



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

亚实性肺结节浸润性腺癌风险列线图模型的建立

梁晴, 陈书艳

引用本文:

梁晴, 陈书艳. 亚实性肺结节浸润性腺癌风险列线图模型的建立[J]. 中国临床医学, 2021, 28(5): 879–884.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210837>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

高分辨率CT肺纯磨玻璃结节影像特征与肺腺癌病理新分类的相关性

Correlation between HRCT features of pulmonary pure ground-glass nodules and the new pathologic classification of lung adenocarcinoma

中国临床医学. 2016, 23(4): 449–453 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160411>

急诊住院患者急性肾损伤的预测模型构建

Establishment of a predictive model for acute kidney injury in emergency inpatients

中国临床医学. 2021, 28(4): 562–567 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20201944>

基于多中心的中国乳腺浸润性微乳头状癌的临床特征分析

Clinical features of patients with invasive micropapillary carcinoma of breast among multiple centers in China

中国临床医学. 2018, 25(4): 578–580 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171133>

单羧酸转运蛋白4在胰腺癌中的表达及临床预后价值

Expression of monocarboxylate transporter 4 in pancreatic cancer and its prognostic value

中国临床医学. 2020, 27(5): 730–734 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201945>

肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤的临床病理特征

Clinicopathologic characteristics of lung ciliated muconodular papillary tumor

中国临床医学. 2020, 27(4): 649–653 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191196>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210837

亚实性肺结节浸润性腺癌风险列线图模型的建立

梁 晴¹, 陈书艳^{2*}

1. 上海交通大学医学院附属新华医院全科医学科, 上海 200092

2. 上海交通大学医学院附属新华医院老年医学科, 上海 200092

引用本文 梁 晴, 陈书艳. 亚实性肺结节浸润性腺癌风险列线图模型的建立[J]. 中国临床医学, 2021, 28(5): 879-884.
LIANG Q, CHEN S Y. A nomogram for predicting the risk of invasive adenocarcinoma in patients with a sub-solid nodule[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(5): 879-884.

[摘要] **目的:**建立亚实性结节浸润性腺癌风险预测模型,为制订合适的亚实性结节临床诊疗策略提供参考。**方法:**收集 2019 年 11 月至 2020 年 12 月上海交通大学医学院附属新华医院收治的手术切除、病理为腺癌的亚实性结节患者 221 例,分析患者临床资料、血清肿瘤标志物及影像学资料中的 17 个变量,基于最小绝对收缩和选择算子(the least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)算法筛选预测因子,绘制列线图并行内部验证。**结果:**221 例亚实性结节患者中,非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)2 例、原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)44 例、微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)102 例、浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IA)73 例。基于 LASSO 算法筛选出 5 个预测因子进入列线图模型,包括结节直径、CT 值、形状、分叶征、实性成分直径,最终列线图模型显示了较强的区分能力,通过内部校验后,预测风险与实际风险达到了较高的吻合度。**结论:**结节直径、CT 值、形状、有无分叶征、实性成分直径有助于预测亚实性结节的浸润风险,为指导个体化治疗方案提供参考。

[关键词] 亚实性结节; 腺癌; 预测模型; 列线图

[中图分类号] R 736 **[文献标志码]** A

A nomogram for predicting the risk of invasive adenocarcinoma in patients with a sub-solid nodule

LIANG Qing¹, CHEN Shu-yan^{2*}

1. Department of General Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

2. Department of Geriatrics, Xinhua Hospital Affiliated Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] **Objective:** To develop a model for predicting the risk of invasive pulmonary adenocarcinoma for sub-solid nodules, and provide a reference for the formulation of appropriate clinical diagnosis and treatment strategies for subsolid nodules. **Methods:** Totally, 221 patients with SSN who underwent surgical resection with a definite postoperative pathology from November 2019 to December 2020 in Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were included, patients' clinical data, serum tumor markers, and 17 parameters in radiological data were analyzed. The variables included in the model were screened by LASSO regression, then a risk evaluation nomogram model was established and verified. **Results:** Among the 221 patients with SSN, there were 2 atypical adenomatous hyperplasia (AAH), 44 adenocarcinomas in situ (AIS), 102 minimally invasive adenocarcinomas (MIA), and 73 invasive adenocarcinomas (IA). Five factors were selected by LASSO regression, including the maximum diameter of lung nodule, CT attenuation, shape, lobulation, and diameter of the solid component. The calibration curves for the probability of invasive pulmonary adenocarcinoma showed optimal agreement between the probability as predicted by the nomogram and the actual probability. **Conclusions:** The factors including the maximum diameter of lung nodule, CT attenuation, shape, lobulation, and diameter of the solid component might help to predict the risk of invasive pulmonary adenocarcinoma for sub-solid nodules and provide guidance for the subsequent personalized treatment.

[收稿日期] 2021-04-16 **[接受日期]** 2021-06-10

[作者简介] 梁 晴, 硕士生. E-mail: 1628223830@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-25078999, E-mail: shuyanchen@163.com

[Key Words] sub-solid nodules; adenocarcinoma; predicting model; nomogram

随着 CT 筛查的普及,肺结节的检出率不断增加。根据 CT 上是否含有磨玻璃样成分,肺结节可分为亚实性结节(sub-solid nodule, SSN)和实性结节(solid nodule, SN),亚实性结节进一步分为纯磨玻璃结节和部分实性结节。亚实性结节具有低度的代谢活性和相对缓慢的生长速度,但是与实性结节相比,亚实性结节病理为恶性的可能性更大^[1],并且亚实性结节组织学上常表现为腺癌^[2-3]。近年来,肺腺癌已超过鳞癌成为最常见的组织学类型^[4],以腺癌为病理特征的亚实性结节越来越常见。

2011 年国际多学科新分类增加了原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)、微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)等新概念^[5]。基于此,非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)、原位癌(carcinoma in situ, AIS)和微浸润腺癌(microinvasive adenocarcinoma, MIA)可归于非浸润性腺癌,具有良好的预后,并且手术方式与浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IA)不同。有研究^[6]认为,纯磨玻璃结节以原位腺癌或微浸润腺癌为主,部分实性结节以浸润性腺癌为主,但总体来看,亚实性结节的浸润性判断受检查技术和主观认识等影响,目前尚没有一个普遍适用的方法来准确判断。因此,对发现的肺部亚实性结节作出浸润程度的正确判断,可以为制订合适的临床诊疗策略提供参考,有利于改善患者的预后,避免过度诊疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2019 年 11 月至 2020 年 12 月上海交通大学医学院附属新华医院心胸外科手术切除、病理为腺癌的亚实性结节患者 221 例。纳入标准:(1)结节直径 ≤ 3 cm;(2)无肺内活动性炎症、肺不张、胸腔积液等影像学表现;(3)肺门、纵隔内无肿大淋巴结(短径 < 1 cm)。排除标准:(1)肺内多发结节;(2)术前经过放、化疗;(3)既往肺癌史;(4)转移性癌结节;(5)病历资料不全者。

1.2 临床资料 包括年龄、性别(男、女)、吸烟史、肿瘤家族史、既往肺外肿瘤病史(有=1;无=0)。

1.3 血清肿瘤标志物 采集入院次日清晨空腹静脉血 5 mL,检测癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、细胞角蛋白-19 片段(cytokeratin 19

fragment, CYFRA21-1)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平。正常参考值:CEA < 5.2 ng/mL, CYFRA21-1 < 3.3 ng/mL, CA19-9 < 39 U/mL, CA125 < 35 U/mL,超过临界值记为阳性,低于临界值记为阴性。联合 4 种肿瘤标志物,4 种均阴性则记为阴性,否则记为阳性。

1.4 影像学资料 患者在术前 1 个月内均采用 Philips iCT 256 层螺旋 CT 扫描仪完成超高分辨率 CT 靶扫描。CT 扫描参数:准直 0.625 mm $\times$ 64,扫描野(FOV)250 mm $\times$ 250 mm,扫描矩阵 1 024 $\times$ 1 024,电压 120 kV,电流 250 mA。CT 资料由 2 位放射科专家分别进行阅片。测量并记录病灶的位置(上叶=1;其他=0)、结节直径(mm)、实性部分长径(mm)、CT 值(Hu)、形状(规则=0;欠规则=1)、毛刺征、分叶征、胸膜牵拉征、空泡征、支气管充气征、血管集束征(有=1;无=0)等信息。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 25.0 进行统计分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$,比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。通过 R 语言“rms”和“glmnet”包,运用 LASSO 算法筛选变量,模型复杂度的调整由参数 λ 控制,通过增大 λ 使某些系数进行压缩,将一些对因变量影响很小的自变量系数压缩为 0,从而降低自变量个数,筛选出意义较大的自变量,构建模型并绘制列线图。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线对模型的准确度进行评估,并对模型校准度进行评价。通过 R 软件的 Bootstrap 自抽样法,对样本进行有放回地抽样 1 000 次,用抽样所得的新样本对模型进行内部验证,并绘制浸润性风险列线图模型的校正曲线。通过比较校准曲线中模型预测的概率与实际概率的拟合程度,对其预测能力进行评估和量化。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 临床特征 结果(表 1)显示:221 例亚实性结节患者包括 AAH 2 例、AIS 44 例、MIA 102 例、IPA 73 例。

表 1 患者临床特征及影像学资料结果

指标	总体(<i>n</i> = 221)	非浸润腺癌(<i>n</i> = 148)	浸润性腺癌(<i>n</i> = 73)	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
性别				0.073	0.787
男	73(33.0)	48(32.4)	25(34.2)		
女	148(67.0)	100(67.6)	48(65.8)		
年龄/岁	51.1 ± 13.2	47.6 ± 13.1	58.2 ± 10.4	-6.070	<0.001
吸烟史				1.424	0.233
有	20(9.0)	11(7.4)	9(12.3)		
无	201(91.0)	137(92.6)	64(87.7)		
肿瘤家族史				0.941	0.332
有	7(3.2)	3(2.0)	4(5.5)		
无	214(96.8)	145(98.0)	69(94.5)		
既往肺外肿瘤史				0.288	0.591
有	28(12.7)	20(13.5)	8(11.0)		
无	193(87.3)	128(86.5)	65(89.0)		
肿瘤标志物				4.173	0.041
阳性	28(12.7)	14(9.5)	14(19.2)		
阴性	193(87.3)	134(90.5)	59(80.8)		
位置				1.911	0.167
上叶	153(69.2)	98(66.2)	55(75.3)		
其他叶	68(30.8)	50(33.8)	18(24.7)		
结节直径/mm	11.0(9.0,17.0)	10.0(8.0,12.0)	19.5(14.0,24.0)	-9.631	<0.001
实性成分直径/mm	0(0,3.2)	0	5.9(5.9,8.5)	-7.713	<0.001
≤5	173	148(100)	25(34.2)		
>5	48	0(0)	48(65.8)		
CT 值/HU	-408.7 ± 240.3	-503.1 ± 190.1	-217.3 ± 25.4	-8.088	<0.001
形状				43.664	<0.001
欠规则	42(19.0)	10(6.8)	32(43.8)		
基本规则	179(81.0)	138(93.2)	41(56.2)		
分叶征				23.609	<0.001
有	15(6.8)	1(0.7)	14(19.2)		
无	206(93.2)	147(99.3)	59(80.8)		
毛刺征				4.911	0.027
有	6(2.7)	1(0.7)	5(6.8)		
无	215(97.3)	147(99.3)	68(93.2)		
空泡空洞征				0.086	0.770
有	12(5.4)	9(6.1)	3(4.1)		
无	209(94.6)	139(93.9)	70(95.9)		
胸膜凹陷征				12.209	<0.001
有	12(5.4)	2(1.4)	10(13.7)		
无	209(94.6)	146(98.6)	63(86.3)		
支气管充气征				26.288	<0.001
有	22(10.0)	4(2.7)	18(24.7)		
无	199(90.0)	144(97.3)	55(75.3)		
血管集束征				7.505	<0.001
有	5(2.3)	0(0)	5(6.8)		
无	216(97.7)	148(100)	68(93.2)		

2.2 亚实性结节浸润性腺癌风险预测模型的建立 结果(图 1)显示:本研究在最优值处绘制 2 条垂直线得到 2 种模型。1 种是在 λ_{min} 即误差均值最小时所对应的 λ ,本组数据 $\lambda_{min}=0.015\ 453\ 11$,对应 11 个变量;另 1 种是在 λ_{1se} 即误差均值在最

小值的 1 个标准差范围内所对应的最大 λ ,本组数据 $\lambda_{1se}=0.069\ 514\ 76$,对应 5 个变量。在 λ 值到达一定值之后,继续增加模型自变量个数并不能很显著地提高模型性能,因此本研究采用 λ_{1se} 得到一个具备优良性能但是自变量个数最少的模型。

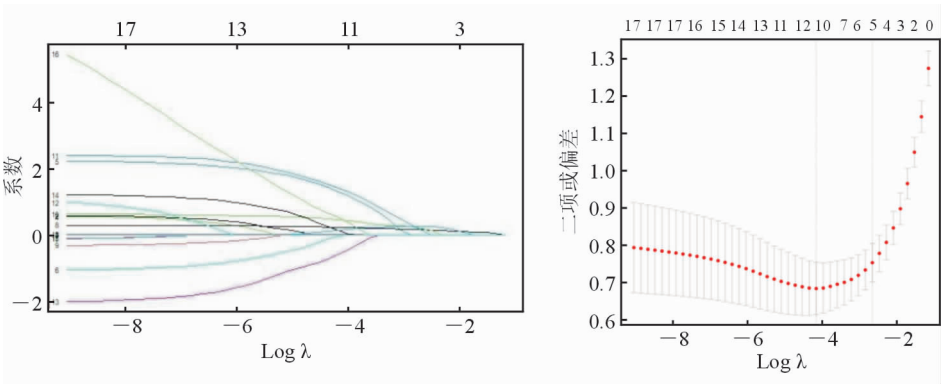


图 1 LASSO 回归筛选变量

A: λ 值与 LASSO 回归系数的关系;B: λ 值与偏似然误差。

结果(图 2)显示:运用 R 软件将数学预测模型可视化,建立了 1 个包含 5 个风险因子的列线图模型。模型赋值:结节直径(mm)、CT 值(HU)、实性成分直径(小于等于 5 mm =0;大于 5 mm =1)、形状(规则=0;欠规则=1)、分叶征(有=1;无=0)。由列线图可知,图中每个因素都对应至上方的分值;根据每个患者的实际情况,找到各因素相对应的分值,通过各项因素得分相加获得总分,再在浸润性腺癌的风险轴线上读出风险值。

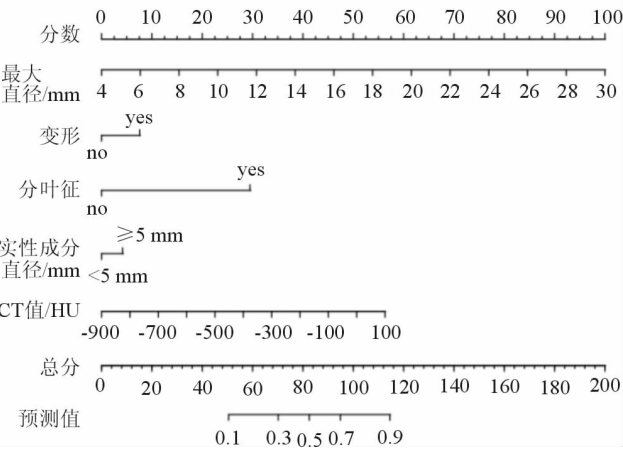


图 2 预测亚实性结节浸润性腺癌风险的列线图

2.2.1 模型的区分度 结果(图 3)显示:基于受试者操作特征曲线,列线图显示了较好的区分能力,AUC 为 0.938(95%CI 0.907~0.968)。

2.2.2 模型的校准度 应用 calibration 曲线,X 轴表示列线图模型预测的浸润性风险概率,而 Y 轴表示实际风险概率,对角虚直线表示理想模型的预测。虚曲线表示列线图的实际预测能力,其中更接近对角线表示更好的预测能力,图 4 显示列线图模型与理想模型一致性尚可。

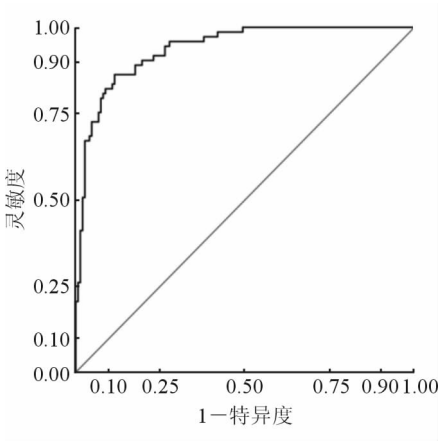


图 3 列线图模型的 ROC 曲线

2.2.3 模型的内部验证 结果(图 4)显示:实曲线,即通过内部验证所得到的模型的校准曲线,与虚曲线拟合程度较高,代表列线图模型预测的概率与实际概率之间的一致性较高。

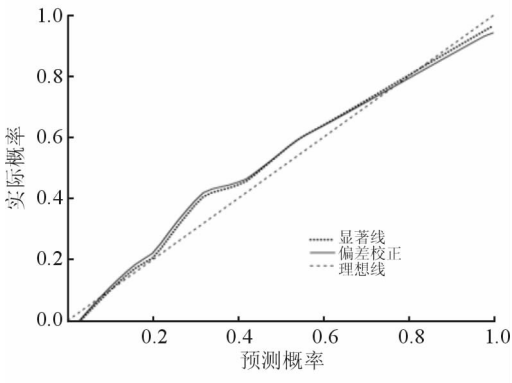


图 4 模型的校准曲线及内部验证

3 讨论

近 20 年来,肺腺癌已经超过鳞癌成为最常见的肺癌病理类型。以亚实性结节确认为表现的腺癌谱病变一般具有更惰性的自然病程^[7-8],目前多数学

者认为磨玻璃结节(GGN)是遵循顺序式多阶段发展:在病理学上由 AAH 发展到 AIS、MIA,然后发展到浸润性腺癌^[9]。浸润性腺癌与非浸润性腺癌在手术方式上存在着不同选择。对于 AIS 和 MIA 可采取亚肺叶切除(包括肺段切除和楔形切除)而不需要其他治疗,5 年生存率接近 100%。但是对于浸润性腺癌,手术中不但需要进行肺叶切除,还须进行淋巴结系统性清扫,5 年生存率最高仅能达到 60%~80%。因此,在术前评估浸润性风险显得尤为重要。现阶段除了组织病理学,很难较准确地鉴别两者。有研究^[10]显示,肺腺癌患者 GGN 的相关 CT 征象,一定程度上可以反映是否发生浸润性病变,因此可以在影像学和组织病理学之间建立某种联系,从而实现无创、定量、客观的评估。

本研究通过列线图的方法直观地建立了浸润性腺癌的风险预测模型。这一模型在预测特定患者的浸润性腺癌风险方面有着较好的区分能力和校验能力。在模型的建立过程中筛选并确定了 5 个用来预测浸润性腺癌风险的指标,分别是结节直径、CT 值、实性成分直径、形状和分叶征。

结节的大小是判断结节性质的重要指标。Lee 等^[11]研究了 179 个侵袭性病变和 93 个侵袭前病变发现,在 pGGN 中,侵袭性腺癌(IA)的横断面最大径 $[(14.0 \pm 5.1) \text{ mm}]$ 较侵袭前病变(AAH+ AIS) $[(10.3 \pm 4.4) \text{ mm}]$ 更大;在 mGGN 病灶中,侵袭性腺癌的横断面最大径 $[(18.1 \pm 5.4) \text{ mm}]$ 较侵袭前病变 $[(12.6 \pm 5.0) \text{ mm}]$ 更大。本研究数据与其结果一致,并且最终结节大小纳入模型中,是亚实性结节为浸润性腺癌的一个危险因素,结节越大,浸润风险越高。

CT 值的增加是肿瘤侵袭性的重要预测因素^[12]。磨玻璃密度肺腺癌的 CT 值高低由肿瘤细胞侵入正常肺组织导致肌成纤维细胞基质增厚的程度决定,病灶的 CT 平均值越高意味着浸润程度越高、侵袭性也越强^[13]。Lim 等^[14]的研究表明,在大于或等于 10 mm 的纯 GGN 中 AIS+MIA 的 CT 平均值 $[-(625.5 \pm 84.42) \text{ HU}]$ 显著低于 IA $[-(507.4 \pm 109.13) \text{ HU}]$ 。Zhan 等^[15]的研究显示,在 5~10 mm 的磨玻璃结节中 AIS-MIA 的 CT 平均值 $[-(533.02 \pm 132.20) \text{ HU}]$ 显著低于 IA $[-(386.26 \pm 149.56) \text{ HU}]$,差异具有统计学意义,并且 CT 值大于-449.52 HU 是有 GGN 表现的肺腺癌浸润性的最佳截断值。

随着肿瘤的生长,浸润成分不断增加,浸润性腺癌往往在 GGO 中出实现性成分。这在 CT 上就表现为实性成分的增大。既往关于亚实性结节的随访指南建议,将实性成分 $>5 \text{ mm}$ 作为手术干预的指征。实性成分 $<5 \text{ mm}$ 以 MIA 多见^[16]。若实性部分直径 $>5 \text{ mm}$,则提示浸润性腺癌的可能性较大^[17]。本研究数据中以 5 mm 为分界的实性成分直径这一因素进入了列线图预测模型。Lee 等^[18]的研究表明,病理侵袭的大小与 CT 上实性部分的大小有很强的相关性。Borczuk 等^[19]的研究显示,用实性成分大小 $\leq 5 \text{ mm}$ 来区分 MIA 的特异度为 89%。

不同的细胞增长速度联合基质反应同时决定了结节的形状和边缘。病理学上,分叶征是由于肿瘤边缘各位置和细胞的分化速度有所差异,生长程度也不一致而产生。Zhang 等^[20]的研究表明,在浸润性腺癌中,叶形以及针状边缘被观察到的概率较高;并且在微浸润及原位腺癌和浸润性的 GGN 中,分叶征的差异具有统计学意义($P < 0.05$),其中浸润性腺癌分叶的出现率为 45.92%,而在微浸润及原位腺癌中仅为 15.11%。Lee 等^[11]的研究也表明,无分叶征、毛刺征的 GGN 在浸润前病变中更为常见。

本研究尚有一些局限性:(1)为回顾性研究,入组的病例都为恶性的可能性大,而接受手术的病例存在着选择偏倚。(2)为单中心研究,入组的病例数有限,没有对建立的预测模型进行独立的外部验证,进一步验证模型的意义。

综上所述,本研究通过对 221 例亚实性结节患者的临床、影像、实验室检查结果进行列线图模型分析,建立了 1 个由结节直径、CT 值、实性成分直径、形状和分叶征所构建的列线图模型,并对这个模型进行了内部校验。ROC 曲线的 AUC 值为 0.938(95%CI 0.907~0.968),对亚实性结节浸润性风险有较好的预测价值,为亚实性结节的个体化治疗提供了一种便捷直观的参考。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] MCWILLIAMS A, TAMMEMAGI M C, MAYO J R, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT[J]. N Engl J Med, 2013, 369(10): 910-919.
- [2] PATEL V K, NAIK S K, NAIDICH D P, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of

- solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities[J]. *Chest*, 2013, 143(3): 825-839.
- [3] ZHAO H, MARSHALL H M, YANG I A, et al. Screen-detected subsolid pulmonary nodules: long-term follow-up and application of the PanCan lung cancer risk prediction model[J]. *Br J Radiol*, 2016, 89(1060): 20160016.
- [4] ALBERG A J, BROCK M V, SAMET J M. Epidemiology of lung cancer: looking to the future[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(14): 3175-3185.
- [5] TRAVIS W D, 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.
- [6] TAKAHASHI M, SHIGEMATSU Y, OHTA M, et al. Tumor invasiveness as defined by the newly proposed IASLC/ATS/ERS classification has prognostic significance for pathologic stage IA lung adenocarcinoma and can be predicted by radiologic parameters[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(1): 54-59.
- [7] TANG E K, CHEN C S, WU C C, et al. Natural history of persistent pulmonary subsolid nodules: long-term observation of different interval growth[J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(11): 1747-1754.
- [8] LEE H W, JIN K N, LEE J K, et al. Long-term follow-up of ground-glass nodules after 5 years of stability[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8): 1370-1377.
- [9] XING Y, LI Z, JIANG S, et al. Analysis of pre-invasive lung adenocarcinoma lesions on thin-section computerized tomography[J]. *Clin Respir J*, 2015, 9(3): 289-296.
- [10] REVEL M P, MANNES I, BENZAKOUN J, et al. Subsolid lung nodule classification: a CT criterion for improving interobserver agreement [J]. *Radiology*, 2018, 286(1): 316-325.
- [11] LEE S M, PARK C M, GOO J M, 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.
- [12] AOKI T, TOMODA Y, WATANABE H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival [J]. *Radiology*, 2001, 220(3): 803-809.
- [13] 孙 梦, 王振光. 表现为磨玻璃密度的浸润性肺腺癌的影像特征研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(31): 2478-2480. SUN M, WANG Z G. Imaging features of invasive lung adenocarcinoma with ground glass density[J]. *Natl Med J China*, 2019, 99(31): 2478-2480.
- [14] LIM H J, AHN S, LEE K S, et al. Persistent pure ground-glass opacity lung nodules ≥ 10 mm in diameter at CT scan: histopathologic comparisons and prognostic implications [J]. *Chest*, 2013, 144(4): 1291-1299.
- [15] ZHAN Y, PENG X, SHAN F, et al. Attenuation and morphologic characteristics distinguishing a ground-glass nodule measuring 5-10 mm in diameter as invasive lung adenocarcinoma on thin-slice CT[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 213(4): W162-W170.
- [16] COHEN J G, REYMOND E, LEDERLIN M, et al. Differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(4): 738-744.
- [17] ZHANG Y, QIANG J W, YE J D, et al. High resolution CT in differentiating minimally invasive component in early lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(3): 236-241.
- [18] LEE K H, GOO J M, PARK S J, 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.
- [19] BOREZUK A C, QIAN F, KAZEROS A, et al. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(3): 462-469.
- [20] ZHANG Y, SHEN Y, QIANG J W, et al. HRCT features distinguishing pre-invasive from invasive pulmonary adenocarcinomas appearing as ground-glass nodules[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(9): 2921-2928.

[本文编辑] 翟铨铨