognosis in patients with lung adenocarcinoma. The evolution of ground-glass nodules reflects the multistep progression of adenocarcinoma.

Key Words : Adenocarcinoma, Bronchiolo-Alveolar, Ground-glass opacity, Lung neoplasms, Solitary pulmonary nodule, Tomography, X-Ray computed

교신저자: 노병학, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 영상의학과학교실
Byung Hak Rho, M.D., Department of Radiology, Keimyung University School of Medicine
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel: +82-53-250-7767 E-mail: nbhdrh@dsmc.or.kr

서 론

폐암에 대한 진단과 치료에 발전이 있었음에도 불구하고 폐암은 전세계적으로 빈도가 높을 뿐 아니라 암사망율이 다른 암에 비해 현저하게 높고 그 개선이 가장 되지 않는 질환 중 하나이다. 보건복지부의 보고에 의하면, 국내 폐암은 2008년에 18,774명이 발생하여 인구 10만 명당 38명이 발생하였으며, 전체 암 발생의 10.5%를 차지하며, 65세 이상 남자는 발생 1위의 암이다. 하지만, 폐암의 5년 생존율은 17.5%로 매우 낮으며, 사망률 또한 전체 암 사망의 21.4%를 차지하여 전체 암 중 사망률 1위이다[1].

폐암은 병리학적으로 크게 편평세포암, 선암, 소세포암 그리고 대세포암 등으로 나눌 수 있으며, 그 중 선암은 폐암 중 대략 40%를 차지하는 가장 흔한 세포형이며, 대략 폐의 중심부보다는 원위부에서 주로 발견되며, 흡연자뿐만 아니라 비흡연자에게서도 많은 발생빈도를 보이며, 세계적으로 발생빈도가 증가하는 추세에 있다. 게다가 다중검출기열 CT (multidetector-row CT, MDCT)가 발전하고 폐암 검진에서의 저선량 CT의 이용이 증가함에 따라 선암의 발생 또한 증가하는 추세이다. 또한, 2002년부터 시작하여 최근에 연구가 끝난 북미지역의 폐암 검진결과에 의하면[2], 저선량 CT를 이용하여 검진한 경우가 일반 X선을 이용한 검진에 비해 폐암과 관련된 사망률을 약 20% 정도 감소시켰다는 보고가 발표됨에 따라 앞으로 저선량 CT를 이용한 폐암 검진이 많이 늘어날 것으로 예상이 되며, 폐 원위부에서 주로 발견되는 선암이 더욱 증가할 것이다. 특히 선암의 영상의학적 소견인 간유리음영결절(ground-glass nodule, GGN)의 검출이 증가하고 있고, 간유리음영결절과 폐의 선암과의 연관성에 대한 많은 연구가 등장하고 있다.

1. 폐선암의 분류

폐암의 분류는 최근까지 2004년 세계보건기구의 분류를 사용하였으며, 그 중 선암은 혼합아형을 가진 선암, 세엽 선암, 유두상 선암, 세기관지폐포암 (bronchioloalveolar carcinoma, BAC), 그리고 점액생산을 가진 고형 선암 등으로 분류되었다. 특히 BAC는 내부 성분에 따라 점액성과 비점액성으로 크게 분류하였고, 그에 따라 다른 임상적, 영상의학적 그리고 병리적인 특징을 보였다.

과거 1995년에 Noguchi 등은 2 cm 이하의 폐선암을 여섯 가지 유형으로 분류하였다[3]. 유형 A를 세기관지폐포암으로, 유형 B를 국소적인 폐포 허탈을 동반한 BAC로 분류하였으며, 유형 C를 활동성 섬유모세포 증식을 동반한 BAC로 정의하였고, 유형 D, E, 그리고 F를 각각 저분화된 선암, 관상 선암 그리고 유두상 선암으로 분류하였다. 그 중 유형 A와 B는 5년 생존율이 100%로써 비침습성 선암으로 생각하였고, 5년 생존율이 75%이면서 기질 침윤을 동반한 유형 C나 5년 생존율이 52%이면서 순수 선암인 유형 D-F보다 예후가 좋은 것으로 보고하였다. 그들의 주장에서 가장 중요한 점은 점액성 혹은 비점액성 여부가 아니라 기질 침윤 여부였으며, 최근 IASLC/ATS/ERS 모임에서도 과거 그들의 주장에 근거하여, 폐선암에 대한 새로운 분류가 제시되었다[4]. 새로운 분류에 의하면 이전의 BAC는 점액성 혹은 비점액성에 상관없이 기질 침범 여부에 따라 기질 침범이 없을 경우 선암상피 내 암종(adenocarcinoma in situ, AIS)으로 분류하였다(Fig. 1). 또한, 기질침범이 5 mm 이하인 레피딕(lepidic) 위주 성장 선암을 미세침습선암 (minimally invasive adenocarcinoma, MIA)으로 정의하였고, 완전 절제 시 질병특이 생존율이 거의 100%로 보고된다. 그리고 기질침범이 5 mm를 초과하는 선암은 침윤성 선암으로 분류되었고, 특히 과거 침윤성 비점액성 BAC로 분류되던 암은 레피딕 성장이 우월한 침윤성 선암으로 새로 분류되고, 과거 침윤성 점액성 BAC는 침윤성 점액성 선암으로 새로 분류가 되어서, 최근에는 BAC라는 단어를 사용하지 않도록 권고하고 있다.

2. 간유리음영결절의 정의와 CT 획득

간유리음영(ground-glass opacity, GGO)은 CT에서 기관지나 폐혈관의 윤곽을 볼 수 있는 정도로 증가한 음영으로 흉부CT에서는 염증, 출혈, 섬유화, 종양 등 다양한 병변에서 나타난다. 간유리음영결절은

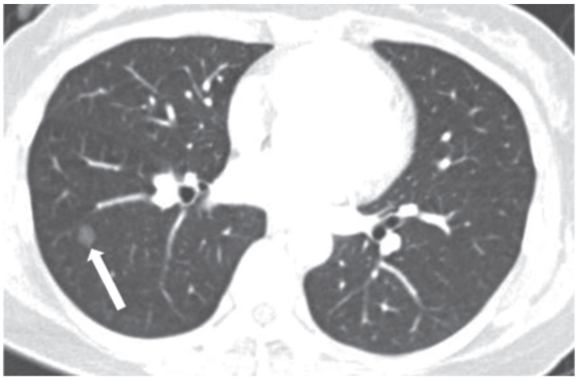

Fig. 1. 41-year-old woman with pure ground-glass nodule. CT scan shows about 9 mm sized ground-glass nodule in right lower lobe (white arrow). This nodule was pathologically confirmed as adenocarcinoma in situ.

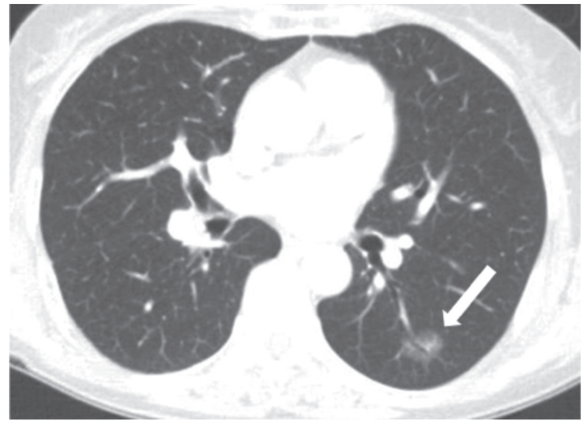

Fig. 2. 68-year-old woman with pure ground-glass nodule. CT scan shows about 16 mm sized pure ground-glass nodule in left lower lobe (white arrow). This nodule was pathologically confirmed as adenocarcinoma, lepidic predominant.

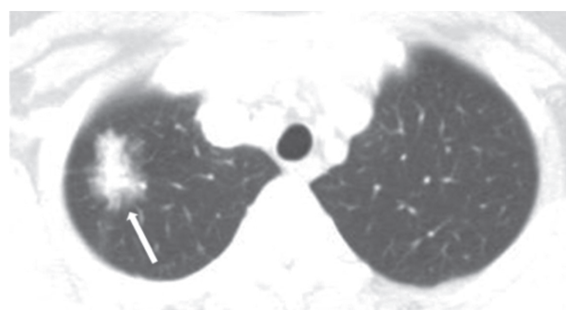

Fig. 3. 52-year-old woman with part-solid nodule. CT scan shows about 30 mm sized part-solid nodule in right upper lobe (white arrow). This nodule was pathologically confirmed as adenocarcinoma, acinar predominant.

둥근 결절 모양을 보이는 간유리음영을 의미한다.

결절은 CT 음영에 따라 고형결절(solid nodule), 부분고형결절(part-solid nodule) 그리고 순수 간유리음영결절(pure GGN)로 분류된다. 고형결절은 결절의 내부가 균일하게 연부조직 음영을 보이고, 부분고형결절은 병변이 간유리음영 및 연부조직 음영을 모두 보이며 순수 간유리음영결절은 병변 전체가 간유리음영을 보이는 결절로 정의된다(Fig. 2,3).

두꺼운 절편으로 CT를 획득할 경우 부분용적효과로 간유리음영결절을 적절히 인지하고 분석하기 힘들므로 간유리음영결절의 검출과 분석을 위해서는 50 mAs이상의 관전류를 이용하여 1.0-1.5 mm 이하의 얇은 절편으로 용적 스캔을 하는 것을 추천한다.

3. 간유리음영결절의 중요성

병리적으로 BAC가 증명된 사람들과 CT에서 간유리음영결절을 가지는 사람들 사이에서 여성 그리고 젊은 연령의 분포가 많았으며, 그리고 비흡연자의 비율이 높은 공통점이 있었다[5,6]. 폐포벽을 따라서 종양세포가 증식하는 BAC의 병리학적 특징은 CT상에서 간유리음영으로 보이는 특징과 잘 상응하였다. 즉, 최근 들어 국소적인 간유리음영에 대한 관심이 매우 높은 것은 이들 병변이 암성 병변일 가능성이 매우 높기 때문이다. Nakata 등은 저선량 검진 CT에서 발견되어 몇 달간의 추적 관찰에도 사라지지 않는 간유리음영의 병리 소견을 보고하였는데, 43개의 병변 중 23개가 BAC, 11개가 선암, 9개가 비정형샘종증식(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)이었다[7]. 43개 중 1 cm 이상

크기의 병변은 모두 악성이었으며, 내부에 고형 성분을 포함하는 병변의 93%가 악성 병변이었다. 이는 국소적인 간유리음영에서 병변의 크기가 클수록, 고형 성분을 포함할수록 악성 병변일 확률이 높다는 것을 의미한다. Early Lung Cancer Action Project (ELCAP)의 보고에서도 유사한 결과를 발표하였는데, 저선량 CT를 이용한 폐암 검진에서 발견된 233개의 결절 중에서 고형결절이 189개, 혼합 간유리음영결절이 16개, 순수 간유리음영결절이 28개였으며, 각각의 악성율은 32%, 63%, 13%로 혼합 간유리음영결절의 경우 고형결절보다 오히려 악성일 가능성이 높았다[8].

4. 병리 소견과의 비교

병리학적으로 간유리음영결절은 국소적인 염증, 국소적 섬유화, AAH, BAC와 선암에서 볼 수 있으며, CT상에서 국소적인 간유리음영으로 보이는 암성 병변들은 보통 암세포들이 폐포 구조를 파괴하지 않고 폐포벽을 따라서 자라는 양상 때문이다. 이중 AAH는 다양한 세포 비정형성을 동반하는 2형 폐포나 클라라 세포가 폐포벽을 따라서 균질한 증식을 보이는 병변으로, 선암이나 BAC에 동반되어 나타나는 경구가 흔하다. 크기는 대개 5 mm 미만으로 작아서 일반 엑스선에서는 보이지 않고, CT에서는 경계가 분명한 둥글거나 타원형 간유리음영결절로 보인다.

선암상피 내 암종은 과거 BAC로 불렸으며, 비점액성과 점액성으로 나눌 수 있다. 비점액성 BAC는 흔히 단일폐결절로 나타나며, 전체 BAC의 60%정도를 차지하나, AAH와 감별이 어렵다. 점액성 BAC는 폐포공간이 흔히 점액으로 가득 차 있으며, 핵의 비정형은 심하지 않다. 종양은 CT상에서 단일결절, 다발성 결절 혹은 전체 엽을 채우는 기강경화로 엽성 폐렴과 유사할 수 있다. 특히 기관지 파급을 잘한다. 순수 간유리음영결절로 보이는 AAH와 BAC를 구별해 보려 한 연구에서는 AAH는 모양이 더 원형인 경우가 더 많았으며, BAC는 공기기관지음영과 더 연관이 많았다[9]. 하지만 두 질환에는 아직도 중복이 존재해 감별이 어려운 실정이다.

간유리음영결절의 CT양상은 선암의 분류와 잘 연관되어 간유리음영결절의 간유리음영 부분은 대개 병리학상으로 선암 내부에 BAC 성분인 레피딕 양상과 부합한다. 혼합 간유리음영결절로 나타날 때 고형성분은 폐포의 구조적 허탈이나 섬유모세포 증식에 부합된다.

BAC는 대개 간유리음영결절로 나타나지만, 선암은 고형결절, 간유리음영결절 모두의 형태로 나타날 수 있다. 하지만 순수 간유리음영결절은 전부 병리학적으로 BAC는 아니며, 내부에 침습성 선암 성분을 포함할 수 있다.

간유리음영결절에 대한 생검이 증가함에 따라 국소적 간질 섬유화가 종종 간유리음영결절의 원인으로 밝혀지는데 CT에서는 지속적 간유리음영결절로 보이는 종양성 병변과 감별이 힘들다. 하지만, 간유리음영결절 내에 고형성분의 존재와 비율은 악성을 시사할 수 있는 중요한 예후 인자가 될 수 있다[7,10].

폐외 악성종양이 있는 환자에서 간유리음영결절이 발견되면 환자의 82.4%, 간유리음영결절의 67.8%가 악성임이 보고되었다. 하지만 이런 간유리음영결절 중 전이는 없었고 모두 원발성 폐암이었다[10].

5. 간유리음영결절의 진행

간유리음영결절로 나타나는 염증성 병변과 국소적 출혈의 대부분은 단기간의 추적검사에서 소실된다. 검진의 상황에서는 37-70%의 간유리음영결절이 스스로 소멸하거나 적절한 치료 후 수주에서 수개월 후 사라지는 것으로 보고되었다. 이러한 일시적 간유리음영결절의 특징은 젊은 환자, 추적검사에서 발견된 결절, 말초혈액 호산구증, 다수 결절로 나타나고, 내부 고형성분이 크고, 경계가 불분명하며, 다각형의 결절이다(Fig. 4)[11]. 반면에 지속성 간유리음영결절은 국소적 간질 섬유화, AAH, BAC, 또는 선암에서 볼 수 있다.

Hasegawa 등은 3년 동안의 집단 검진 프로그램에서 작은 폐암들을 순수간유리음영결절, 고형 부분을 포함한 간유리음영결절 그리고 고형결절로 분류하여 성장 속도에 대한 보고를 하였는데, 평균 배가 시간은 각각 813일, 457일, 149일로 간유리음영결절이 고형결절보다 천천히 자라는 경향이 있었으며, 결절 내부에 간유리 음영의 비율이 높을수록

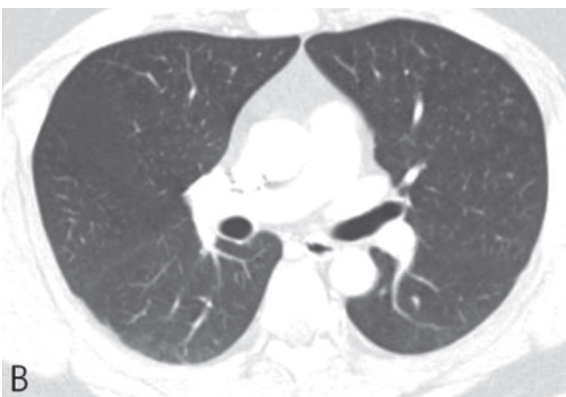

Fig. 4. 37-year-old man with transient ground-glass nodule. A: Initial CT scan shows about 21 mm sized pure ground-glass nodule in left lower lobe (white arrow). B: Follow-up CT scan obtained 1 month later shows disappearance of this pure ground-glass nodule seen in A.

천천히 자라는 경향이 높았다[12]. 또한, Aoki 등은 34개의 3 cm 미만의 선암을 Noguchi의 분류에 따라 분류한 후 병리적인 형태에 따라 CT상 결절 내부의 간유리음영의 비율과 종양의 배가 시간을 계산하였다. 유형 A, B에 해당하는 병변은 대부분(83%)이 CT상 국소적인 간유리음영으로 보였고 배가 시간은 모두 1년 이상이었다. 유형 C는 48%가 CT상 혼합 간유리음영으로 보였고 배가 시간은 42일에서 1,346일로 다양했다. 유형 D, E, F는 대부분 CT상 고형결절이었고 배가 시간은 1년 미만이었다. 이 결과 역시 결절 내부에 간유리음영 비율이 높을수록 천천히 자랄 가능성이 높다는 것을 시사한다.

Lee 등의 2007년 국내 보고에서도 비슷한 결과를 볼 수 있으며, CT상에서 간유리음영결절의 크기와 고형 성분의 비율에 따라 병리결과와 추적 검사상 크기의 변화를 본 연구로 먼저 병리 결과를 살펴보면 1 cm 이하의 순수 간유리음영결절은 병리적으로 AAH, BAC, 국소적 섬유화였고 1 cm 이상의 순수 간유리음영결절은 AAH, BAC, 국소적 섬유화, 선암이였다. 1 cm 이하 혼합 간유리음영결절은 병리적으로 BAC, 선암이었고, 1 cm 이상 혼합 간유리음영결절은 병리적으로 BAC, 선암, 국소적인 아스페루길로시스였다. 1개월에서 48개월까지의 다양한 추적기간 동안 순수 간유리음영결절은 모든 예에서 크기의 변화가 발견되지 않았고 일부 혼합 간유리음영결절은 도중에 크기가 증가하였는데 이들은 모두 선암이었다[13]. 그러므로 추적 CT에서 악성을 시사하는 소견은 간유리음영결절의 크기 증가, 간유리음영결절 내부에 고형성분의 새로운 발생 또는 고형성분의 크기 증가이다(Fig. 5). 크기는 변화가 없으나 간유리음영결절의 감쇄가 증가하는 때도 악성을 시사한다. 병리학적 검사상 악성으로 확인된 간유리음영결절도 2년 이상의 추적검사에서 크기의 변화가 없는 경우가 종종 있으며, Kakinuma 등의 또 다른 보고에서는 추적검사에서 고형성분이 생기면서 크기가 감소하는 드문 소견도 보고하였다. 저자들은 크기가 감소하는 것은 폐포공간의 허탈 혹은 섬유화로 설명하고 있었다[14]. 이처럼, 간유리음영결절은 장기간의 추적검사가 요구되며, 현재 폐선암은 전구 병변인 AAH가 BAC가 되고 마침내는 침습성 선암이 되는 다단계 진행으로 추정되고 있다.

6. 폐선암에서 간유리음영결절의 예후적 관점의 의미

폐선암에서 내부의 BAC 성분은 좋은 쪽의 예후 인자로 알려졌다. BAC 성분이 적을수록 재발과 나쁜 예후와 연관이 높다고 보고하고 있다[15]. 이와 비슷하게 폐암으로 증명된 간유리음영결절의 내부 간유리음영 성분은 재발, 혈관 침범, 림프절 전이, 생존과 밀접한 관계가 있다[16-21]. 현재 폐암의 크기는 병기 결정에 중요한 인자이나, 1 cm 이하의

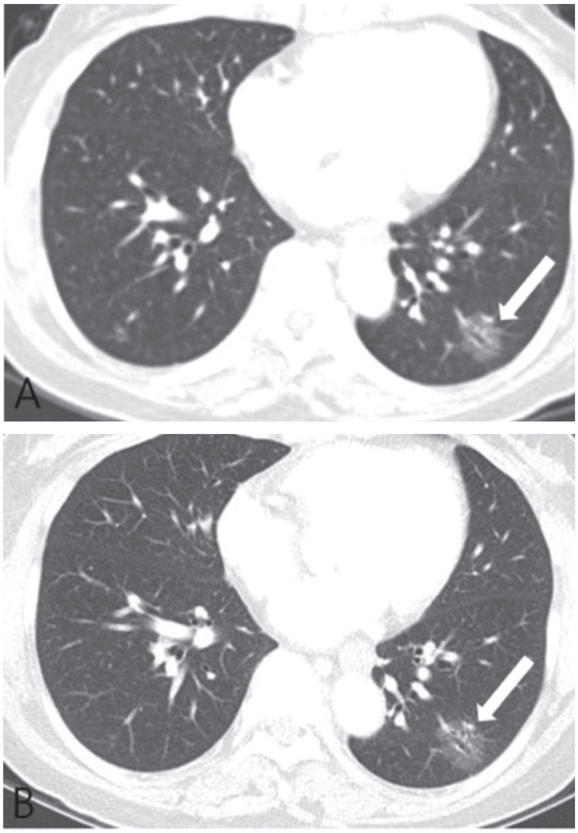

Fig. 5. Progression of ground-glass nodule showing size increase in 61-year-old woman with adenocarcinoma. A: Initial CT scan shows about 16 mm sized pure ground-glass nodule in left lower lobe (white arrow). B: On follow-up CT scan obtained 26 months later, this lesion definitely increases in size (white arrow). The patient underwent left lower lobectomy, and pathologic examination revealed that this lesion was adenocarcinoma.

작은 폐암에서도 림프절 전이가 보고될 수가 있고[22], 결절내 간유리음영 성분의 비율이 더 중요한 예후 예측 인자일 수 있다는 연구들이 있다[23].

7. 생검과 수술적 치료

지속성 간유리음영결절은 CT 유도생검이나 수술적 생검으로 병리를 확인할 필요가 있다. CT 유도생검은 미세침생검보다 더 좋은 결과를 줄 수 있으나, 작은 생검 조직에서는 폐암의 일부 조직만 검출되므로 생검 결과를 바탕으로 BAC를 충분히 진단 내릴 수는 없다. 그러므로 CT상에서 지속성 간유리음영결절에 대해 악성의 가능성이 높을 때는 CT 유도생검은 시행하지 않고 바로 수술적 생검을 시행하는 것이 권유된다.

현재 폐암의 표준 수술적 치료는 엽절제술이다. 고형 폐결절에서는 병기가 1기인 비소세포성 폐암에서조차 분절절제술 혹은 쐐기절제술 같은 제한적인 수술절제의 장점은 증명되지 못하였다. 병기가 1기인 비소세포성 폐암에서 제한적 수술절제와 엽절제술의 비교에 관한 연구에서 제한적 수술절제군에서 높은 국소 재발률을 보였을 뿐 아니라 수술 후 이환율의 감소도 없었다. 하지만 이와는 반대로 CT상 국소적 간유리음영으로 나타나는 폐암의 좋은 예후에 대한 연구들을 근거로 하여 제한적인 수술절제의 합리성을 확립하려는 연구들이 현재 진행 중이다. Yoshida 등이 보고한 2005년 자료에 의하면, 2 cm 보다 작은 국소적 간유리음영으로 나타난 폐암 중에서 제한적인 수술절제를 시행한 후 동결절편에서 Noguchi 유형 A 혹은 B로 보고된 폐암에서 5년 간의 추적검사 결과를 보고하였는데 국소재발이나 전이는 없었다[24]. 하지만 같은 저자들의 2010년 보고에 의하면[25], 24명의 환자 중 3명에서 수술 부위에서 새로운 종괴 소견을 보였으나, 한 명은 다른 시기의 원발암으로 추정되고, 한명은 국소재발 그리고 마지막 한 명은 조직검사에 의한 암 조직의 재발이 의심된다고 하여, 아직 제한적인 수술절제의 합리성이 완전히 증명되지는 못한 상태로 보인다. 그러므로 간유리음영결절의 긴 배가시간을 고려할 때 추적검사 기간이 그리 길지 않아 아직 제한적인 수술절제의 합리성을 확립하였다고 보기는 어렵다. 또한, 동결절편에서 국소침범이 있는 경우는 엽절제술을 시행하고 국소침범이 없는 경우에만 제한적인 수술을 하는 프로토콜을 적용해야 하므로 제한적인 절제가 가능하기 위해서는 동결절편 상에서 종양의 국소침범 여부를 결정하는 기술이 먼저 확립되어야 하는 숙제도 남아 있다.

Table 1. Suggested recommendations in the management of pure and mixed ground-glass nodules (GGNs) smaller than 15 mm at CT

Follow-up
- GGN < 5 mm: No follow-up needed. Identification of GGN should be performed on thin-section CT.
- GGN ≥ 5 mm: Follow-up CT at 1-3 months to confirm to persistence; for pure GGN, annual follow-up if unchanged; for subjects > 70 years old, annual follow-up if volume doubling time > 400 days.
Core Needle Biopsy or Surgical Biopsy
- Pure GGN with overt growth or new overt solid portion
- Any persistent GGN ≥ 5 mm
- Dominant GGN in multifocal GGNs
Limited Resection of the Lung (Lobectomy is the standard surgical procedure for malignant GGNs.)
- GGN < 15 mm with solid portion < 5 mm and located in outer one third of the lung
- Dominant GGN in multifocal GGNs

8. 다발성 간유리음영결절

간유리음영결절은 종종 폐에서 다수의 병변으로 보여 악성 결절로 판명될 경우, 다수의 원발성 암일지 폐내 전이일지 판단이 어려워 항암요법을 해야 할지 수술을 해야 할지 결정이 힘들 수가 있다. 많은 연구에서 간유리음영결절로 나타나는 경우 폐내 전이보다는 다수의 원발 암일 가능성이 높다고 보고되고 있고[26,27], 다수의 간유리음영결절로 나타나는 경우 단일 간유리음영결절로 나타나는 경우보다 AAH나 BAC로 밝혀지는 경우가 많고, 여자와 비흡연자에서 좀 더 흔히 발견되고, 크기도 작다. 한 연구에서는 순수 간유리음영결절의 경우 8 mm 이상의 것만 악성을 확인하기 위해 절제하고, 8 mm 보다 작은 경우에는 CT를 이용해 추적검사를 시행할 것을 제시하였다[27].

9. 간유리음영결절의 진료방침

현재 CT에서 발견된 간유리음영결절의 진료방침에 대해 많은 지침이 있으나, 공식적인 단체에서 정립되어 있는 지침은 없는 상태이나, Table 1에 추천사항을 정리하였다[28].

참 고 문 헌

1. http://ncc.re.kr/english/infor/kccr.jsp.
2. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, *et al*. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;**365**:395-409.
3. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, *et al*. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995;**75**:2844-52.
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, *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**:244-85.
5. Gandara DR, Aberle D, Lau D, Jett J, Akhurst T, Heelan R, *et al*. Radiographic imaging of bronchioloalveolar carcinoma: screening, patterns of presentation and response assessment. *J Thorac Oncol* 2006;**1**:S20-6.
6. Asamura H. Minimally invasive approach to early, peripheral adenocarcinoma with ground-glass opacity appearance. *Ann Thorac Surg* 2008;**85**:S701-4.
7. Nakata M, Saeki H, Takata I, Segawa Y, Mogami H, Mandai K, *et al*. Focal ground-glass opacity detected by low-dose helical CT. *Chest* 2002;**121**:1464-7.
8. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS, *et al.* CT

screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2002;**178**:1053-7.

9. Oda S, Awai K, Liu D, Nakaura T, Yanaga Y, Nomori H, *et al*. Ground-glass opacities on thin-section helical CT: differentiation between bronchioloalveolar carcinoma and atypical adenomatous hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol* 2008;**190**:1363-8.

10. Park CM, Goo JM, Kim TJ, Lee HJ, Lee KW, Lee CH, *et al*. Pulmonary nodular ground-glass opacities in patients with extrapulmonary cancers: what is their clinical significance and how can we determine whether they are malignant or benign lesions? *Chest* 2008;**133**:1402-9.

11. Lee SM, Park CM, Goo JM, Lee CH, Lee HJ, Kim KG, *et al*. Transient part-solid nodules detected at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules. *Radiology* 2010;**255**:242-51.

12. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y, *et al*. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000;**73**:1252-9.

13. Lee HJ, Goo JM, Lee CH, Yoo CG, Kim YT, Im JG. Nodular ground-glass opacities on thin-section CT: size change during follow-up and pathological results. *Korean J Radiol* 2007;**8**:22-31.

14. Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, Kusumoto M, Yoshida J, Nagai K, *et al*. Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2004;**28**:17-23.

15. Kobayashi N, Toyooka S, Ichimura K, Soh J, Yamamoto H, Matsuo K, *et al*. Non-BAC component but not epidermal growth factor receptor gene mutation is associated with poor outcomes in small adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2008;**3**:704-10.

16. Nakata M, Sawada S, Yamashita M, Saeki H, Kurita A, Takashima S, *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**:1226-31.

17. Nishio R, Akata S, Saito K, Ohira T, Tsuboi M, Hirano T, *et al*. The ratio of the maximum high attenuation area dimension to the maximum tumor dimension may be an index of the presence of lymph node metastasis in lung adenocarcinomas 3 cm or smaller on high-resolution computed tomography. *J Thorac Oncol* 2007;**2**:29-33.

18. Ohde Y, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Suzuki K, *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.

19. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, Nakata H, Kasai T, Hashimoto H, *et al*. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology* 2001;**220**:803-9.

20. Kim EA, Johkoh T, Lee KS, Han J, Fujimoto K, Sadohara J, *et al.* Quantification of ground-glass opacity on high-resolution CT of small peripheral adenocarcinoma of the lung: pathologic and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2001;**177**:1417-22.

21. Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K, *et al*. Proportion of ground-glass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1 N0 M0 adenocarcinoma of the lung: A predictor of lymph node metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;**124**:278-84.

22. Ohta Y, Oda M, Wu J, Tsunezuka Y, Hiroshi M, Nonomura A, *et al*. Can tumor size be a guide for limited surgical intervention in patients with peripheral non-small cell lung cancer? Assessment from the point of view of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;**122**:900-6.

23. Seki N, Sawada S, Nakata M, Inoue T, Nishimura R, Segawa Y, *et al*. Lung cancer with localized ground-

glass attenuation represents early-stage adenocarcinoma in nonsmokers. *J Thorac Oncol* 2008;**3**:483-90.

24.Yoshida J, Nagai K, Yokose T, Nishimura M, Kakinuma R, Ohmatsu H, *et al*. Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;**129**:991-6.

25.Yoshida J, Ishii G, Yokose T, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, *et al*. Possible delayed cut-end recurrence after limited resection for ground-glass opacity adenocarcinoma, intraoperatively diagnosed as Noguchi type B, in three patients. *J Thorac Oncol* 2010;**5**:546-50.

26.Vazquez M, Carter D, Brambilla E, Gazdar A, Noguchi M, Travis WD, *et al.* Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications. *Lung Cancer* 2009;**64**:148-54.

27.Kim HK, Choi YS, Kim K, Shim YM, Jeong SY, Lee KS, *et al*. Management of ground-glass opacity lesions detected in patients with otherwise operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;**4**:1242-6.

28.Goo JM, Park CM, Lee HJ. Ground-glass nodules on chest CT as imaging biomarkers in the management of lung adenocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011;**196**:533-43.