

I tumori rari del polmone: la diagnostica radiologica

G. Pedicelli

Il concetto di “tumori rari” viene espresso con varie definizioni a seconda dei punti di vista e, soprattutto, del concetto che s’intende fare emergere. Seppure generica, a nostro parere resta la più equilibrata la definizione espressa dall’AIRC (Associazione Italiana Ricerca Cancro): “si definiscono tumori rari tutte quelle neoplasie che, pur molto diverse fra loro, sono accomunate dalla scarsa incidenza”.

Dal punto di vista della diagnostica per immagini si possono definire rare le neoplasie polmonari che si presentano con configurazioni fortemente equivocate o addirittura fuorvianti ai fini diagnostici. Con l’uso delle tecnologie più attuali e delle metodologie più appropriate di elaborazione delle immagini, l’imaging ha catturato e coltivato, negli ultimi tempi, modelli di configurazione tanto caratteristici da consentire l’individuazione di rari aspetti anatomo-radiologici nel contesto di lesioni neoplastiche considerate comuni o di rare forme neoplastiche di aspetto bizzarro, sia dal punto di vista radiologico che istologico.

Citiamo, ad esempio: il “*bubble-like sign*” costituito da bronchiolo-ectasie acute maligne nel contesto di un’area di consolidazione alveolare morfologicamente compatibile con lesione di natura flogistica; il “*tree-in-bud*” maligno costituito da diffusione angio-centrica di micronoduli maligni; il “silenzio vascolare” che caratterizza eventi neoplastici del tutto inattesi: ad esempio neoplasie che nascono e si sviluppano da tessuti e cellule particolari quali il sistema linfatico non capsulato (BALT) e le cellule di Kulkitzky .

Nella pratica clinica s’incontrano eventi rari il cui start può essere suggerito da aspetti di semeiotica radiologica elementare quale il “silenzio vascolare” riferito a strutture vascolari di vario calibro, anche clamorose, come la mancanza di un ramo principale dell’arteria polmonare, “amputata” da un rarissimo tumore primitivo del vaso quale l’angiosarcoma, senza rispetto per l’età giovanile. Ma, al di là di eventi clinici rari, sarà opportuno trattare in modo sistematico alcune neoplasie primitive rare del polmone.

Iniziamo con una forma di cancro polmonare identificato specificamente negli ultimi anni e attualmente battezzato come “*cancro polmonare cistico*”. La sua frequenza è valutata dalla letteratura attuale in circa l’1-3,7% dei NSCLC. Esso rappresenta circa il 22% dei cancri polmonari ignorati nei programmi mondiali di screening del cancro polmonare¹: il frequente ritardo diagnostico di questo tipo di cancro è fortunatamente mitigato dalla sua lenta evoluzione.

All’attuale inquadramento di questa particolare neoplasia si arriva dopo diversi tentativi effettuati da alcuni gruppi di studio negli ultimi 15 anni: nel 2006 uno studio giapponese² descrive accuratamente casi di carcinoma broncogeno associati a formazioni bollose di aspetto cistico e frequentemente complicate da processi flogistici; un lavoro italiano del 2015³ descrive con cura, su 24 pazienti, le correlazioni di cancri polmonari associati a “spazi cistici”, con proposte di classificazione in base ai rapporti anatomo-patologici fra cisti e lesioni maligne; nell’anno successivo Rampinelli⁴ descrive

sommariamente l'esordio di un cancro polmonare cistico fra le possibili configurazioni precoci di un cancro polmonare; nel 2019 un ampio studio cinese⁵ che coinvolgeva 4 grandi ospedali con osservazione temporale estesa a 7 anni e una casistica di 106 pazienti, esprimeva l'attuale interpretazione patogenetica di questa particolare forma di cancro polmonare, ponendo al centro l'ostruzione bronchiolare associata ad un lento sviluppo di tessuto fibroso/neoplastico maligno e progressivo sviluppo di cisti con meccanismo a valvola.

Dalla nostra esperienza riferiamo su 3 casi che a nostro parere appaiono emblematici.

Il primo di essi si riferisce ad un uomo di 65 anni, forte fumatore afflitto da tosse cronica: 20 mesi prima aveva effettuato una HRCT del torace che aveva evidenziato un gruppetto di "cisti semplici" nel lobo superiore di sinistra. Alla nostra osservazione HRCT quelle "cisti semplici" si presentavano moderatamente aumentate di volume, pareti irregolarmente ispessite con configurazioni nodulari nel contesto. La PET, eseguita in sequenza, dava risultato negativo. Il paziente veniva sottoposto a lobectomia superiore sinistra nel sospetto di lesione maligna. Il reperto istologico eseguito sul pezzo operatorio confermava la diagnosi di "carcinoma adenosquamoso del polmone." Questa diagnosi istologica si rivela particolarmente interessante perché testimone di una doppia rarità della lesione: rarità istologica dell'adenocarcinoma squamoso [1-2% dei cancri polmonari]⁶ nel contesto di una configurazione macroscopica di "cancro polmonare cistico".

Il secondo caso si riferisce ad una giovane signora non fumatrice di anni 38 che presenta un'alterazione multi-cistica appena percepibile sulla radiografia del torace, in sede retroclaveare sinistra. L'esame HRCT conferma una configurazione cistica polilobata con pareti festonate di spessore moderato, pulite, con formazioni nodulari nel

contesto. L'esame istologico eseguito su pezzo operatorio a seguito di lobectomia superiore di sinistra, conferma la diagnosi radiologica di "cancro cistico del polmone".

Il terzo caso ha una storia più complessa. Si tratta di una signora di nazionalità indiana, di 65 anni che tre anni prima era stata studiata con HRCT per la presenza, nel segmento esterno del lobo medio, di un'area di densità mista, del diametro di circa 5 cm., la cui struttura evocava l'ipotesi diagnostica di adenomatosi cistica congenita. Monitorata nel tempo, a distanza di tre anni la lesione descritta assumeva in modo convincente la configurazione HRCT di una probabile lesione maligna con i caratteri morfologici del "cancro polmonare cistico": l'intervento di lobectomia (lobo medio) confermava istologicamente il sospetto diagnostico.

La seconda tipologia di tumori rari del polmone che trattiamo si riferisce alle rare *neoplasie che si sviluppano nelle strutture linfatiche non capsulate*, ovvero più specificamente quelle strutture linfatiche associate ai bronchioli intralobulari definite dall'acronimo **BALT** (*Bronchial Associated Lymphoid Tissue*). L'aggregato linfoide o sistema BALT si sviluppa nel soggetto adulto sano, tipicamente nel fumatore. Esso è abitualmente assente nel bambino e nell'adulto di età avanzata. È costituito da aggregati o "isole discontinue" di aggregati linfoidi adiacenti alle pareti dei bronchioli intralobulari che realizzano una sorta di "stazione di sorveglianza e di pronto intervento" a seguito di stimoli antigenici di varia natura. L'aggregato è ricco di linfociti B-T e plasmacellule, localizzati nella sottomucosa; coesistono cellule dendritiche di sorveglianza adiacenti, indovate fra le cellule epiteliali e la mucosa bronchiale, pronte a dare l'allarme qualora si avvicinasero degli intrusi. Quando questo accade le cellule dendritiche allarmano tutte le cellule di sorveglianza, principalmente i linfociti B che si moltiplicano rapidamente ed in parte si trasformano esse stesse in plasmacellule che

entrano direttamente in battaglia inglobando e distruggendo elementi antigenici. Quando la battaglia diventa cronica per il persistere della causa (ad esempio il fumo), possono formarsi aggregati di grandi dimensioni, veri tumori estesi e ben documentabili con le metodologie radiologiche, definiti **baltomi**, generalmente benigni: vere, rare neoplasie assimilabili al linfoma non-Hodgkin a basso grado di malignità. In rari casi si presentano bilaterali.

Altre volte il BALT può esprimersi macroscopicamente con la configurazione di iperplasia nodulare linfoide multipla o ramificata, assumendo un'identità di pseudo-linfoma anche di grosse dimensioni, lobulato, con broncogramma aereo nel contesto.

Il **MALT** (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) è un aggregato linfoide di configurazione nodulare derivante dalla proliferazione monoclonale di cellule B con la compartecipazione di cellule T, plasmacellule, rari macrofagi e cellule dendritiche: il tutto nel contesto del BALT preesistente. Negli aggregati MALT si può sviluppare il MALT-linfoma, precisamente lungo la zona marginale dell'aggregato di cellule B. Il MALT-linfoma si può presentare sotto forma nodulare in aggregati singoli ma più spesso si configura come aggregati multipli e confluenti, mono-bilaterali, di estensione anche pluri-lobare. Dal punto di vista radiologico è caratteristico il broncogramma aereo che attraversa formazioni nodulari o masse anche di grosse dimensioni. È abbastanza frequente la coesistenza di noduli-masse parenchimali unitamente ad infiltrati di polmonite interstiziale linfoide (LIP), in un quadro generale complesso.

I **carcinoidi polmonari**, i più noti fra i tumori rari del polmone secondo i dati statistici recenti, costituiscono circa l'1% di tutti i tumori polmonari.

Essi rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori neuro-endocrini che

vanno da indolenti noduli benigni a forme aggressive metastatizzanti. Benché i termini "**carcinoide**" e "**tumore neuro-endocrino**" in ambito polmonare vengano spesso usati come sinonimi, va sottolineato che non tutti i tumori neuro-endocrini del polmone sono carcinoidi. Più precisamente, i tumori neuro-endocrini polmonari, che si sviluppano dalle cellule di Kulchitsky normalmente nella mucosa bronchiale, comprendono:

- a. il carcinoide tipico/atipico caratterizzato da un grado di malignità medio-basso;
- b. il carcinoide a grandi cellule caratterizzato da malignità elevata;
- c. il carcinoma a piccole cellule caratterizzato da malignità elevata.

Il **carcinoide** polmonare è frequentemente (85% dei casi) **centrale o tipico**. Esso si presenta generalmente con una configurazione sferica-ovale, raramente multi-nodulare.

Il suo accrescimento è lento, generalmente asintomatico. La scarsa sintomatologia è per lo più correlata con le alterazioni funzionali-meccaniche dovute ad ostruzione bronchiale (riduzione ipossica della vascolarità polmonare, bronchiectasie, flogosi ostruttive). Sono rare le linfadenopatie reattive o metastatiche. La valutazione dell'attività biologica mediante PET può risultare negativa o debolmente positiva. Tuttavia le forme periferiche, generalmente correlate con **carcinoide atipico**, possono presentarsi con tutte le caratteristiche di tumore maligno: accrescimento veloce, PET positiva con SUV elevato, reperto di metastasi linfonodali ilo-mediastiniche. Il carcinoide atipico può presentarsi fin dall'esordio diagnostico sotto forma di massa polmonare periferica accompagnata da noduli satelliti di significato ripetitivo. Meno frequenti sono le osservazioni di prima diagnosi con metastasi polmonari ilo-mediastiniche o a carico di altri organi (fegato, surreni).

Conclusioni

Dalla breve descrizione dei principali tumori rari del polmone crediamo di poter trarre alcune conclusioni:

- l'attuale semeiotica radiologica, specialmente quella correlata con gli esami HRCT, può far sospettare la natura maligna di una lesione apparentemente innocente in base a preziosi segni specifici (*bubble-like sign, tree-in bud maligno*);
- non raramente la diagnosi radiologica di tumore polmonare, specie se in fase di sviluppo precoce, è correlata con reperto casuale;
- rispetto alle classificazioni consolidate del passato si è aggiunta recentemente una configurazione particolare di neoplasia costituita dal "tumore cistico del polmone", una rarità clinico-radiologica che mostra un volto e una presentazione clinica sufficientemente caratteristiche;
- le strutture linfatiche non capsulate del polmone costituiscono una fonte, nel contempo insidiosa e affascinante, di neoplasie rare ben diagnosticabili e curabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Scholten ET, Horeweg N, de Koning HJ, et al. Computed tomographic characteristics of interval and post screen carcinomas in lung cancer screening. *European Radiology* 2015; 25: 81-8.
2. Maki D, Takahashi M, Murata K, Sawai S, Fujino S, Inoue S. Computed tomography appearances of bronchogenic carcinoma associated with bullous lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 447-52.
3. Mascalchi M, Attinà D, Bertelli E, et al. Lung cancer associated with cystic airspaces. *J Comput Assist Tomogr* 2015; 39: 102-8.
4. Rampinelli C, Calloni SF, Minotti M, Bellomi M. Spectrum of early lung cancer presentation in low-dose screening CT: a pictorial review. *Insights Imaging* 2016; 7: 449-59.
5. Yang Tan, Jie Gao, Chongchong Wu, et al. Characteristics and Pathologic Basis of Solitary Cystic Lung Cancer. *Radiology* 2019; 291: 495-501.
6. Yu JQ, Yang ZG, Austin JHM, Guo YK, Zhang SF. Adenosquamous carcinoma of the lung: CT-pathological correlation. *Clin Radiol* 2005; 60: 364-9.

Prof. Giovacchino Pedicelli, Primario Emerito Radiologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:

giopedicelli@gmail.com