

持续性亚实性肺结节的生长预测研究进展

王雯琦, 李长毅*

重庆医科大学附属第二医院, 呼吸与危重症学科, 重庆

收稿日期: 2023年12月24日; 录用日期: 2024年1月17日; 发布日期: 2024年1月24日

摘要

随着全球肺癌筛查计划的实施, 亚实性肺结节的高发现率越来越受到重视。持续存在的亚实性结节很有可能是前驱腺体病变或癌性病变。目前还不清楚需通过手术切除的持续性亚实性肺结节的特征, 以及稳定的亚实性肺结节的随访年限。在过去的几年里, 已经发布了许多肺结节的管理指南, 但这些指南仍然存在争议。另外, 随着放射组学、人工智能技术飞速发展, 也建立了许多结节生长的预测模型。故本文就持续性亚实性结节的生长定义、生长影响因素、预测模型和分子生物学特征作一综述, 旨在优化亚实性肺结节的随访管理和临床决策。

关键词

亚实性结节, 生长, 放射组学, 人工智能

Research Advances on Growth Prediction of Persistent Subsolid Nodules

Wenqi Wang, Changyi Li*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 24th, 2023; accepted: Jan. 17th, 2024; published: Jan. 24th, 2024

Abstract

With the implementation of the global lung cancer screening program, the high detection rate of pulmonary subsolid nodules has received more and more attention. Persistent subsolid nodules are likely to be prodromal or cancerous. The features of persistent subsolid pulmonary nodules requiring surgical resection and the follow-up period are unclear. Over the past few years, a num-

*通讯作者。

ber of guidelines have been issued for the management of pulmonary nodules, but these guidelines remain controversial. In addition, with the rapid development of radiomics and artificial intelligence technology, many prediction models for nodule growth have been established. Therefore, this article reviews the growth definition, growth influencing factors, prediction models and molecular biology characteristics of persistent subsolid pulmonary nodules, aiming to optimize the follow-up management and clinical decision-making of pulmonary subsolid nodules.

Keywords

Subsolid Nodules, Growth, Radiomics, Artificial Intelligence

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着肺癌筛查的增加以及用于诊断的低剂量 CT (low dose computed tomography, LDCT) 的出现, 亚实性肺结节(subsolid nodules, SSN)的检测率越来越高[1]。SSN 是指 LDCT 上边界清楚或不清楚的肺内密度增高影, 其病变密度不足以掩盖其中走行的血管及支气管影, 包括纯磨玻璃结节(pure ground-glass nodule, pGGN)和混合磨玻璃结节(mixed ground-glass nodule, mGGN)。短暂性 SSN 会自行消失, 是良性疾病的表现, 包括炎症、出血和伴有嗜酸性粒细胞增多的浸润性病变。然而, 持续性 SSN 大多是非典型腺瘤样增生、原位腺癌、微浸润性腺癌或浸润性腺癌。由于原位腺癌的惰性生物学行为, 2021 年它被重新分类为前驱腺体病变, 可能不需要手术[2]。如果 SSN 生长或出现新的实性成分, 应该考虑手术, 因为这些结节发生侵袭性腺癌的风险更高[3] [4]。据报道, 即使在直径 ≤ 5 mm 的 pGGN 中, pGGN 增长率也高达 10%, 并且需要至少 5 年的长期随访[5]。对于稳定 5 年以上的 SSN, 仍有 13% 在稳定 5 年后出现增长[6]。因此, SSN 的长期自然进程仍不清楚。

由于 SSN 生长速度慢且不容易转移, 影像学随访是目前 SSN 的主要管理方式[7] [8] [9] [10]。但不同指南的建议有所不同, 并且根据持续性 SSN 的独特自然史, 不同大小和密度的 SSN 具有不同的随访频率和临床治疗策略。本文回顾和分析迄今为止有关 SSN 生长的文献, 旨在为将来肺结节的管理提供参考。

2. SSN 生长的定义

SSN 的生长是肺恶性肿瘤的强烈预测指标, 通常被定义为在连续的 LDCT 扫描上 SSN 直径或体积的增加。Fleischner 学会指南将 SSN 的生长标准定义为: ① 结节直径或实性成分直径增加 2 mm 以上; ② 在纯磨玻璃结节中出现新的实性成分[8]。目前大多研究也将 2 mm 作为结节生长的阈值。但已有文献报道, 手工测量结节的测量误差为 1.72 mm, 软件辅助半自动测量的测量误差为 2.1 mm [11] [12]。故近期有一些研究使用结节直径 ≥ 5 mm 的生长阈值定义 SSN 生长。pGGN 达到 5 mm 生长阈值的平均生长时间为 9.426 年, 而 mGGN 组达到阈值的平均生长时间为 3.960 年[13]。举个例子, 1 个 4 mm 的 pGGN 在 5 年后生长到 7 mm, 这样的 pGGN 仅满足 2 mm 的生长阈值。但这样的结节很可能是前驱腺体病变, 可继续随访。如果依据该结节出现生长而进行手术干预, 可能会导致过度治疗。因此, 使用 5 mm 的生长阈值进行评估将增加 SSN 临床决策和管理的可行性, 并减少现实世界肺癌筛查项目中的过度治疗和过度诊断[14]。然而, 很少有研究使用这个生长阈值(5 mm)来评估 SSN 的生长速度。未来需要更大规模的研究和

更长时间的随访来验证 5 mm 生长阈值在临床结节管理和决策中的可行性。

相比之下, 目前也有指南推荐使用体积预测 SSN 生长。英国胸科学会以及荷兰 - 比利时肺癌筛查试验的结节管理指南规定, 为了确定生长情况, 结节体积应增加至少 25% [9] [10]。有研究表明, 体积增加 $\geq 25\%$ 比直径测量的灵敏度更高(69.2% vs 42.3%), 但特异性较低(82.0% vs 96.6%) [15]。

然而, 这些定义有一些局限性。由于 SSN 大多形态不规则, 在临床实践中放射科医师一般取结节长径和短径的平均值作为结节直径, 并根据结节直径计算结节体积。目前, 人工智能半自动软件也可以测量结节直径和体积。但无论是医师还是软件测量, 均存在误差, 特别是在结节大小略有增加的情况下确定实际的结节生长可能具有挑战性。另外, 无论是体积还是直径测量, 都不能包括结节密度的变化。有研究证实, 与大小测量相比, 密度增加的 SSN 具有更高的早期生长比例和更快的生长速率[16]。因此, 临床医生不仅要关注 SSN 的大小, 还需要密切关注实性成分变化的 SSN, 及时做出决策管理。

3. 影响 SSN 生长的高危因素

3.1. 临床特征

在 SSN 的随访过程中, 年龄较大和有肺癌病史的患者 SSN 生长风险较高。多项研究表明, 年龄与 SSN 生长有关[17] [18] [19]。随着年龄的增长, SSN 生长的风险每年增加 4% [17]。Hee 等对 338 例患者进行分析, 发现有肺癌病史是结节生长的独立危险因素[20]。另外, 最近的一项荟萃分析中, 共纳入 19 项原始研究, 包括 2444 名患者和 3012 个 SSN。根据多变量分析结果, 年龄 > 65 岁和有肺癌病史被认为是 SSN 生长的高危因素[21]。

3.2. 影像学定量分析

结节直径是 SSN 生长的独立危险因素, 已在多项研究中得到证实[17] [18] [19]。在一项 meta 分析中, 共分析了 16 篇文献的 2898 个 SSN, 结果表明最初直径较大是影响 SSN 生长发生率和生长时间的最常见危险因素[22]。Hee 等的研究中共纳入 338 例患者的 689 个结节。与未增大的结节相比, 79 个生长结节最初直径较大。该研究得出结论, 直径 ≥ 10 mm 的 SSN 生长的可能性更大[20]。与 Zhe 等人的研究结果相似, 对于 pGGN, 直径 > 10.2 mm 的 pGGN 生长发生率高达 55.6%, 因此可能需要密切随访或手术治疗[23]。直径 ≥ 10 mm 不仅与结节的生长有关, 且与结节的恶性程度相关[3] [4]。相似的, 也有研究表明直径 ≥ 8 mm 的 SSN 更容易生长[24]。

另一方面, 既往的研究提示 SSN 的立体形态与细胞学异型性和肿瘤生长有关, SSN 的 CT 衰减与细胞密度相关[25]。根据这一结果可推测 CT 衰减较大的 SSN 可能生长速度较快。Chen 等的研究证实了这一观点。该文献共纳入 1026 个 SSN, 结果表明 CT 衰减高的 SSN 更容易生长。与 pGGN 相比, 平均 CT 衰减对预测 mGGN 的自然生长更有用[14]。另外, SSN 密度的均匀性也与 SSN 生长相关[21]。

3.3. 影像学非定量分析

实性成分也是结节生长不可忽视的因素, 且与肺结节的肺侵袭性、预后、淋巴结转移相关[26] [27]。存在实性成分的 SSN 更容易生长[24] [28]。Tang 等的研究证明, mGGN 组的增长率显著高于 pGGN 组。在 5 年的随访中, mGGN 组的生长率为 67.3%, pGGN 组的生长率为 10.6% [13]。另外, 实性成分占比 (consolidation tumor ratio, CTR) 即 SSN 的实性成分最大直径占结节最大直径的比值, 也可以预测 SSN 的生长。在 Zhedong 等的研究中, 将 SSN 分为 pGGN、异质磨玻璃结节(即仅在肺窗中可见实性成分的 SSN) 和真性混合磨玻璃结节(在肺窗和纵隔窗中均有实性成分的 SSN)。pGGN、异质混合磨玻璃结节和真性混合磨玻璃结节的中位生长时间分别为 7.7 年、6.0 年和 2.0 年。肺窗 CTR > 0.5 和纵隔窗 CTR > 0.2 的 pGGN

均在 5 年内发现生长。肺窗 CTR > 0 的 SSN 中, 90.6% 为浸润性腺癌或微浸润性腺癌[19]。还有研究表明, 实性成分大小与结节生长速度有关。pGGN 和实性成分 ≤ 5 mm 的 mGGN 的体积倍增时间和质量倍增时间明显长于实性成分 > 5 mm 的 mGGN [29]。因此在广泛肺癌筛查的时代, 为了防止过度诊断和治疗延误, 对 pGGN 或 mGGN 分别制定生长风险评估及随访指南可以帮助临床医生制定合理的结节管理方案。

另外, 一些研究表明, 空气支气管征[21] [24]、分叶征和毛刺征[30]、结节位置[18]也可能预测 SSN 的生长风险。但目前并没有太多的证据支持, 未来还需要更多的研究证实。

4. 持续稳定的 SSN 特点

在临床实践中, 经常会遇到长期持续稳定的 SSN, 用 LDCT 长期监测 SSN 是一种安全策略, 但数年重复 LDCT 扫描会产生不可忽视的后果, 例如焦虑、辐射暴露、假阳性结果和不必要的费用[31]。因此持续性 SSN 的随访策略一直是困扰临床医生的难题。2016 年, 在 Jae 等的研究中, 共纳入 218 名患者的 435 个 SSN, 所有结节均在 3 年随访期内保持稳定。该研究发现, 在后续随访中, 6.7% 的患者出现 SSN 生长。基于结节分析, SSN 增长率为 3.3%。表明 SSN 需要更长时间的随访[24]。根据 Fleischner 指南, 推荐对 SSN 进行 5 年的随访, 因为在此期间可以在 LDCT 上观察到结节生长和癌症发展。但对于稳定 5 年的 SSN 的治疗指南尚未确定。Lee 等对稳定 5 年的 SSN 进行随访, 发现 27 个(13.0%) SSN 出现生长。其中 95% 的 SSN 初始直径 < 6 mm。多变量分析结果提示空泡征、肺癌以外的癌症病史以及新实性成分的形成是 SSN 生长的重要危险因素。综上, 即使直径 < 6 mm 的 SSN 稳定 5 年, SSN 也不应被忽视[7]。在其后续的研究中, 纳入直径 ≥ 6 mm 的 SSN。235 个 SSN 中有 5 个(2%) 出现生长。这 5 个生长的 SSN 中, 有 3 个在生长后有临床分期变化(1 个病变从 Tis (原位)到 T1mi (微浸润)、2 个病变从 T1mi 到 T1a), 但随访期间没有出现肺癌的复发或转移。但这些结节的生长对临床结局无明显影响[6]。

5. 放射组学和人工智能在 SSN 生长中的应用

放射组学通过多维参数探索肿瘤成像信息的异质性并识别其中的差别, 可提高早期肺癌的诊断、改善肺癌的预后。根据放射组学提供的多角度、多维度参数, 目前已建立多种放射组学模型以鉴别肺结节良恶性、判断肺癌侵袭程度以及区别不同病理类型的肺癌[32] [33] [34]。近年来, 随着放射组学技术的不断进步, 该技术在结节生长预测应用方面也有一定突破。Yingli 等对 253 例患者的 1115 个 CT 图像进行回顾性研究, 建立了一种结合放射组学特征、大小、年龄和位置的预测列线图模型, 其预测精度(AUC = 0.911)高于放射组学预测模型(AUC = 0.892)及临床特征预测模型(AUC = 0.812) [18]。Ather 等的研究中, 从 10,000 名参与者的训练数据集中提取了 1500 个特征。研究发现恶性结节的纹理特征随着时间的推移而变化, 放射组学模型预测 SSN 生长的 AUC 为 0.802 [35]。Chen 等的研究中, 利用直径和 5 个放射组学特征建立预测模型, 其 AUC 达到 0.801 [36]。另外, 放射组学模型还可以预测 SSN 的生长速率。Zong 及其同事选择 10 个放射组学特征和 3 个影像学特征(结节密度、毛刺和血管改变)预测 SSN 的生长速度。在训练和验证集上, 综合了放射组学和放射学特征的诺模图(AUC = 0.928)的预测性能优于单独的影像学模型(AUC = 0.668)和单独的放射组学模型(AUC = 0.888) [37]。综上, 建立基于临床特征和放射组学的相关模型可以预测结节生长, 从而有效改善 SSN 的管理。然而, 基于放射组学对 SSN 生长预测的研究存在一些限制, 如患者体位改变、呼吸运动、随访时间、扫描方法及厂家的不同都会影响结节 CT 图像的变化, 这将影响放射组学特征在生长预测中的稳定性[38]。

近年来, 人工智能技术发展迅速, 特别是深度学习。深度学习一般是指通过训练多层神经网络结构对未知数据进行分类或回归。目前, 深度学习技术的算法已经达到了与资深放射科医生相当的精度水平, 且效率要高得多[39]。虽然这些算法大多建立在单个时间点收集的数据基础上, 但最近的研究也表明, 与

单个时间点的数据相比, 在分析肺结节时使用多个时间点随访数据更有价值[40]。Andrea 等的研究利用 ImageJ 软件对 SSN 进行定量分析, 偏度和线性质量密度与 SSN 生长显著相关, 最佳截止值分别为 0.90 和 19.16 mg/mm [41]。Linlin 的研究使用基于深度学习的 Dr. Wise 系统对 SSN 进行检测和分割以探究 SSN 的自然病程, 结果提示初始体积较大的 SSN 更有可能增长[42]。Guangyu 等开发了一种基于 CT 的肺结节视觉预测系统, 该系统可以在未来任何时间点以三维方式可视化和量化肺结节。该模型预测 SSN 生长的 AUC 为 0.857 [43]。尽管如此, 目前人工智能相关的研究大多聚焦于肺结节良恶性的鉴别及病理分类[32] [33], 对结节生长的研究很少。基于深度学习预测 SSN 生长的风险评估模型还有待发展, 需要在不同人群中进行验证。

6. 生长结节的分子生物学

SSN 在影像学、放射组学、病理学和分子生物学方面具有异质性[44]。Xu 等人进行的靶向基因测序表明, 50% 的非典型腺瘤样增生病例与 EGFR、BRAF、KRAS、ERBB2 和 FGFR3 或肿瘤抑制基因 TP53 的驱动突变有关。随着原位腺癌的发展, 这种突变频率增加到 70% 以上[45]。提示这些基因突变在肿瘤的恶性进展中发挥着重要作用。还有研究表明, 与野生型 SSN 相比, 具有 EGFR 突变的 SSN 体积生长更快、实性成分增加更快[46]。Yong 等对 465 名经手术切除的 SSN 患者进行分析, 发现 mGGN 比 pGGN 更容易检测出 EGFR 突变, 浸润性腺癌中 EGFR 突变和 EML4-ALK 融合基因的检出率较高[44]。Jing 等纳入 1800 例经病理证实为肺腺癌的 SSN 患者, 根据《中国肺癌筛查与治疗专家共识》将患者分为高危组和非高危组。高危组浸润性腺癌发生率较高, 非高危组癌前病变和微浸润腺癌发生率较高。两组 EGFR 突变发生率无统计学意义, 而 TP53 和 KRAS 突变发生率在高危组中较高[47]。

综上, SSN 的自然生长特征反映了肿瘤内部的异质性。从分子生物学角度研究 SSN 生长的相关因素可能成为未来预测 SSN 生长的可行途径。另一方面, 结合放射组学、分子生物学预测 SSN 生长或许是未来的研究热点。但值得注意的是, 早期发现的 SSN 直径通常很小且密度浅淡, 且在临床诊断和治疗中获得基因检测结果并不是一件容易的事情。

7. 小结

持续性 SSN 生长缓慢, 因此长期随访是减少过度治疗的安全策略。对于持续稳定的 SSN, 随访时间应至少为 5 年, 并重点关注高危人群。年龄、肺癌病史、初始直径、实性成分占比和一些影像学特征是 SSN 生长的重要危险因素。SSN 生长的分子机制值得进一步探索。结合影像特征、影像组学特征、人工智能数据预测 SSN 的生长情况及评估 SSN 的生长风险是未来的发展方向。多组学模型可为 SSN 患者临床诊疗策略的制定提供参考, 具有显著的临床应用价值。

参考文献

- [1] Liu, Y.-C., Liang, C.-H., Wu, Y.-J., *et al.* (2023) Managing Persistent Subsolid Nodules in Lung Cancer: Education, Decision Making, and Impact of Interval Growth Patterns. *Diagnostics*, **13**, Article No. 2674. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13162674>
- [2] Borczuk, A.C. and Cooper, W.A. (2021) WHO Classification of Tumours. Thoracic Tumours. 5th Edition, World Health Organization, Geneva, 1-565.
- [3] Lee, G.D., Park, C.H., Park, H.S., *et al.* (2018) Lung Adenocarcinoma Invasiveness Risk in Pure Ground-Glass Opacity Lung Nodules Smaller than 2 cm. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, **67**, 321-328. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1612615>
- [4] Hu, F., Huang, H., Jiang, Y., *et al.* (2021) Discriminating Invasive Adenocarcinoma among Lung Pure Ground-Glass Nodules: A Multi-Parameter Prediction Model. *Journal of Thoracic Disease*, **13**, 5383-5394. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-786>

- [5] Kakinuma, R., Muramatsu, Y. and Kusumoto, M. (2015) Solitary Pure Ground-Glass Nodules 5 mm or Smaller: Frequency of Growth. *Radiology*, **276**, 873-882. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141071>
- [6] Lee, J.H., Lim, W.H., Hong, J.H., *et al.* (2020) Growth and Clinical Impact of 6-mm or Larger Subsolid Nodules after 5 Years of Stability at Chest CT. *Radiology*, **295**, 448-455. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191921>
- [7] Lee, H.W., Jin, K.-N., Lee, J.-K., *et al.* (2019) Long-Term Follow-Up of Ground-Glass Nodules after 5 Years of Stability. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 1370-1377. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.005>
- [8] Bankier, A.A., Macmahon, H., Goo, J.M., *et al.* (2017) Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*, **285**, 584-600. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162894>
- [9] Callister, M.E.J., Baldwin, D.R., Akram, A.R., *et al.* (2015) British Thoracic Society Guidelines for the Investigation and Management of Pulmonary Nodules: Accredited by NICE. *Thorax*, **70**, ii1-ii54. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207168>
- [10] Zhao, Y., Xie, X., De Koning, H.J., *et al.* (2011) NELSON Lung Cancer Screening Study. *Cancer Imaging*, **11**, S79-S84. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2011.9020>
- [11] Kim, H., Park, C.M., Hwang, E.J., *et al.* (2017) Pulmonary Subsolid Nodules: Value of Semi-Automatic Measurement in Diagnostic Accuracy, Diagnostic Reproducibility and Nodule Classification Agreement. *European Radiology*, **28**, 2124-2133. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5171-7>
- [12] Kakinuma, R., Ashizawa, K., Kuriyama, K., *et al.* (2012) Measurement of Focal Ground-Glass Opacity Diameters on CT Images. *Academic Radiology*, **19**, 389-394. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2011.12.002>
- [13] Tang, E.-K., Chen, C.-S., Wu, C.C., *et al.* (2019) Natural History of Persistent Pulmonary Subsolid Nodules: Long-Term Observation of Different Interval Growth. *Heart, Lung and Circulation*, **28**, 1747-1754. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.08.015>
- [14] Gao, C., Li, J., Wu, L., *et al.* (2020) The Natural Growth of Subsolid Nodules Predicted by Quantitative Initial CT Features: A Systematic Review. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 318. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00318>
- [15] Cronin, P., Lee, J.H., Hwang, E.J., *et al.* (2022) Determination of the Optimum Definition of Growth Evaluation for Indeterminate Pulmonary Nodules Detected in Lung Cancer Screening. *PLOS ONE*, **17**, e0274583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274583>
- [16] He, Y., Xiong, Z., Zhang, J., *et al.* (2023) Growth Assessment of Pure Ground-Glass Nodules on CT: Comparison of Density and Size Measurement Methods. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 9937-9946. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04918-5>
- [17] Guo, X., Jia, X., Zhang, D., *et al.* (2022) Indeterminate Pulmonary Subsolid Nodules in Patients with No History of Cancer: Growing Prediction, CT Pattern, and Pathological Diagnosis. *Diagnostic and Interventional Radiology*, **28**, 230-238. <https://doi.org/10.5152/dir.2022.211100>
- [18] Sun, Y., Ma, Z., Zhao, W., *et al.* (2023) Computed Tomography Radiomics in Growth Prediction of Pulmonary Ground-Glass Nodules. *European Journal of Radiology*, **159**, Article ID: 110684. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110684>
- [19] Zhang, Z., Zhou, L., Min, X., *et al.* (2023) Long-Term Follow-Up of Persistent Pulmonary Subsolid Nodules: Natural Course of Pure, Heterogeneous, and Real Part-Solid Ground-Glass Nodules. *Thoracic Cancer*, **14**, 1059-1070. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110684>
- [20] Yoon, H.Y., Bae, J.Y., Kim, Y., *et al.* (2019) Risk Factors Associated with an Increase in the Size of Ground - Glass Lung Nodules on Chest Computed Tomography. *Thoracic Cancer*, **10**, 1544-1551. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13098>
- [21] Liang, X., Liu, M., Li, M., *et al.* (2022) Clinical and CT Features of Subsolid Pulmonary Nodules with Interval Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 929174. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.929174>
- [22] Wu, L., Gao, C., Kong, N., *et al.* (2022) The Long-Term Course of Subsolid Nodules and Predictors of Interval Growth on Chest CT: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Radiology*, **33**, 2075-2088. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09138-y>
- [23] Shi, Z., Deng, J., She, Y., *et al.* (2019) Quantitative Features Can Predict Further Growth of Persistent Pure Ground-Glass Nodule. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **9**, 283-291. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.01.04>
- [24] Cho, J., Kim, E.S., Kim, S.J., *et al.* (2016) Long-Term Follow-Up of Small Pulmonary Ground-Glass Nodules Stable for 3 Years: Implications of the Proper Follow-Up Period and Risk Factors for Subsequent Growth. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 1453-1459. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.026>
- [25] Barletta, J.A., Yeap, B.Y. and Chirieac, L.R. (2009) Prognostic Significance of Grading in Lung Adenocarcinoma.

- Cancer*, **116**, 659-669. <https://doi.org/10.1002/cncr.24831>
- [26] Kato, T., Iwano, S., Hanamatsu, Y., *et al.* (2023) Prognostic Impact of Highly Solid Component in Early-Stage Solid Lung Adenocarcinoma. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **13**, 5641-5652. <https://doi.org/10.21037/qims-23-36>
- [27] Xi, J., Yin, J., Liang, J., *et al.* (2021) Prognostic Impact of Radiological Consolidation Tumor Ratio in Clinical Stage IA Pulmonary Ground Glass Opacities. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 616149. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.616149>
- [28] Lee, J.H., Park, C.M., Lee, S.M., *et al.* (2015) Persistent Pulmonary Subsolid Nodules with Solid Portions of 5 mm or Smaller: Their Natural Course and Predictors of Interval Growth. *European Radiology*, **26**, 1529-1537. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4017-4>
- [29] Song, Y.S., Park, C.M., Park, S.J., *et al.* (2014) Volume and Mass Doubling Times of Persistent Pulmonary Subsolid Nodules Detected in Patients without Known Malignancy. *Radiology*, **273**, 276-284. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132324>
- [30] Xia, T., Cai, M., Zhuang, Y., *et al.* (2020) Risk Factors for the Growth of Residual Nodule in Surgical Patients with Adenocarcinoma Presenting as Multifocal Ground-Glass Nodules. *European Journal of Radiology*, **133**, Article ID: 109332. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109332>
- [31] Silva, M., Prokop, M., Jacobs, C., *et al.* (2018) Long-Term Active Surveillance of Screening Detected Subsolid Nodules Is a Safe Strategy to Reduce Overtreatment. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 1454-1463. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.06.013>
- [32] Lin, C.-Y., Guo, S.-M., Lien, J.-J., *et al.* (2023) Combined Model Integrating Deep Learning, Radiomics, and Clinical Data to Classify Lung Nodules at Chest CT. *La Radiologia Medica*. <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01730-6>
- [33] Huang, W., Deng, H., Li, Z., *et al.* (2023) Baseline Whole-Lung CT Features Deriving from Deep Learning and Radiomics: Prediction of Benign and Malignant Pulmonary Ground-Glass Nodules. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1255007. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1255007>
- [34] Kao, T.-N., Hsieh, M.-S., Chen, L.-W., *et al.* (2022) CT-Based Radiomic Analysis for Preoperative Prediction of Tumor Invasiveness in Lung Adenocarcinoma Presenting as Pure Ground-Glass Nodule. *Cancers*, **14**, Article No. 5888. <https://doi.org/10.3390/cancers14235888>
- [35] Ather, S., Kadir, T. and Gleeson, F. (2020) Artificial Intelligence and Radiomics in Pulmonary Nodule Management: Current Status and Future Applications. *Clinical Radiology*, **75**, 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.04.017>
- [36] Gao, C., Yan, J., Luo, Y., *et al.* (2020) The Growth Trend Predictions in Pulmonary Ground Glass Nodules Based on Radiomic CT Features. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 580509. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.04.017>
- [37] Ma, Z.J., Ma, Z.X., Sun, Y.L., *et al.* (2023) Prediction of Subsolid Pulmonary Nodule Growth Rate Using Radiomics. *BMC Medical Imaging*, **23**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s12880-023-01143-x>
- [38] Wu, Y.-J., Wu, F.-Z., Yang, S.-C., *et al.* (2022) Radiomics in Early Lung Cancer Diagnosis: From Diagnosis to Clinical Decision Support and Education. *Diagnostics*, **12**, Article No. 1064. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051064>
- [39] Kim, R.Y., Oke, J.L., Dotson, T.L., *et al.* (2023) Effect of an Artificial Intelligence Tool on Management Decisions for Indeterminate Pulmonary Nodules. *Respirology*, **28**, 582-584. <https://doi.org/10.1111/resp.14502>
- [40] Balagurunathan, Y., Beers, A., Mcnitt-Gray, M., *et al.* (2021) Lung Nodule Malignancy Prediction in Sequential CT Scans: Summary of ISBI 2018 Challenge. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **40**, 3748-3761. <https://doi.org/10.1109/TMI.2021.3097665>
- [41] Borghesi, A., Coviello, F.L., Scrimieri, A., *et al.* (2023) Software-Based Quantitative CT Analysis to Predict the Growth Trend of Persistent Nonsolid Pulmonary Nodules: A Retrospective Study. *La Radiologia Medica*, **128**, 734-743. <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01648-z>
- [42] Qi, L.-L., Wang, J.-W., Yang, L., *et al.* (2020) Natural History of Pathologically Confirmed Pulmonary Subsolid Nodules with Deep Learning-Assisted Nodule Segmentation. *European Radiology*, **31**, 3884-3897. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07450-z>
- [43] Tao, G., Zhu, L., Chen, Q., *et al.* (2022) Prediction of Future Imagery of Lung Nodule as Growth Modeling with Follow-Up Computed Tomography Scans Using Deep Learning: A Retrospective Cohort Study. *Translational Lung Cancer Research*, **11**, 250-262. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-59>
- [44] Cai, Y., Chen, T., Zhang, S., *et al.* (2023) Correlation Exploration among CT Imaging, Pathology and Genotype of Pulmonary Ground-Glass Opacity. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **27**, 2021-2031. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17797>
- [45] Xu, X., Li, N., Zhao, R., *et al.* (2017) Targeted Next-Generation Sequencing for Analyzing the Genetic Alterations in Atypical Adenomatous Hyperplasia and Adenocarcinoma *in Situ*. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*,

143, 2447-2453. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2500-9>

- [46] Lu, Q., Ma, Y., An, Z., *et al.* (2018) Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Accelerates Radiographic Progression in Lung Adenocarcinoma Presented as a Solitary Ground-Glass Opacity. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 6030-6039. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.19>
- [47] Ren, J., Wang, Y., Liu, C., *et al.* (2023) Correlation Analysis of Clinical, Pathological, Imaging and Genetic Features of Ground-Glass Nodule Featured Lung Adenocarcinomas between High-Risk and Non-High-Risk Individuals. *European Journal of Medical Research*, **28**, 1-14. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01462-3>