

计算机断层扫描图像放射组学分析鉴别诊断磨玻璃密度肺腺癌的浸润性

李 强, 窦文广, 李 正, 梁长华, 岳军艳

(新乡医学院第一附属医院, 河南 卫辉 453100)

摘 要: [目的] 通过放射组学分析方法研究鉴别在计算机断层扫描(computed tomography, CT)图像中表现为亚实性磨玻璃结节(ground-glass nodules, GGNs), 是属于侵袭性肺腺癌(invasive pulmonary adenocarcinomas, IPAs)或非 IPA, 并结合传统 CT 图像定性特征与其他临床特征制定诊断 IPA 诺模图模型。[方法] 回顾性收集 2015 年 2 月至 2019 年 4 月在新乡医学院第一附属医院进行手术确诊的 88 例患者, 共计 100 个亚实性结节(56 个 IPA 和 44 个非 IPA)。选取增强 CT 动脉期图像进行 3D 结节感兴趣区的分割并计算定量放射组学特征。使用逻辑回归分析将一组常规临床风险因素和放射医生视觉评估的定性 CT 成像特征与放射学特征进行比较。建立 3 种诊断模型, 即使用临床风险因素和 CT 定性特征的基础模型, 使用包含具有统计学意义的放射组学特征模型, 以及结合所有重要特征的诺模图模型, 并根据接受者操作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)对三种模型的诊断效能分别进行比较。[结果] 除了 3 个视觉评估的 CT 定性成像特征外, 还发现从数百个放射学特征中选择的另外三个定量特征($P<0.05$)与诊断 IPA 显著性相关。ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)的显示采用诊断诺模图模型区分 IPA 与非 IPA 的性能最佳($AUC=0.903$), 均高于基础模型($AUC=0.853$, $P=0.0009$)或放射组学模型($AUC=0.769$, $P<0.0001$)。决策曲线分析也表明在临床诊断中使用此诺模图模型的潜在益处。[结论] 除临床评估的 CT 图像定性特征外, 定量放射学特征为鉴别 IPA 和非 IPA 提供了有效帮助, 基于以上两类重要特征的诊断列线图模型在临床上可用于术前决策。

主题词: 放射组学; 肺腺癌; 计算机断层摄影; 磨玻璃结节

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)01-0047-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.01.B010

CT Radiomic Features of Part-solid Ground-glass Nodules in Differentiation Between Invasive and Non-invasive Pulmonary Adenocarcinomas

LI Qiang, DOU Wen-guang, LI Zheng, LIANG Chang-hua, YUE Jun-yan

(The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui 453100, China)

Abstract: [Objective] To differentiate the invasive pulmonary adenocarcinomas (IPAs) from non-IPAs by CT radiomic imaging features of part-solid ground-glass nodules(GGNs). [Methods] The clinical data and imaging findings of 88 patients with pulmonary adenocarcinoma presenting as part-solid GGNs (56 IPA and 44 non IPA) confirmed by operation in our hospital from February 2015 to April 2019 were retrospectively analyzed. Quantitative radiomic features were computed automatically on 3D nodule volume segmented from arterial-phase contrast-enhanced CT images. A set of regular risk factors and visually-assessed qualitative CT imaging features were compared with the radiomic features using logistic regression analysis. Three diagnostic models, i.e., a basis model using the clinical factors and qualitative CT features, a radiomics model using significant radiomic features, and a nomogram model combining all significant features, were established and compared with receiver operating characteristic(ROC) curves. [Results] In addition to three visually-assessed qualitative imaging features, another three quantitative features selected from hundreds of radiomic features were found to be significantly(all $P<0.05$) associated with IPAs. The diagnostic nomogram model showed a significantly higher performance [area under the ROC curve(AUC) = 0.903] in differentiating IPAs from non-IPAs than either the basis model($AUC=0.853$, $P=0.0009$) or the radiomics model($AUC=0.769$, $P<0.0001$). Decision curve analysis indicated a potential benefit of using such a nomogram model in clinical diagnosis. [Conclusion] Quantitative radiomic features of GGNs provide additional information over clinically-assessed qualitative features for differentiating IPAs from non-IPAs, and a diagnostic nomogram model including all these significant features may be clinically useful in preoperative strategy planning.

Subject words: radiomics; pulmonary adenocarcinoma; computed tomography; ground-glass nodules

基金项目: 河南省科学技术厅课题项目(182102310494)

通信作者: 岳军艳, 副主任医师, 副教授, 硕士; 新乡医学院第一附属医院, 河南省卫辉市健康路 88 号(453100);

E-mail: xqlhyh201314@163.com

收稿日期: 2020-05-11; **修回日期:** 2020-08-31

2011年肺腺癌的多学科分类表明,肺腺癌可以选择最佳个体化治疗手段,治疗前必须对肺腺癌进行全面的组织学分类^[1]。肺叶切除仍然是浸润性肺腺癌(invasive pulmonary adenocarcinomas, IPA)的标准手术治疗,预后较差。对于非IPA,如原位癌和微浸润腺癌,因其良好的预后考虑进行子叶切除,具有较高的5年无病生存期。为了使外科手术的切除范围更加精确,在术前准确鉴别IPA和非IPA变得越来越关键^[2]。许多研究表明,亚实性磨玻璃密度结节(ground-glass nodules, GGNs)的计算机断层扫描(computed tomography, CT)图像与组织病理学之间存在相关性^[3]。CT图像中结节的形态学评估具有一定价值,但是视觉的定性评估对于鉴别磨玻璃密度结节的作用是有限的^[4]。放射组学是一项从医学影像图像,如CT、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等提取并分析定量的成像特征的技术^[5]。近几年关于肺结节相关的放射组学研究在组织学亚型、基因表达、恶性肿瘤预测、治疗预后等方面具有良好的表现。然而,基于放射学方法研究GGNs的工作报道较少^[6]。本研究探索分析放射组学成像特征、临床风险因素和视觉评估的定性CT成像特征,以鉴别诊断IPA和非IPA,并基于其中具有统计学意义的特征开发了诺模图诊断模型。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2015年2月至2019年4月住院期间胸部CT检查发现GGN的患者病例。步骤如下:(1)在胸外科住院患者中,选择所有CT扫描均使用关键词“ground-glass opacity(GGO)”“GGN”“部分实性结节”“非实性结节”“磨玻璃不透明”和“磨玻璃结节”进行手术确诊的病理结果报告可用。在CT报告和病理证实的病变中共有660例关键词“GGO”“GGN”“部分实性结节”“非实性结节”“磨玻璃不透明”“磨玻璃结节”的患者被纳入。(2)选择通过Toshiba Aquilion ONE 320排CT获得的331例CT扫描患者。为保持统一的采集方案和参数,留下121例薄层图像(层厚1.0mm)。由两位放射科医师审查所有CT扫描并排除大于3cm病灶的GGN,共有88

例患者进行了100个GGN的进一步分析。两名医师之间的病灶判断差异由第三位放射科医师裁决,以达成共识。

最终纳入病例88例,年龄33~78岁;平均年龄(56.45±8.60)岁,共计100个结节被纳入研究。其中男性22例,年龄35~78岁,平均年龄(53.46±9.81)岁;女性66例,年龄33~77岁,平均年龄(56.56±10.02)岁。在这100个结节中,随机选择了69个组成训练组用于模型开发,而其余31个结节组成测试组用作模型测试的独立队列。

1.2 CT扫描成像参数及流程

所有患者均使用相同的Toshiba Aquilion ONE 320排CT进行胸部增强CT扫描。采集参数如下:100kV;旋转时间为0.5s;探测器准直,80mm×0.5mm;重建视野,350mm×350mm;显示矩阵:512×512。常规非增强CT后,用高压注射器以2.5~3.0ml/s的速率静脉注射70~90ml碘造影剂20~25s后进行动脉期造影增强CT。重建对比增强CT,重建层厚为1.0mm,重建间隔为1.0mm,重建算法为stand。

1.3 图像特征

临床危险因素和医生视觉评估的定性CT图像特征:第一组特征是典型的临床风险因素,包括年龄、性别、家族史和吸烟史。第二组特征是基于当前临床诊断的视觉评估的定性CT成像特征,包括病灶形状、边缘、位置、病变大小、胸膜牵拉、扩张的细支气管、小血管扩张,实性成分大小和实性成分占比。从临床报告中回顾性地提取以上风险因素和定性CT图像特征。

定量放射组学特征和放射组学模型:第三组特征是从结节中提取的数百个定量放射组学特征。首先通过放射科医生手动分割结节,沿着每个CT薄层图像上的结节的边界绘制感兴趣区域(region of interest, ROI),直到整个结节被覆盖,产生三维结节分割。使用AK软件(GE, USA)从三维结节体积自动计算总共396个通常报告的放射学特征。

ROI分割的测量者内和测量者间一致性:ROI描述可能会存在测量者的误差。在15例随机选择的患者(10例IPA和5例非IPA患者)上分析了ROI分割的再现性。首先,两名放射科医师(测量者1和测量者2)独立完成15例患者的ROI手动分割。然后,一名放射科医师(测量1)在第一轮描绘后一周

后重复 ROI 分割,遵循相同的程序。在适当的情况下,使用独立样本 t 检验或 Kruskal-Wallis H 检验来评估分割的 ROI 内的放射组学特征之间的差异。测量者内(测量者 1 前后 2 次)和测量者之间(测量者 1 vs 测量者 2)通过相关系数(intra/intro-class correlation coefficient, ICC)评估一致性,其值大于 0.75 表示可接受的一致性^[7]。

1.4 诊断建模

构建三种模型:基础模型、放射组学模型和诺模图模型。ROC 曲线下面积(AUC)用于评估模型性能;Z 检验用于比较三种模型之间的 AUC。

基础模型是基于临床风险因素和视觉评估的定性 CT 成像特征。通过使用独立样本 t 检验的单变量分析或 Kruskal-Wallis 检验来比较 IPA 和非 IPA 之间的特征差异。通过逻辑回归模型进行多变量分析,以建立具有由单变量分析产生的显著性独立变量的基础模型。

放射学模型是仅基于选定的放射组学特征。首先进行单变量分析,包括正态性检验、方差分析以及 Kruskal-Wallis H 检验,以比较训练组中两组(IPAs 与非 IPA)之间定量放射学特征的差异(基于 69 例患者进行模型开发)。执行特征减少以移除与其他特征高度相关的特征(即相关系数 r 的绝对值等于或大于 0.90)。对特征去冗余后的剩余特征,使用逻辑回归分析来构建放射组学模型以预测 IPA 与非 IPA。通过线性组合由逻辑回归模型的每个相应系数加权的所选择的放射学特征,为每个患者计算放射学组评分,即 Rad 评分。

通过多变量逻辑回归分析建立的诺模图模型是基于基础模型中选择的基本特征与放射组学模型中特征的组合。为了评估诺模图模型的潜在临床诊断效果,我们进行了决策曲线分析,量化了在不同阈值概率下使用这种模型的净效益^[8]。

1.5 统计学处理

数据分析均使用 R 语言软件(版本 3.3.3;R Foundation for Sta-

tistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org>)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础模型

IPA 和非 IPA 之间的临床风险因素差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

对于定性 CT 成像特征,确定了 3 个显著性特征单变量分析显示,IPA 比非 IPA 病灶呈现出更多实性成分大小(训练组 $P=0.021$;测试组 $P=0.003$),更高的实性成分占比(训练组 $P=0.029$;测试组 $P=0.003$),以及更多的胸膜牵拉(训练组 $P=0.010$;测试组 $P=0.011$)(Table 2)。

基于 3 个显著性特征(即胸膜牵拉、实性成分大

Table 1 Comparison of clinical risk factors in two group

Index		IPAs	non IPAs	t/χ^2	P
Age(years)		58.2±8.1	55.3±9.2	1.557	0.123
Gender	Male	15	7	0.775	0.379
	Female	38	28		
Family history	Yes	21	13	0.055	0.815
	No	32	22		
Smoking history	Yes	11	4	1.300	0.255
	No	42	31		

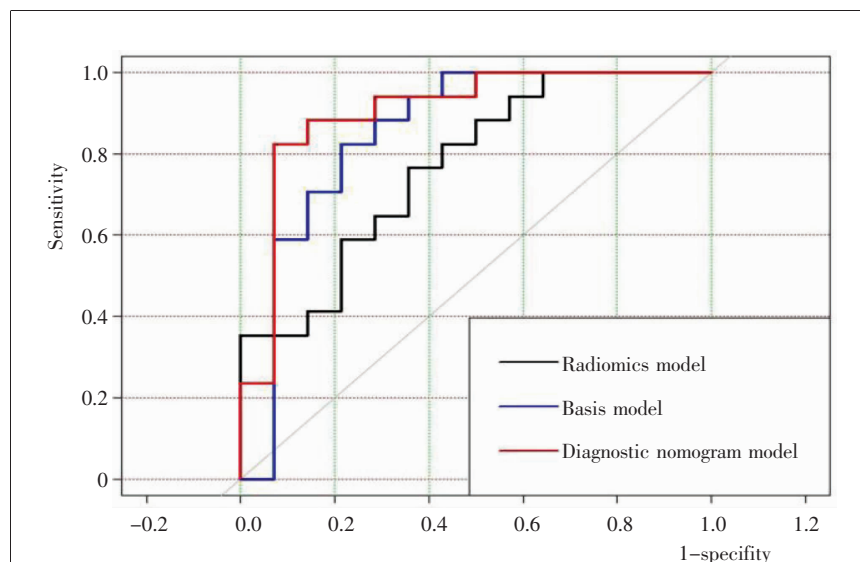


Figure 1 The ROC curve of basic model (AUC = 0.853),radioactive model (AUC=0.769) and nomograph model (AUC=0.903) were obtained. Nomographic model showed that the diagnostic efficiency of IPA and non IPA was significantly higher than that of basic model or radioactive model

Table 2 Qualitative CT imaging features of visual assessment between IPA and non IPA in training group and test group

Features	Training group			Test group		
	IPAs	non IPAs	χ^2	P	IPA	non IPA
Lesion size(cm) [median(25%,75%)]	1.90(1.30,2.30)	1.50(0.95,2.13)	1.884	0.063	1.70(1.50,2.40)	1.50(0.75,1.93)
Solid component size(cm) [median(25%,75%)]	0.86(0.37,1.16)	0.45(0.00,0.72)	2.345	0.021	0.78(0.47,0.84)	0.00(0.00,0.58)
Proportion of solid components [median(25%,75%)]	0.46(0.27,0.55)	0.29(0.00,0.48)	2.222	0.029	0.42(0.27,0.55)	0.00(0.00,0.28)
Shape [n(%)]						
Quasi circular	14(35.90)	18(60.00)	4.098	0.129	10(58.82)	9(64.29)
Phyllodes	10(25.64)	4(13.33)			5(29.41)	1(7.14)
Irregularity	15(38.46)	8(26.67)			2(11.76)	4(28.57)
Location of lesions [n(%)]						
Upper lobe	30(76.92)	20(66.67)	2.223	0.329	8(47.06)	8(57.14)
Middle period	4(10.26)	2(6.67)			2(11.76)	2(14.29)
Inferior lobe	5(12.82)	8(26.67)			7(41.18)	4(28.57)
Lesion margin [n(%)]						
Vague	9(23.08)	13(43.33)	4.040	0.133	5(29.41)	2(14.29)
Lobulation	13(33.33)	5(16.67)			7(41.18)	1(7.14)
Smooth	17(43.59)	12(40.00)			5(29.41)	11(78.57)
Pleural traction [n(%)]						
Yes	21(53.85)	25(83.33)	6.635	0.010	7(41.18)	12(85.71)
No	18(46.15)	5(16.67)			10(58.82)	2(14.29)
Expanded small air pipe[n(%)]						
Yes	9(23.08)	11(36.67)	1.521	0.217	6(35.29)	7(50.00)
No	30(76.92)	19(63.33)			11(64.71)	7(50.00)
Dilated small blood vessels[n(%)]						
Yes	3(7.69)	7(23.33)	3.347	0.067	1(5.88)	4(28.57)
No	36(92.31)	23(76.67)			16(94.12)	10(71.43)

小和实性成分占比)的基础模型显示,在区分 IPA 和非 IPA 时,AUC 为 0.853(95%CI: 0.698~1.000)(Figure 1)。

2.2 放射组学模型

测量者 1 和测量者 2 之间的放射学特征的相关系数是 0.922。测量者 1 内的相关系数为 0.915。本研究所有分析均基于测量者 1 提取的特征。在 396 个放射学特征中, IPA 和非 IPA 组有 107 个在单变量分析中存在显著性差异。在特征去冗余之后,保留了 3 个特征[集群阴影(角度 45 步长 7)、熵的集合以及球形不成比例]并用于构建放射组学模型。根据 3 个放射学特征和相应的逻辑回归系数的加权组合计算的单个“整体”特征的 Rad 评分在 IPA 之间相关($P=0.040$)(平均 Rad 评分=1.037,范围: 0.326~2.587) 和非 IPA (平均 Rad 评分=-0.536,范围:-1.385~0.096)区分 CT 图像表现为 GGN 的 IPA 和非 IPA(Figure 1)。

2.3 诺模图模型

多元逻辑回归分析(Table 3)显示三种定性 CT 成像特征[胸膜牵拉($P=0.006$),实性成分大小($P=0.045$)和实性成分占比($P=0.020$)]和定量 Rad 评分($P=0.046$)均与 I-PA 显著性相关,其调整后的比值比分别为 7.189,0.075,194.786 和 2.016(Table 3)。基于这 4 个特征的诊断列线图模型(Figure 2)诊断 IPA AUC 为 0.903 (95%CI:0.845~0.975)。

诊断列线图模型在区分 IPA 与非 IPA 方面的表现显著性优于基础模型 (AUC=0.853, $P=0.0009$) 或放射组学模型 (AUC=0.769, $P<0.0001$)。

决策曲线分析(Figure 3)表明,当阈值概率在 30%~90%范围内时,诺模图模型在区分 IPA 与非 IPA 方面更具有诊断益处。

3 讨论

本研究使用 3 种模型(基础模型、放射组学模型和诺模图模型)考察常规临床危险因素,视觉评估的定性 CT 图像特征以

及定量放射组学特征以区分 IPA 和非 IPA，结果表明基础模型优于放射组学模型，当放射学特征相结合时，诺模图模型比单纯的基础模型或放射组学模

型表现更好。本研究表明,放射组学特征可以提供关于 IPA 诊断的额外有效信息。既往研究也报道了关于放射组学特征互补效应的类似发现^[6]。基于优良的 AUC 诊断性能,本研究建立的诺模图模型可以帮助鉴别 CT 图像上表现为 GGN 的非 IPA 和 IPA，有助于为该疾病的临床治疗决策提供有效信息。

近年来,放射组学可适用于评估肺结节的表型异质性,故放射组学特征分析的应用已受到越来越多的重视。肺结节体积

内的基因组异质性可被组学数据捕获,纹理成像功能进行成像数据的统计评估,以获得疾病诊断、表型或预后价值^[9]。定量放射学特征的再现性对于临床转化应用至关重要。虽然放射学特征的计算都是自动化的,但结节分割是由放射科医生手动完成的,这可能会引入阅片者的变异。因此,我们追加了可重复性实验,其中 ROI 描绘的阅片者内和阅片者间可重复性都是可接受的,为放射学特征的自动量化提供了足

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of four important characteristics

Variable	β	OR(95%CI)	P
Intercept	-0.729	0.482(0.191~1.220)	0.125
Rad score	0.701	2.016(1.012~4.020)	0.046
Pleural traction	1.973	7.189(1.750~29.500)	0.006
Solid component size	-2.590	0.075(0.006~0.941)	0.045
Proportion of solid components	5.272	194.786(2.290~1660.000)	0.020

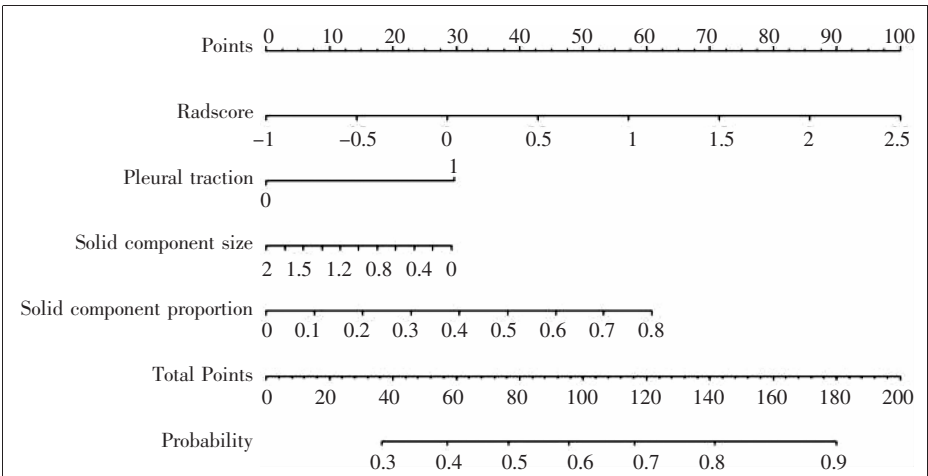


Figure 2 Diagnostic nomograms were constructed based on four significant features, RAD score, pleural traction, size and proportion of solid components

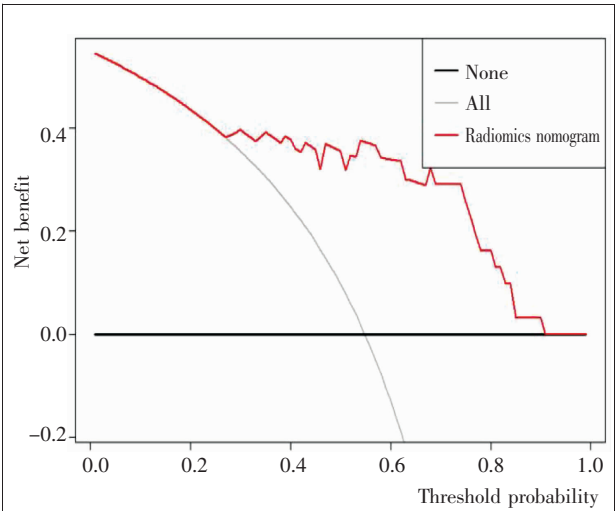


Figure 3 Decision curve analysis of diagnostic nomogram model(grey line represents the assumption that all patients have invasive lung adenocarcinoma,black line indicates that no patient has IPA,and red line represents the net benefit of using nomographic model to diagnose IPA)

够的稳健性。

三个定性特征,胸膜牵拉、实性成分大小和实性成分占比的重要性与临床评估相关^[10]。肿瘤、纤维化增殖或折叠肺泡空间的侵入性组件通常显示为 GGNs 的 CT 图像中实性成分。CT 图像上的实性成分直径与病理学揭示的侵入性成分之间存在很强的相关性^[11]。此外,实性成分大小是疾病预后的重要因素^[12]。本研究还发现实性成分占比是一个重要的独立鉴别因素。实性成分占比 $\geq 50\%$ 被认为是病理学中侵袭能力的临界值^[3],小于 3cm 的病灶,实性成分占比 $>50\%$ 的病灶,其淋巴结转移率为 21%~26%^[13]。肺 CT 图像胸膜凹陷可代表肿瘤周围中央纤维化的结果和周围组织收缩纤维化,这种征象常在恶性病变中被发现(58%~93%)^[7]。此外,Fan 等^[8]发现恶性 GGNs 中胸膜凹陷的发生率明显高于良性 GGNs (70.5% vs 4.8%)。据推断该特征可能与肿瘤内促纤

维增生反应有关^[14]。Nambu 等^[15]还假设这可能归因于病灶内实性成分的强烈收缩。本研究中,在结节边界上仔细描绘了 ROI 而没有囊括周边胸膜。因此,胸膜相关为特征的有效信息可能不会被放射学特征完全捕获,同理,放射组学模型也无法完全捕获。这可能部分解释了诺模图模型中最终选择的显著性定性 CT 特征(胸膜凹陷,实性成分大小和实性成分占比)和定量放射学特征(即 Rad-评分)的互补性质。因此有必要将这 4 个重要特征进行整合以构建诺模图模型。

本研究也存在一定局限性:首先,本研究为回顾性单中心研究,研究队列的样本量适中。为最大限度排除由 CT 扫描仪、成像方案和病变大小的差异引起潜在混杂效应,我们不得不排除大量不符合纳入标准的患者。Mackin 等^[16]发现在评估放射学特征变异性时应考虑扫描仪间的差异。因此,本研究纳入的 CT 图像均由相同的 CT 扫描仪和相同的采集流程生成。本研究体现了数据分析的科学严谨性,也期望将本研究结果在更大样本量的队列中加以验证;其次,结节分割由放射科医师手动完成,耗时且可能人为误差,未来需要应用更精确且稳健的全自动计算机算法分割 ROI;最后,诺模图模型中包含的 3 个定性成像特征也存在一定人为误差,因其由放射科医师进行视觉评估。如果设计成更具描述性的定量放射学特征以获得这些定性特征背后的基本信息,就可能完全使用所有定量放射学特征建立更全的诺模图模型。

参考文献:

- [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]. J Thorac Oncol, 2011, 6(2):244-285.
- [2] Kobayashi Y, Sakao Y, Deshpande GA, et al. The association between baseline clinical-radiological characteristics and growth of pulmonary nodules with ground-glass opacity[J]. Lung Cancer, 2014, 83(1):61-66.
- [3] Wilson R, Devaraj A. Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(1):86-91.
- [4] 吕洁霞. 多层螺旋 CT 血管成像在腹部肿瘤诊断中的应用价值分析[J]. 中国基层医药, 2019, 26(1):15-18.
Lyu JX. Clinical value of multi-slice spiral CT angiography in the diagnosis of abdominal tumors[J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2019, 26(1):15-18.
- [5] Wu WM, Parmar C, Grossmann P, et al. Exploratory study to identify radiomics classifiers for lung cancer histology[J]. Front Oncol, 2016, 6:71.
- [6] Liu Y, Kim J, Balagurunathan Y, et al. Radiomic features are associated with EGFR mutation status in lung adenocarcinomas[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(5):441-448.e6.
- [7] 张艳明, 吕晓波, 赵学红, 等. 磁共振全身扩散加权成像在肺癌化疗疗效评估中的应用[J]. 中国基层医药, 2019, 26(1):6-9.
Zhang YM, Lyu XB, Zhao XH, et al. Application of whole-body magnetic resonance diffusion weighted imaging in evaluating the chemotherapy response for lung cancer[J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2019, 26(1):6-9.
- [8] Fan L, Liu SY, Li QC, et al. Multidetector CT features of pulmonary focal ground-glass opacity: differences between benign and malignant[J]. Br J Radiol, 2012, 85(1015):897-904.
- [9] Lambin P, Rth L, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12):749-762.
- [10] Lee SM, Park CM, Goo JM, et al. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differentiation by using CT features[J]. Radiology, 2013, 268(1):265-273.
- [11] Lee KH, Goo JM, Park SJ, et al. Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(1):74-82.
- [12] Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Prognostic significance of using solid versus whole tumor size on high-resolution computed tomography for predicting pathologic malignant grade of tumors in clinical stage I A lung adenocarcinoma: a multicenter study[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 143(3):607-612.
- [13] Nakata M, Sawada S, Yamashita M, et al. Objective radiologic analysis of ground-glass opacity aimed at curative limited resection for small peripheral non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 129(6):1226-1231.
- [14] Zhang Y, Shen Y, Qiang JW, et al. HRCT features distinguishing pre-invasive from invasive pulmonary adenocarcinomas appearing as ground-glass nodules[J]. Eur Radiol, 2016, 26(9):2921-2928.
- [15] Nambu A, Araki T, Taguchi Y, et al. Focal area of ground-glass opacity and ground-glass opacity predominance on thin-section CT: discrimination between neoplastic and non-neoplastic lesions[J]. Clin Radiol, 2005, 60(9):1006-1017.
- [16] Mackin D, Fave X, Zhang L, et al. Measuring computed tomography scanner variability of radiomics features[J]. Invest Radiol, 2015, 50(11):757-765.