

持续性肺亚实性结节生长预测的研究进展

付 婷, 吕发金

重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年3月2日

摘 要

随着低剂量计算机断层扫描在肺癌筛查中的广泛应用, 亚实性肺结节的检出率显著上升。持续存在的亚实性肺结节很有可能是肺腺癌谱系病变。然而, 持续性亚实性肺结节生长缓慢, 生长异质性较高。目前尚不清楚具有哪些特征的持续性亚实性肺结节需要密切关注。尽管已发布了许多肺结节管理指南, 但这些指南在结节分类及随访策略方面存在争议。因此本文就持续性亚实性肺结节生长的定义、生长模式、影响生长的相关因素、新技术的应用及基因特征等作综述, 旨在优化此类结节的随访策略。

关键词

亚实性结节, 生长预测, 计算机断层扫描

Research Advances on Growth Prediction of Pulmonary Persistent Subsolid Nodules

Ting Fu, Fajin Lv

Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: March 2, 2026

Abstract

With the widespread adoption of low-dose computed tomography in lung cancer screening, the detection rate of subsolid pulmonary nodules has increased significantly. Persistent subsolid pulmonary nodules are highly likely to be part of the spectrum of lung adenocarcinoma lesions. However, these nodules exhibit slow growth and high heterogeneity in growth patterns. It remains unclear which characteristics of persistent subsolid pulmonary nodules require close attention. Although numerous guidelines for pulmonary nodule management have been published, there are controversies regarding nodule classification and follow-up strategies. Therefore, this review summarizes

the definition of growth in persistent subsolid pulmonary nodules, growth patterns, factors influencing growth, the application of new technologies, and genetic features, aiming to optimize follow-up strategies for such nodules.

Keywords

Subsolid Nodule, Growth Prediction, Computed Tomography

Copyright © 2026 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

随着低剂量计算机断层扫描(low-dose computed tomography, LDCT)在肺癌筛查中的广泛应用, 亚实性肺结节(subsolid nodules, SSN)的检出率逐渐增高[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) [2] [3]。良性 SSN 大部分可自行消退, 如炎症、出血和伴有嗜酸性粒细胞增多的浸润性病变, 而仅有少数良性 SSN 可以持续存在, 例如: 局灶性机化性肺炎或非特异性间质纤维化[4] [5]。然而, 持续存在的 SSN 大多是肺腺癌谱系病变, 涵盖从腺体前驱病变(包括非典型腺瘤样增生和原位腺癌)到浸润性腺癌(包括微浸润性腺癌和浸润性腺癌)的完整序列 [6]-[8]。

SSN 生长缓慢且不易转移, 影像学随访是目前 SSN 的主要管理方式[9]-[12]。现行指南主要依据结节的密度、数量及大小对其进行分类以制定相应的随访策略[13]。然而, 各指南在结节分类及随访频率方面存在差异。如果随访过程中 SSN 生长或出现新的实性成分, 提示这些结节发生侵袭性腺癌的风险更高, 应考虑手术[14]-[16]。目前, 对于 SSN “生长”的定义尚无统一的标准。另外, SSN 生长速度具有高度异质性, 从完全稳定到缓慢进展不等。这种不确定性直接导致了目前对于 SSN 临床管理的核心困境: 一方面可能对惰性病变进行不必要的过度治疗, 另一方面又可能延误对具有进展潜能结节的有效干预。

综上所述, 系统阐明 SSN 的生长规律并实现其早期精准预测, 有利于突破当前管理瓶颈并实现个体化决策。因此本文全面梳理了近年来关于持续性 SSN 生长预测的相关研究, 重点探讨 SSN 生长的定义、生长模式、影响生长的相关因素、新技术的应用及基因特征, 旨在优化 SSN 的临床管理。

2. SSN 生长的定义

SSN 的生长通常被定义为在连续的 CT 扫描上直径或体积的增加, 是肺恶性肿瘤的强烈预测指标。国家肺癌筛查实验定义结节生长为直径增长超过 10% [17]。肺部影像报告和数据系统定义结节生长为直径增加大于 1.5 mm [18]。 Fleischner 学会 2017 指南将 SSN 的生长标准定义为结节整体直径或实性成分直径增加至少 2 mm [11]。目前大多数研究沿用此标准将 2 mm 作为结节生长的阈值。然而由于在 CT 图像上结节测量本身存在误差, 准确评估 SSN 的大小和变化仍存在挑战。Kakinuma 等报道了人工测量 SSN 直径的平均误差为 1.72 mm [19]。Kim 等对 102 例 SSNs 进行测量, 结果显示机器辅助半自动测量效果由于人工手动测量, 其中人工测量 SSN 的误差为 2.4 mm, 而机器辅助半自动测量误差为 2.1 mm [20]。近期, Tang 等的研究采用直径增长大于 5 mm 阈值来定义 SSN 的生长[21]。这可能更有助于在临床实践中

区分真正的病变进展与测量波动, 从而减少不必要的干预。然而此研究仅纳入 128 例 SSN, 未来需要更大样本的研究来验证 5 mm 的生长阈值在临床管理和决策中的可行性。

相比于二维直径的测量, 三维参数(如体积、质量)的变化更准确地反映结节的生物学行为。英国胸科学会指南以及荷兰 - 比利时肺癌筛查实验均推荐使用体积增长至少 25% 来确定结节的生长[12] [22]。Lee 等对 115 例 SSNs 进行测量, 研究结果表明体积增加 $\geq 25\%$ 的敏感度高于直径测量(69.2% VS. 42.3%), 但特异度较低(82.0% VS. 96.6%) [23]。然而, 有报道指出, 大于 5 毫米 SSN 体积测量的误差范围为 -27.3% 至 29.5% (平均 1.1%) [24]。无论是直径还是体积测量, 对于部分实性成分增加或密度增高但大小稳定的 SSNs, 其潜在的生长风险都无法被充分反映。结节质量作为同时整合结节体积与密度的衍生参数, 可综合反映二者的动态变化。Hoop 等首次测量并比较了 52 例 SSNs 的直径、体积及质量, 发现质量是检测 SSN 生长的最敏感指标, 且观察者内和观察者间变异系数最小[25]。Liao 等回顾性分析了 2359 名患者的 3120 例 SSNs, 同样也发现质量增加是区分恶性 SSN 和监测 SSN 生长的最敏感指标, 并提出以质量增加 25% 来定义结节的生长[26]。

然而, 无论采用直径、体积或质量进行生长评估, 其准确性与重复性均高度依赖于影像采集与后处理的标准化。为最大限度减少测量误差, 应尽可能在各随访时间点使用相同的 CT 扫描设备、一致的图像采集协议(包括层厚、剂量及重建算法)以及统一的测量软件[11]。只有在技术条件严格一致的前提下, 结节的变化才更有把握归因于其真实的生物学演进, 而非测量误差。

3. SSN 的生长模式

SSN 在随访中展现出复杂多样的动态规律, 即生长模式。总体而言, 良性 SSN 长期保持稳定, 恶性 SSN 则可能遵循不同的生长模式, 其中线性生长与指数生长是最具代表性的两大生长模式。线性生长指的是结节的大小(直径、体积或质量)随时间呈近似匀速地增加, 其单位时间内的增长量是相对恒定的。该模式常见于部分生物学行为相对惰性的恶性 SSN, 如某些原位腺癌或微浸润性腺癌, 其生长速率通常较为缓慢, 可能与肿瘤细胞增殖活性较低且稳定有关[27]。指数生长则指结节的生长速率与其当前大小成正比, 呈现“滚雪球”式的加速特征。随着结节体积基数的增大, 其绝对生长速度越来越快。这种模式多见于侵袭性较强的浸润性腺癌, 其背后主要驱动机制可能是肿瘤细胞快速增殖、肿瘤血管生成明显增多等生物学过程[28]。在临床随访中, 遵循指数生长的结节可能在早期体积变化不明显, 生长较为隐匿; 但当突破某个临界点后, 其大小可能在较短时间内显著增加, 因此早期识别该生长模式对及时干预至关重要。

值得注意的是, SSN 的实际生长行为可能更为复杂, 并不完全遵循上述理想模式。例如, Qi 等通过对 110 例患者的 110 个 pGGN 的纵向分析发现, 其生长在前 35 个月符合指数模式, 随后速度有所减缓, 整体更符合 Gompertzian 生长[26]。该生长模式由英国数学家 Benjamin Gompertz 在 1825 年提出, 其假设肿瘤细胞分裂速率恒定。它描述了肿瘤生长速度在早期较快, 然而, 随着肿瘤体积的增大, 处于生长阶段的肿瘤细胞比例会随着时间减少, 生长速度逐渐减慢并最终趋于平台期的规律[29], 这可能是由于血液及营养供应不足、肿瘤微环境的改变(如局部大量代谢产物的产生)和空间限制等因素而造成的。这一发现提示, 部分 SSNs (尤其是 pGGNs) 的生长可能具有阶段性特征。

此外, 部分 SSN 还可能表现出其他非典型模式, 如初始缓慢生长后进入快速生长期, 或在一段时间内保持稳定后突然出现生长加速, 甚至少数情况下可能出现短暂缩小后再次增大的现象。这些复杂且异质性的生长模式, 使得仅凭少数时间点的测量难以准确判断其生物学行为, 也进一步增加了良恶性鉴别的难度。因此, 结合多时间点的连续动态影像数据进行模式分析, 对于判断 SSN 的生物学本质、预测其未来轨迹及制定个体化随访计划至关重要。

4. 影响 SSN 生长的因素

4.1. 临床因素

在随访过程中, 年龄较大、有吸烟史及肺癌病史的患者 SSN 更容易生长。多项研究发现, 年龄是影响 SSN 生长的独立危险因素[21] [30] [31]。随着年龄的增长, SSN 生长的风险每年增加约 4% [32]。Cho 等回顾性分析了稳定存在 3 年以上的 453 例 SSNs 的研究结果表明, 年龄 ≥ 65 岁患者结节出现生长的风险更高[14]。吸烟与多种癌症的发生和不良预后呈正相关。Eguchi 等和 Kobayashi 等的研究一致发现与非吸烟者相比, 吸烟者的 SSNs 更有可能生长[33] [34]。Liang 等人在一项关于 SSN 增长风险因素的荟萃分析中指出肺癌病史与 SSN 增长高度相关[35]。Hiramatsu 等通过对 125 例 SSN 患者随访研究发现, 肺癌病史显著增加结节增长风险, 其 3 年与 5 年累积增长率分别达 18% 与 30% [36]。除此之外, 患者性别及肿瘤家族史也有可能影响结节的生长。

4.2. 结节定量因素

多项研究已证实, 基线结节直径与 SSN 后续生长密切相关。Lee 等对 114 名患者的 175 例 SSNs 研究分析表明, 直径 ≥ 10 mm 的结节生长的风险更大[31]。类似的, Hiramatsu 等和 Sato 等在他们的研究中得出了相同的结论, 即初始直径 > 10 mm 是 SSNs 生长的危险因素[36] [37]。Shi 等对 59 名患者的 101 例 pGGNs 的回顾性分析显示, 三维直径大于 10.2 mm 时 pGGN 生长概率更高, 其生长发生率高达 55.6%, 同时其恶性风险也随之提高[38]。对于实性成分 < 5 mm 的 PSN, 初始直径 ≥ 8 mm 的 SSN 出现生长的风险比 < 8 mm 的更高[24]。另外, 基线体积和质量较大的结节后续生长的可能性更高。

定量 CT 值反映了结节密度, 是预测 SSN 生长的有效指标。Eguchi 等的研究纳入了 124 例 pGGN, 研究发现平均 CT 值 > -670 HU 的结节生长发生率显著更高, 利用此阈值预测 pGGN 生长的敏感性与特异性分别是 78.1% 和 80.0% [34]。然而, mGGN 比 pGGN 的异质性更高, 利用 CT 值来预测其生长效能较低。因此, 有研究采用可反映结节间和结节内异质性的三维定量特征进行分析。Shi 等研究结果提示 CT 值标准差是预测结节生长的独立危险因素, 当 CT 值标准差 > 50 HU 时结节更易出现生长[38]。另外, Bak 等对 SSN 进行 CT 定量分析得出结论, 97.5% 位数 CT 值和 2.5% 位数至 97.5% 位数 CT 值的斜率也可用于预测结节的生长[39]。

4.3. 结节非定量因素

实性成分是结节生长不可忽视的因素, 研究表明存在实性成分的 mGGN 比没有实性成分的 pGGN 更容易生长。Tang 等的研究纳入了 35 例 mGGN 和 93 例 pGGN 进行分析, 结果显示在 5 年的随访中, mGGM 组的生长率为 67.3%, 而 pGGN 的生长率仅为 10.6%, mGGN 组的增长率显著高于 pGGN 组[21]。另外, 实性成分的大小也可以预测 SSN 的生长, Borghesi 等的研究发现虽然大多数 SSN 生长表现为惰性、可能生长非常缓慢或多年保持稳定, 但是实性成分 ≥ 8 mm 的 SSN 可能会在相对较短的时间内出现大小和密度的显著增加[40]。

除此之外, 有研究证实了某些形态学特征的出现常与结节后续生长呈正相关。Lee 等发现位于斜裂胸膜上的 SSNs 更容易出现增长[9], 而 Hiramatsu 等和 Chang 等在其研究中发现结节的位置在生长组和稳定组中并无显著差异[36] [41]。Qi 等基于深度学习辅助结节分割的随访研究表明分叶征是预测 SSN 生长的独立危险因素[42]。Lee 等对 208 例 SSN 进行至少 5 年的跟踪随访, 研究发现空泡征是预测 SSN 生长的独立危险因素[9]。Cho 等认为边缘有毛刺的 SSNs 出现生长的概率更高[14], 但其他研究者并没有发现这种联系。另外, 血管形态的改变也与 SSN 生长相关。Wu 等的研究发现血管穿过整个 SSN 且发生扩张

是预测 SSN 两年生长的独立风险因素[43]。胸膜凹陷征和支气管空气征也可用于预测 SSN 的生长。然而, 持续存在的 SSN 中出现这些形态特征的病例相对较少, 未来还需要更多的研究证实。

5. 放射组学和深度学习在预测 SSN 生长中的应用

放射组学是一种通过自动或半自动的方式从感兴趣区中高通量提取特征, 并转化为可挖掘的高维数据进行量化研究的技术。目前, 放射组学主要用于肺结节良恶性的鉴别、侵袭程度的判断、肺癌病理亚型的区分及肺癌患者预后及复发的预测等, 而将放射组学运用于肺结节的生长预测的相关研究较少。近年来, 随着放射组学技术的不断发展, 该技术在 SSN 生长预测应用方面也有突破。Xue 等对 205 名患者的 215 例 SSNs 进行回顾性分析, 建立了一种结合患者性别和结节类型的放射组学列线图模型来预测不确定小 SSN (4~12 mm) 的 2 年生长情况, 结果表明该模型的预测效能优秀, 其曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.911 [44]。Sun 等回顾了 253 例 SSNs 的 1115 个 CT 图像, 并开发了一种结合患者年龄, 结节大小、位置及放射组学特征的列线图预测模型, 其预测效能(AUC = 0.843)显著高于单独的放射组学预测模型(AUC = 0.836)及临床特征预测模型(AUC = 0.772) [45]。Tan 等和 Chen 等的研究结论与之一致 [46] [47]。综上, 放射组学特征为预测 SSN 生长提供了重要参考。然而, 机器型号、成像参数及分割方法的不同等会影响放射组学的稳健性。未来需规范影像组学工作流程, 引入全自动勾画来提高放射组学的稳健性。

深度学习作为机器学习的子集, 现已成为人工智能领域的热点。它是一种基于多层神经网络的机器学习范式, 能自动逐层提取图像低层次特征并转换为抽象的高层次特征。在影像分析中, 它能自动检测和分割肺结节并构建预测模型。目前, 深度学习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。Qi 等利用基于深度学习的 Dr. Wise 系统对 SSN 进行监测和分割, 研究结果表明, 三维体积参数比二维直径能更好地反映 SSN 的生长情况[42]。Song 等使用 in-house 软件进行研究, 得出的结论与之相一致[48]。Tao 等人开发了一个基于卷积神经网络的视觉预测系统, 该系统能以三维形式可视化和量化未来任意时间点的 SSN 图像[49]。利用该系统预测 SSN 生长的 AUC 值为 0.857。另外, Liao 等人开发了一个基于深度学习的 SiamMode 模型, 该模型用于预测 SSN 生长的 ACU 值为 0.862 [26]。然而, 目前深度学习主要聚焦于 SSN 良恶性鉴别及侵袭性预测方面, 而在 SSN 生长预测方面的应用的研究较少。已有研究存在样本量不足、模型稳定性欠佳、模型性能尚不能满足临床要求等问题。另外, 由于人工智能模型在其决策过程多呈现“黑箱”效应, 导致自动提取的特征缺乏可解释性, 这影响了模型的临床信任与推广应用。此外, 影像数据采集标准化程度低、不同医院、设备与扫描协议采集的数据差异较大, 这也明显增加了模型训练和泛化应用的难度。未来仍需要样本量更大的多中心研究, 进一步开发基于深度学习的 SSN 生长预测模型。

6. 生长 SSN 的基因特征

随着生物靶向治疗技术的蓬勃发展, 与肺癌驱动基因有关的研究也逐渐增多。目前以针对 EGFR、KRAS、ALK 及 HER2 等基因的研究居多。Kobayashi 等回顾性分析了 104 例经病理确诊为早期肺腺癌的 SSN 的术前影像数据和基因检测结果, 研究发现 EGFR 突变阳性的 SSN 更容易发生生长且病理类型与 MIA/IA 正相关, 而 EGFR/KRAS/ALK/HER2 突变阴性的 SSN 则倾向于保持稳定, 病理类型主要是 AAH/AIS [50]。Yang 等分析了 158 例经手术切除的 SSN 的基因突变状态, 发现 SSN 的整体体积、直径和实性成分大小与 EGFR 突变密切相关[51]。Lu 等对 156 例 SSN 进行分析发现 EGFR 突变阳性的 SSN 体积生长及实性成分增加更快[52]。

综上所述, SSN 的自然生长特征反映了肿瘤内部异质性。从基因角度研究与 SSN 生长的相关因素可

能成为未来预测 SSN 生长的一种可行方法。另外, 结合放射组学、深度学习及基因特征预测 SSN 的生长也许会成为未来的研究热点。然而, 由于早期发现的 SSN 直径通常非常小且密度浅淡, 且在临床诊断和治疗中获得基因检测结果较为困难, 因此其临床应用仍主要依赖于通过影像学 and 液体活检研究来实现。

7. 小结

持续性 SSN 呈惰性生长, 长期随访监测是其管理的主要手段。对于年龄较大、有吸烟史及肺癌病史、且结节较大并伴有一些恶性形态特征的患者, 其结节生长的风险较高, 随访时间应缩短。影响 SSN 生长的基因突变特征尚未完全阐明, 值得进一步探索。放射组学和深度学习在预测 SSN 的生长方面具有一定价值。然而由于放射组学和深度学习模型存在稳定性不足、重复性差等局限, 未来需规范研究流程, 开展多中心、大样本的研究, 提高其在临床应用中的价值。融合影像特征、基因特征、组学特征及深度学习算法预测 SSN 的生长情况及生长风险可能是未来的发展方向。

参考文献

- [1] Ramaswamy, A. (2022) Lung Cancer Screening: Review and 2021 Update. *Current Pulmonology Reports*, **11**, 15-28. <https://doi.org/10.1007/s13665-021-00283-1>
- [2] Naidich, D.P., Bankier, A.A., MacMahon, H., Schaefer-Prokop, C.M., Pistolesi, M., Goo, J.M., *et al.* (2013) Recommendations for the Management of Subsolid Pulmonary Nodules Detected at CT: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*, **266**, 304-317. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120628>
- [3] Kim, B.G. and Um, S.W. (2023) A Narrative Review of the Clinical Approach to Subsolid Pulmonary Nodules. *Annals of Translational Medicine*, **11**, Article No. 217. <https://doi.org/10.21037/atm-22-5246>
- [4] Lee, H.Y. and Lee, K.S. (2011) Ground-Glass Opacity Nodules: Histopathology, Imaging Evaluation, and Clinical Implications. *Journal of Thoracic Imaging*, **26**, 106-118. <https://doi.org/10.1097/rti.0b013e3181fbaa64>
- [5] Gao, J., Rizzo, S., Ma, L., Qiu, X., Warth, A., Seki, N., *et al.* (2017) Pulmonary Ground-Glass Opacity: Computed Tomography Features, Histopathology and Molecular Pathology. *Translational Lung Cancer Research*, **6**, 68-75. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.01.02>
- [6] Travis, W.D., Asamura, H., Bankier, A.A., Beasley, M.B., Deterbeck, F., Flieder, D.B., *et al.* (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 1204-1223. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.03.025>
- [7] Cohen, J.G., Reymond, E., Lederlin, M., Medici, M., Lantuejoul, S., Laurent, F., *et al.* (2015) Differentiating Pre- and Minimally Invasive Adenocarcinoma Using CT-Features in Persistent Pulmonary Part-Solid Nodules in Caucasian Patients. *European Journal of Radiology*, **84**, 738-744. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.12.031>
- [8] Yankelevitz, D.F., Yip, R., Smith, J.P., Liang, M., Liu, Y., Xu, D.M., *et al.* (2015) CT Screening for Lung Cancer: Nonsolid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. *Radiology*, **277**, 555-564. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142554>
- [9] Lee, H.W., Jin, K., Lee, J., Kim, D.K., Chung, H.S., Heo, E.Y., *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>
- [10] Kim, B., Nam, H., Hwang, I., Choi, Y., Hwang, J.H., Lee, H.Y., *et al.* (2025) The Growth of Screening-Detected Pure Ground-Glass Nodules Following 10 Years of Stability. *CHEST*, **167**, 1232-1242. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.09.037>
- [11] Bankier, A.A., MacMahon, H., Goo, J.M., Rubin, G.D., Schaefer-Prokop, C.M. and Naidich, D.P. (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>
- [12] Callister, M.E.J., Baldwin, D.R., Akram, A.R., Barnard, S., Cane, P., Draffan, J., *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>
- [13] Liu, M., Li, M., Feng, H., Jiang, X., Zheng, R., Zhang, X., *et al.* (2024) Risk Assessment of Persistent Incidental Pulmonary Subsolid Nodules to Guide Appropriate Surveillance Interval and Endpoints. *Pulmonology*, **31**, Article ID: 2423541. <https://doi.org/10.1080/25310429.2024.2423541>

- [14] Cho, J., Kim, E.S., Kim, S.J., Lee, Y.J., Park, J.S., Cho, Y., *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>
- [15] Lee, G.D., Park, C.H., Park, H.S., Byun, M.K., Lee, I.J., Kim, T.H., *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>
- [16] Sawada, S., Yamashita, N., Sugimoto, R., Ueno, T. and Yamashita, M. (2017) Long-Term Outcomes of Patients with Ground-Glass Opacities Detected Using CT Scanning. *Chest*, **151**, 308-315. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.007>
- [17] National Lung Screening Trial Research Team (2011) The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology*, **258**, 243-253. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091808>
- [18] Chelala, L., Hossain, R., Kazerooni, E.A., Christensen, J.D., Dyer, D.S. and White, C.S. (2021) Lung-RADS Version 1.1: Challenges and a Look Ahead, from the *AJR* Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. *American Journal of Roentgenology*, **216**, 1411-1422. <https://doi.org/10.2214/ajr.20.24807>
- [19] Kakinuma, R., Ashizawa, K., Kuriyama, K., Fukushima, A., Ishikawa, H., Kamiya, H., *et al.* (2012) Measurement of Focal Ground-Glass Opacity Diameters on CT Images: Interobserver Agreement in Regard to Identifying Increases in the Size of Ground-Glass Opacities. *Academic Radiology*, **19**, 389-394. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2011.12.002>
- [20] Kim, H., Park, C.M., Hwang, E.J., Ahn, S.Y. and Goo, J.M. (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>
- [21] Tang, E.K., Chen, C.S., Wu, C.C., Wu, M., Yang, T., Liang, H., *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>
- [22] Ru Zhao, Y., Xie, X., de Koning, H.J., Mali, W.P., Vliegenthart, R. and Oudkerk, M. (2011) NELSON Lung Cancer Screening Study. *Cancer Imaging*, **11**, S79-S84. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2011.9020>
- [23] Lee, J.H., Hwang, E.J., Lim, W.H. and Goo, J.M. (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>
- [24] Zhang, Z., Zhou, L., Yang, F. and Li, X. (2022) The Natural Growth History of Persistent Pulmonary Subsolid Nodules: Radiology, Genetics, and Clinical Management. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 1011712. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1011712>
- [25] de Hoop, B., Gietema, H., van de Vorst, S., Murphy, K., van Klaveren, R.J. and Prokop, M. (2010) Pulmonary Ground-Glass Nodules: Increase in Mass as an Early Indicator of Growth. *Radiology*, **255**, 199-206. <https://doi.org/10.1148/radiol.09090571>
- [26] Liao, R.Q., Li, A.W., Yan, H.H., Lin, J., Liu, S., Wang, J., *et al.* (2022) Deep Learning-Based Growth Prediction for Sub-Solid Pulmonary Nodules on CT Images. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 1002953. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1002953>
- [27] Liu, M., Mu, J., Song, F., Liu, X., Jing, W. and Lv, F. (2023) Growth Characteristics of Early-Stage (IA) Lung Adenocarcinoma and Its Value in Predicting Lymph Node Metastasis. *Cancer Imaging*, **23**, Article No. 115. <https://doi.org/10.1186/s40644-023-00631-1>
- [28] Hong, J.H., Park, S., Kim, H., Goo, J.M., Park, I.K., Kang, C.H., *et al.* (2021) Volume and Mass Doubling Time of Lung Adenocarcinoma According to WHO Histologic Classification. *Korean Journal of Radiology*, **22**, 464-475. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0592>
- [29] Vaghi, C., Rodallec, A., Fanciullino, R., Ciccolini, J., Mochel, J.P., Mastri, M., *et al.* (2020) Population Modeling of Tumor Growth Curves and the Reduced Gompertz Model Improve Prediction of the Age of Experimental Tumors. *PLOS Computational Biology*, **16**, e1007178. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007178>
- [30] Kim, Y.W., Kwon, B.S., Lim, S.Y., Lee, Y.J., Park, J.S., Cho, Y., *et al.* (2021) Lung Cancer Probability and Clinical Outcomes of Baseline and New Subsolid Nodules Detected on Low-Dose CT Screening. *Thorax*, **76**, 980-988. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215107>
- [31] Lee, S.W., Leem, C., Kim, T.J., Lee, K.W., Chung, J., Jheon, S., *et al.* (2013) The Long-Term Course of Ground-Glass Opacities Detected on Thin-Section Computed Tomography. *Respiratory Medicine*, **107**, 904-910. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.014>
- [32] Guo, X., Jia, X., Zhang, D., Feng, H., Dou, Y. and Shi, G. (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>
- [33] Kobayashi, Y., Sakao, Y., Deshpande, G.A., Fukui, T., Mizuno, T., Kuroda, H., *et al.* (2014) The Association between

- Baseline Clinical-Radiological Characteristics and Growth of Pulmonary Nodules with Ground-Glass Opacity. *Lung Cancer*, **83**, 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.10.017>
- [34] Eguchi, T., Kondo, R., Kawakami, S., Matsushita, M., Yoshizawa, A., Hara, D., *et al.* (2014) Computed Tomography Attenuation Predicts the Growth of Pure Ground-Glass Nodules. *Lung Cancer*, **84**, 242-247. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.03.009>
- [35] Liang, X., Liu, M., Li, M. and Zhang, L. (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>
- [36] Hiramatsu, M., Inagaki, T., Inagaki, T., Matsui, Y., Satoh, Y., Okumura, S., *et al.* (2008) Pulmonary Ground-Glass Opacity (GGO) Lesions-large Size and a History of Lung Cancer Are Risk Factors for Growth. *Journal of Thoracic Oncology*, **3**, 1245-1250. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e318189f526>
- [37] Sato, Y., Fujimoto, D., Morimoto, T., Uehara, K., Nagata, K., Sakanoue, I., *et al.* (2017) Natural History and Clinical Characteristics of Multiple Pulmonary Nodules with Ground Glass Opacity. *Respirology*, **22**, 1615-1621. <https://doi.org/10.1111/resp.13089>
- [38] Shi, Z., Deng, J., She, Y., Zhang, L., Ren, Y., Sun, W., *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>
- [39] Bak, S.H., Lee, H.Y., Kim, J., Um, S., Kwon, O.J., Han, J., *et al.* (2016) Quantitative CT Scanning Analysis of Pure Ground-Glass Opacity Nodules Predicts Further CT Scanning Change. *Chest*, **149**, 180-191. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0034>
- [40] Borghesi, A., Michelini, S., Golemi, S., Scrimieri, A. and Maroldi, R. (2020) What's New on Quantitative CT Analysis as a Tool to Predict Growth in Persistent Pulmonary Subsolid Nodules? A Literature Review. *Diagnostics*, **10**, Article No. 55. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10020055>
- [41] Chang, B., Hwang, J.H., Choi, Y., Chung, M.P., Kim, H., Kwon, O.J., *et al.* (2013) Natural History of Pure Ground-Glass Opacity Lung Nodules Detected by Low-Dose CT Scan. *Chest*, **143**, 172-178. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2501>
- [42] Qi, L., Wu, B., Tang, W., Zhou, L., Huang, Y., Zhao, S., *et al.* (2019) Long-Term Follow-Up of Persistent Pulmonary Pure Ground-Glass Nodules with Deep Learning-Assisted Nodule Segmentation. *European Radiology*, **30**, 744-755. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06344-z>
- [43] Wu, J., Wang, K., Deng, L., Tang, H., Xue, L., Yang, T., *et al.* (2025) Growth Prediction of Ground-Glass Nodules Based on Pulmonary Vascular Morphology Nomogram. *Academic Radiology*, **32**, 2297-2308. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.11.041>
- [44] Xue, L.M., Li, Y., Zhang, Y., Wang, S.C., Zhang, R.Y., Ye, J.D., *et al.* (2021) A Predictive Nomogram for Two-Year Growth of CT-Indeterminate Small Pulmonary Nodules. *European Radiology*, **32**, 2672-2682. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08343-5>
- [45] Sun, Y., Ma, Z., Zhao, W., Jin, L., Gao, P., Wang, K., *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>
- [46] Gao, C., Yan, J., Luo, Y., Wu, L., Pang, P., Xiang, P., *et al.* (2020) The Growth Trend Predictions in Pulmonary Ground Glass Nodules Based on Radiomic CT Features. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 580809. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.580809>
- [47] Tan, M., Ma, W., Sun, Y., Gao, P., Huang, X., Lu, J., *et al.* (2021) Prediction of the Growth Rate of Early-Stage Lung Adenocarcinoma by Radiomics. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 658138. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.658138>
- [48] Song, Y.S., Park, C.M., Park, S.J., Lee, S.M., Jeon, Y.K. and Goo, J.M. (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>
- [49] Tao, G., Zhu, L., Chen, Q., Yin, L., Li, Y., Yang, J., *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>
- [50] Kobayashi, Y., Mitsudomi, T., Sakao, Y. and Yatabe, Y. (2015) Genetic Features of Pulmonary Adenocarcinoma Presenting with Ground-Glass Nodules: The Differences between Nodules with and without Growth. *Annals of Oncology*, **26**, 156-161. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu505>
- [51] Yang, Y., Yang, Y., Zhou, X., Song, X., Liu, M., He, W., *et al.* (2015) EGFR L858R Mutation Is Associated with Lung Adenocarcinoma Patients with Dominant Ground-Glass Opacity. *Lung Cancer*, **87**, 272-277.

<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.12.016>

- [52] Lu, Q., Ma, Y., An, Z., Zhao, T., Xu, Z. and Chen, H. (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>