

孤立性肺結節 CT での良悪性診断と気管支鏡下組織診との関係 , および良悪性診断における artificial neural networks の有用性

渡辺秀幸¹・青木隆敏¹・松木裕一¹・中田 肇¹

要旨 **目的** . CT による肺結節の良悪性に寄与する所見の分析 , 気管支鏡下肺生検の陽性率に寄与する CT 所見 , および ANN の HRCT における肺結節良悪性の鑑別診断に対する有用性 . **方法** . 肺結節の良悪性の鑑別および気管支鏡下肺生検の陽性率については長径 3 cm 以下の孤立性肺結節 66 症例を対象とし , その CT 所見を検討した . ANN を用いた良悪性鑑別については 3 cm 以下の孤立性肺結節 155 症例を使用して ANN の構築を行い , 読影実験を行った . **結果** . 原発性肺癌で多い所見として結節内 air bronchogram/bronchiogram 像 , 辺縁の全周性不整 , 末梢肺静脈の結節内進入像が挙げられ , 良性結節に多い所見として , 結節辺縁の直線化もしくは結節中心部方向への凹面要素 , 散布巣の存在が挙げられた . 気管支鏡下肺生検の陽性率については , 中枢部結節および positive bronchus sign 陽性例で生検診断可能な症例が多かった . また ANN についてはこれを用いることで , 経験年齢に関わらずその正診率が高まることが確認された . (肺癌 . 2002;42:702-709)

索引用語 孤立性肺結節 , CT , 肺癌 , 気管支鏡下肺生検

Solitary Pulmonary Nodule: Differentiating Benign From Malignant Nodule, CT-Bronchoscopic Correlation, and Usefulness of Artificial Neural Networks on CT

Hideyuki Watanabe¹; Takatoshi Aoki¹; Yuichi Matsuki¹; Hajime Nakata¹

ABSTRACT **Objective.** To evaluate the useful CT finding for differentiating benign from malignant pulmonary nodule and for CT-bronchoscopic correlation, and to evaluate the usefulness of artificial neural networks(ANN). **Methods.** Sixty-six patients of solitary pulmonary nodule smaller than 3 cm were evaluated for differential diagnosis and CT-bronchoscopic correlation. One hundred fifty-five patients of solitary pulmonary nodule smaller than 3 cm were evaluated for ANN analysis. **Results.** In lung cancers, air bronchogram/bronchiogram, grossly irregular margin, and the involvement of pulmonary vein were common, while straight or inward concave margin and satellite lesions were predominantly seen in benign nodules. The positive bronchus sign on CT was useful in predicting the success of transbronchial biopsy. The average Az value for all radiologists increased with the use of the ANN output. (*JJLC*. 2002;42:702-709)

KEY WORDS Solitary pulmonary nodule, CT, Lung cancer, Transbronchial biopsy, Artificial neural network

¹ 産業医科大学放射線科 .
別刷請求先 : 渡辺秀幸 , 産業医科大学放射線科 , 〒807-0804
北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1.

¹Department of Radiology, University of Occupational and Environmental Health School of Medicine, Japan.

Reprints: Hideyuki Watanabe, Department of Radiology, University of Occupational and Environment Health School of Medicine, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka 807-0804, Japan.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

CTによる肺結節の良悪性鑑別は、肺野病変の画像診断において非常に重要な一分野である。今回の発表ではthin-slice helical CTを用い、結節の形態および結節と近隣気管支・肺動静脈との関係进行分析し、孤立性肺結節の良悪性の鑑別に寄与する所見について検討した結果を報告する。また、どのようなCT所見が気管支鏡下肺生検・擦過細胞診の陽性率に関わるかを同時に検討したので報告に加える。

以上の検討結果により、肺結節良悪性の鑑別がCTである程度可能であると思われたが、個々の所見には良悪性病変で重なりがあることも多く経験された。artificial neural networks (ANN)はコンピュータ科学の分野で開発された手法であり、データ分析やパターン認識において有用な方法とされている。そこで我々は、このANNを使用して高分解能CT (HRCT)における肺結節良悪性の鑑別診断に対する有用性について検討したので、併せて発表する。

1. 孤立性肺結節の良悪性鑑別と気管支鏡下組織診との関係について

産業医大病院放射線科でthin-slice helical CTが施行された孤立性肺結節66症例を対象とした。結節は長径3 cm以下の孤立性結節で、内部に良性結節を示唆する石灰化がみられないものとした。

性別は男性36例、女性30例で、年齢は35歳から78歳(平均60.7歳)、結節径は7~30 mm(平均22.0 mm)であった。原発性肺癌では全例病理学的に診断がつけられたものとしたが、良性結節では内科的治療や経過観察で縮小しないし不変であったものも対象に含めた。診断の内訳は原発性肺癌29例(腺癌:23,扁平上皮癌:5,小細胞癌:1),良性結節37例(結核:15,肺クリプトコッカス症:1,過誤腫:1,器質化肺炎:1,非特異性炎症:1,治療・経過:18)である。

撮影条件は、ビーム厚2 mm,寝台移動速度秒2 mmもしくは2.5 mmでデータを収集し、1 mmピッチでhigh-spatial-frequency algorithmを用い再構成した。また必要に応じ、multiplanar reconstructionも作成した。

Table 1. Features of solitary pulmonary nodule (1)

	No. of cases	Shape		Internal characteristics		
		Round or oval	Irregular	Solid	GGA*	ABG**
Benign nodule	37	16 (43.2%)	21 (56.8%)	33 (89.2%)	4 (10.8%)	5 (13.5%)
Primary lung cancer	29	12 (41.4%)	17 (58.6%)	26 (89.7%)	3 (10.3%)	11 (37.9%)
Well differentiated adenocarcinoma	9	2 (22.2%)	7 (77.8%)	6 (66.7%)	3 (33.3%)	6 (66.7%)
Moderately differentiated adenocarcinoma	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	7 (100%)	0 (0%)	3 (42.9%)
Poorly differentiated adenocarcinoma	4	2 (50.0%)	2 (50.0%)	4 (100%)	0 (0%)	1 (25.0%)

*GGA: ground-glass attenuation.

**ABG: air bronchogram or air bronchiologram.

Table 2. Features of solitary pulmonary nodule (2)

	No. of cases	Margin			Straight or concave margin	Satellite lesion
		Grossly irregular	Irregularity more than one-fourth	Smooth		
Benign nodule	37	2 (5.4%)	17 (45.9%)	18 (48.6%)	19 (51.4%)	11 (29.7%)
Primary lung cancer	29	15 (51.7%)	8 (27.6%)	6 (20.7%)	5 (17.2%)	0 (0%)
Well differentiated adenocarcinoma	9	5 (55.6%)	4 (44.4%)	0 (0%)	1 (11.1%)	
Moderately differentiated adenocarcinoma	7	4 (57.1%)	0 (0%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	
Poorly differentiated adenocarcinoma	4	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	

Table 3. Relationship between a nodule and pulmonary vessels

	No. of cases	Artery		
		Involvement	Contact with edge of nodule	No relationship
Benign nodule	37	23 (62.2%)	7 (18.9%)	7 (18.9%)
Primary lung cancer	29	25 (86.2%)	3 (10.3%)	1 (3.4%)
	No. of cases	Vein		
		Involvement	Contact with edge of nodule	No relationship
Benign nodule	37	6 (16.2%)	27 (73.0%)	4 (10.8%)
Primary lung cancer	29	21 (72.4%)	6 (20.7%)	2 (6.9%)

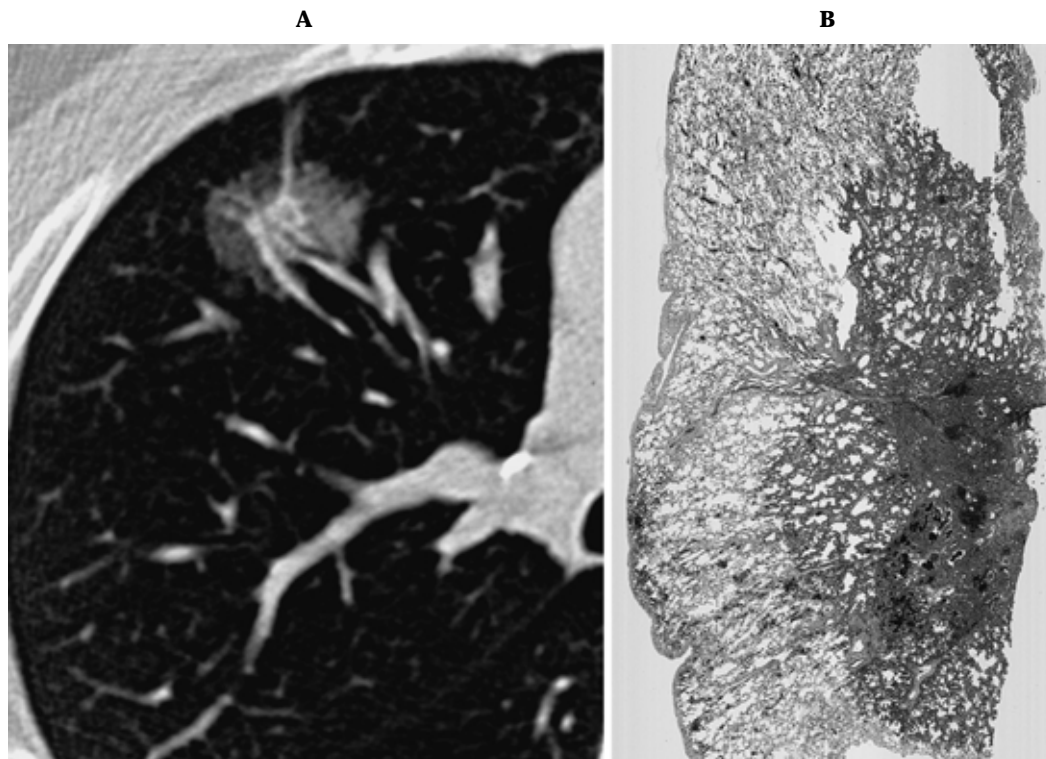


Figure 1. Well differentiated adenocarcinoma with ground-glass attenuation in a 62-year-old man (Noguchi, type C). **A.** CT scan shows peripheral ground-glass attenuation and central area of high attenuation. **B.** Histologic specimen shows a replacement growth at peripheral area of nodule.

検討項目としてまず結節の形態の分析を行い、どのような所見が結節の良悪性に寄与するかを検討した。次のようなCT所見が気管支鏡下肺生検・擦過細胞診の病理陽性率に關与するかを検討した。

1) 孤立性肺結節の良悪性診断について (Table 1~3)

(1) 結節内部の性状

結節の内部に ground-glass attenuation を有した割合は良性結節 10.8%, 原発性肺癌 10.3% と両者に差異を認めなかった。結節内 ground-glass attenuation は良性結節では肺結核, クリプトコッカス症, 非特異性炎症, 経過

で縮小した症例の各1例, 計4例でみられた。原発性肺癌では全例高分化腺癌であり, 病理学的には肺胞上皮に沿って癌細胞が増殖することによる気腔の残存を原因とする症例 (Figure 1) と, 癌周囲の炎症性変化を原因とする症例が認められた。

結節内部の ground-glass attenuation は原発性肺癌では高分化腺癌の全体もしくは辺縁部にみられることが多いが, 病理学的には肺胞上皮に沿って癌細胞が拡がる部分で肺胞内の含気が不均一に残存するために生じる! 今回の検討でも結節内の ground-glass attenuation は原

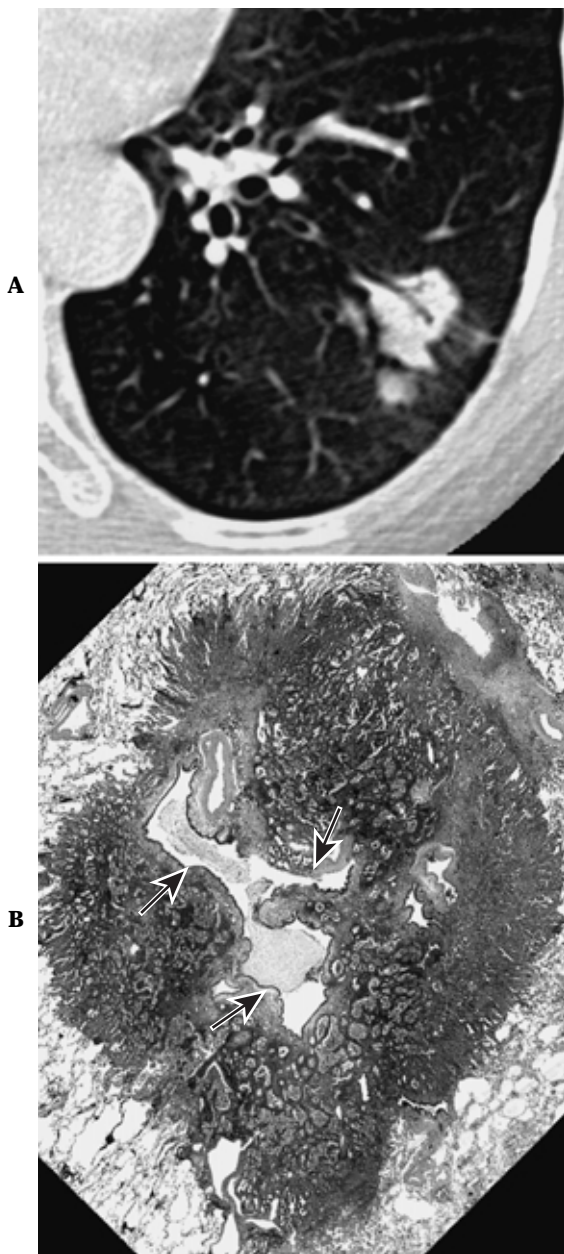


Figure 2. Well differentiated adenocarcinoma with air-bronchogram in a 72-year-old woman. CT scan (A) and histologic specimen (B) show air-bronchogram in the nodule.

発性肺癌では高分化腺癌にのみ認められ、癌の組織型を示唆しうる所見と思われた。また、最近では ground-glass attenuation の面積が広い高分化腺癌ではリンパ節転移の可能性が低く、良好な予後が期待できるという報告があり、予後を占う意味でも結節内部 ground-glass attenuation の多寡は重要である。

一方、良性結節でも肺結核などの炎症性肺病変においては、結節内に不均一に含気が残存することがあり、CT 上 ground-glass attenuation を呈し得るので、その診断に

あたっては注意が必要である。

結節内部の air bronchogram/bronchiogram 像は良性結節 13.5%、原発性肺癌 37.9% と後者に多く認められた。高分化腺癌に限っては 9 例中 6 例(66.7%)に認められ(Figure 2)、良性結節の 13.5% にくらべ高い頻度を示した。この所見のある結節では、高分化腺癌の可能性が高まるものと考えられる。

(2) 結節辺縁

結節の全周にわたり整な症例が良性では 48.6%、原発性肺癌では 20.7% と差異が認められた。また原発性肺癌では全周にわたる不整を有する症例が半数以上であった。

結節辺縁に直線化もしくは結節中心部方向への凹面要素を有する結節の割合は良性結節で 51.4%、原発性肺癌では 17.2% と良性結節に存在することが多い所見であった。直線・凹面要素を有し手術が行われた良性結節では、病理学的に小葉間隔壁で病変進展がとどまるため、辺縁に直線状要素が生じた症例が経験されている(Figure 3)。

結節の辺縁は、病変と含気のある正常肺の境界を示すものであり、結節の病理学的発育態度を示す良い指標となる。原発性肺癌特に腺癌においては辺縁に spicula などの不整がみられることが多いとされており、今回の検討においても全周性に辺縁不整を有するものは原発性肺癌の半数以上と多数を占めた。

結節辺縁の直線化もしくは結節中心部方向への凹面要素は小葉間隔壁で病変の進展がとどまることが多い、肺結核などの肉芽腫性疾患³ や器質性肺炎⁴ で確認される所見と報告されている。今回の検討では良性結節の半数以上にこの所見がみられ、特に直線状要素でも比較的長いもの、多数の直線状辺縁がみられるものでは良性の確率が高かった。肺結核など手術が施行された症例では、この所見の原因が病理学的に小葉間隔壁での病変の進展停止であることが確認されており、良悪性鑑別の一助となる所見と思われる。

(3) 散布巣

原発性肺癌で散布巣が認められた症例はなく、良性結節の 29.7% に認められた。散布巣は気管支を介して播種性に病変が拡がる肺結核に認められる所見であり、腫瘍性疾患では稀な病像とされている。⁵ 今回の検討では、主病巣の周囲に認められる 5 mm 以下の小葉中心性結節を散布巣として取り扱ったが、結果的に結核を含む良性結節の 29.7% に認められたのに対し、原発性肺癌では 1 例も確認できず、良悪性鑑別に有用な所見と考えられた。

(4) 結節周囲血管の関与 (Table 3)

結節内への肺静脈の進入は原発性肺癌の 72.4% と高頻度に認められたのに対し、良性結節では 16.2% と少数であった(Figure 4, 5)。結節近傍の肺動脈の結節内進入

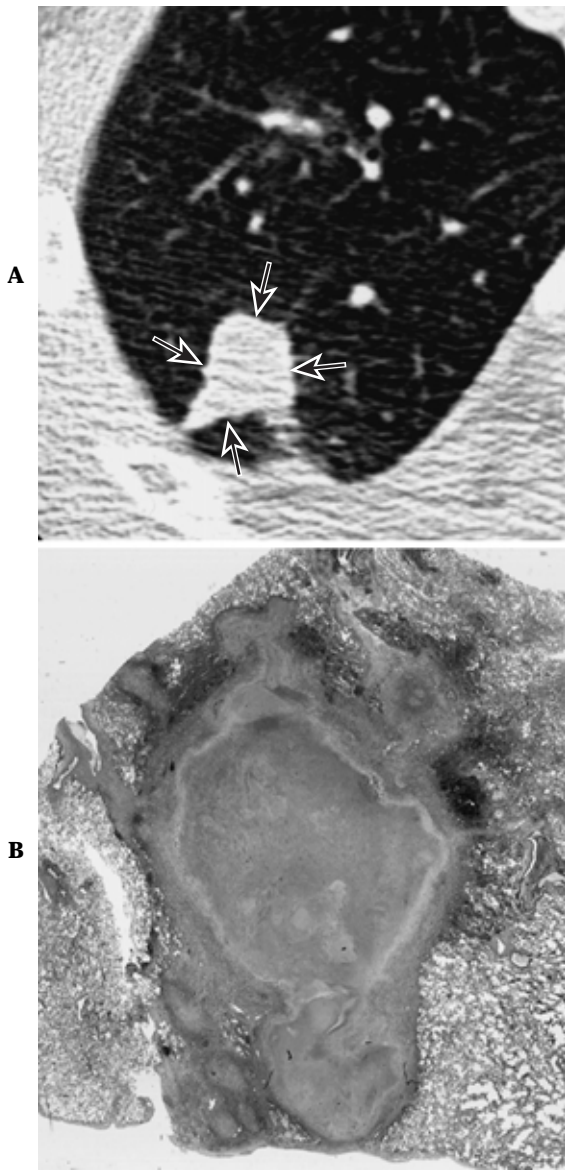


Figure 3. Tuberculoma with linear margin in a 42-year-old man. **A.** CT scan shows that the nodule has rectangle shape and many linear margins. **B.** Histologic specimen shows that nodule has central caseous necrosis. Tumor growth stops at interlobular septa.

像は良性 62.2% , 原発性肺癌 86.2% で認められた .

結節と肺血管の関係においては、結節内への肺静脈進入所見は原発性肺癌の 72.4% と高頻度に認められ、良性の 16.2% と際だった差異を示し、良悪性鑑別のポイントとなることが確認された。末梢肺静脈は小葉辺縁部の小葉間隔壁内を走行し、CT 上の小葉構造識別の一つの目安となる構造である⁶。また、原発性肺癌が小葉間隔壁をこえて隣接する小葉に容易に浸潤しうるのに対し、肺結核などの肉芽腫性疾患や器質化肺炎では小葉間隔壁で病

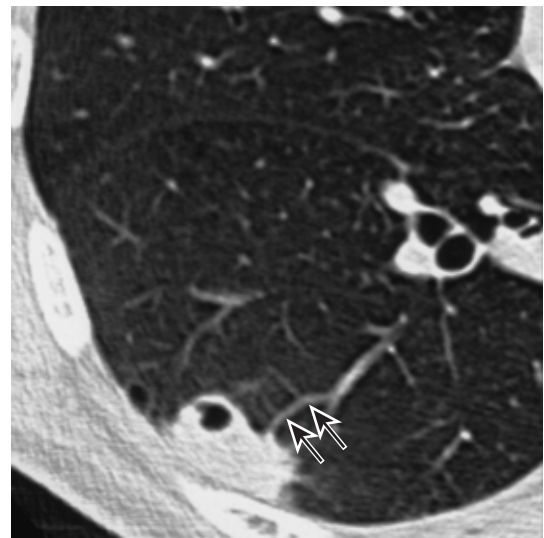


Figure 4. Squamous cell carcinoma with entering of pulmonary vein in a 58-year-old man. Note entering of peripheral pulmonary vein into nodule center ()



Figure 5. Small cell carcinoma with entering of pulmonary vein and positive bronchus sign in a 73-year-old man. CT scan shows entering of swollen pulmonary vein into nodule center () The bronchus is seen entering the nodule, and this finding is called " positive bronchus sign " .

変の進展がとどまることがまれではない。従って末梢肺静脈の結節内進入は小葉間隔壁をこえた病変の進展を意味し、病変の進展様式を推察するのに役立つ⁷⁻⁸

以上形態的には、原発性肺癌で多い所見として結節内 air bronchogram/bronchiologram 像、辺縁の全周性不整、末梢肺静脈の結節内進入像が挙げられ、良性結節に多い

Table 4. Histologic positive cases of transbronchial biopsy and brushing in the cases of lung cancer

	Location		Size of nodule (mm)				Positive bronchus sign		
	Central	Peripheral	11-15	16-20	21-25	26-30	Positive	Indeterminate	Negative
No of cases (27)	5	22	4	4	10	9	19	2	6
Histologic positive cases	5 (100%)	13 (59.1%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)	8 (80.0%)	6 (66.7%)	16 (84.2%)	1 (50.0%)	1 (16.7%)



Figure 6. Moderately differentiated adenocarcinoma with positive bronchus sign in a 70-year-old man. CT shows the positive bronchus sign (). Histologic diagnosis of adenocarcinoma was proven by transbronchial biopsy.

所見として、結節辺縁の直線化もしくは結節中心部方向への凹面要素、散布巣の存在が挙げられる。以上の所見は単独では良悪性鑑別の絶対的所見とはなりえないものの、これらを組み合わせて診断すればかなりの症例で良悪性の鑑別が可能であると考えられる。

2) 気管支鏡下肺生検・擦過細胞診とCT所見の関係 (Table 4)

気管支鏡下肺生検・擦過細胞診は原発性肺癌 27 例、良性結節 25 例、計 52 症例に施行されており、CT 所見との比較検討を行った。

原発性肺癌では、21 mm 以上で 73.7% が生検・擦過細胞診陽性であり、サイズが大きなもので若干陽性率が高い。

結節内への気管支進入が認められた症例では 84.2% で生検・擦過細胞診陽性であり、進入が認められない症例の陽性率と際だった差異を認めた (Figure 5, 6)。

中枢・末梢別では、中枢部結節は 5 例と少ないものの全例が生検・擦過細胞診陽性であったが、末梢部結節では 59.1% にとどまった。しかし、末梢部結節のうち結節内気管支進入がみられた 14 例中 11 例 (78.6%) では生

検・擦過細胞診陽性であり、末梢部の結節でも気管支進入がみられたものでは陽性率が高かった。

孤立性肺結節を有する症例に対し、気管支鏡下肺生検・擦過細胞診で原発性肺癌の病理学的診断が得られれば、手術その他の治療が行われるが、病理学的診断が得られない場合、その後の検査・治療の方針決定に迷うことが多い。気管支鏡下肺生検・擦過細胞診の陽性率に関わる CT 所見が理解されれば、その後の検査・治療法を決定する際の指標として CT を使用することが可能となる。

結節の存在部位では、中枢部結節が 100% の病理陽性を示したのに対し、末梢部結節では 59.1% と低い値を示した。これまでの報告でも同様の傾向がみられ、気管支鏡下に可視できる病変の病理陽性率は 90% 以上、末梢病変の陽性率は 40~60% とされ⁹、気管支鏡下の生検は中枢 1/3 以内に位置するものでは、手技的にも行い易いと報告されている¹⁰。肺区域別の生検陽性率の検討では、上葉もしくは S⁶ の病変ではその陽性率が低いとする報告があるが¹¹、今回のわれわれの検討では症例数も 27 症例と少なく、一定の傾向は認めていない。

結節のサイズによる結果からもこれまでの報告¹⁰ と同様に大きなものほど気管支鏡下肺生検・擦過細胞診の陽性率が高い傾向がみられた。

気管支が結節内に進入する所見は、positive bronchus sign として Naidich らにより最初に報告されたが、この所見を有する症例では気管支鏡下肺生検・擦過細胞診の陽性率が高いとされている^{12,13}。今回の検討においてもこの所見を有する原発性肺癌では、19 例中 16 例 (84.2%) で気管支鏡下肺生検・擦過細胞診陽性であったのに対し、この所見のみられない群では 8 例中 2 例 (25.0%) のみが原発性肺癌の診断が得られている。末梢部の原発性肺癌においてもこの傾向は顕著であり、positive bronchus sign のみられた末梢部肺癌では 14 例中 11 例 (78.6%) の陽性率であったのに対し、positive bronchus sign のみられなかった症例では 8 例中 2 例 (25.0%) の陽性率にとどまった。

以上の CT 所見と気管支鏡下肺生検・擦過細胞診の結果をあわせて考えた場合、臨床的に問題となるのは末梢発生が生検陰性結節である。このうち positive bronchus

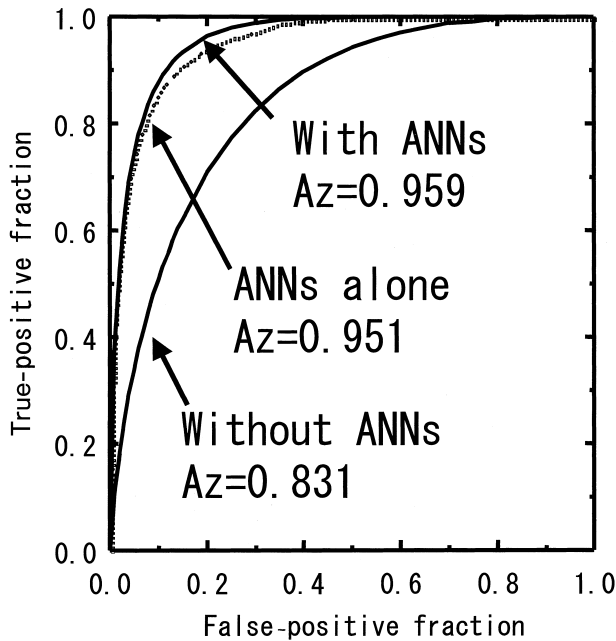


Figure 7. Graph shows comparison of ROC curves for all observers without and with ANN output and ROC curves for ANN output alone. Note that observer performance with ANN output was significantly higher than that without ANN or than that with ANN alone.

sign が存在するにもかかわらず生検陰性で、かつ形態的に悪性所見に乏しいものでは良性結節の可能性が高まる。また positive bronchus sign を認めない生検陰性例については原発性肺癌・良性結節いずれの可能性も残り、CT 上わずかでも悪性所見がみられれば、経皮肺生検・胸腔鏡下肺生検などで積極的に組織診断を得る必要があるものと思われる。

2. HRCT による肺結節の良悪性診断における artificial neural networks (ANN) の有用性¹⁴

胸部単純写真において ANN をコンピュータ支援診断として利用した報告としては、びまん性肺疾患¹⁵ や肺結節の良悪性鑑別¹⁶ でのものがあるが、今回の発表では HRCT と ANN の組み合わせが肺結節良悪性鑑別にどの程度役立つかについて検討した結果を報告する。

1) 対象と方法

3 cm 以下の HRCT が施行された孤立性肺結節 155 症例を対象とした。悪性結節は 99 症例であり、全例組織学的診断がなされている。良性結節は 56 症例で、27 例が組織学的に良性の診断がなされたが、29 例は経過観察で良性結節とされたものである。なお、内部に良性石灰化や脂肪を有するものは対象から除外した。

ANN はシカゴ大学で開発されたシステムを利用した。ANN に入力した情報は計 23 項目であり、7 項目の臨床

的情報（患者の年齢・性別、喫煙歴、悪性腫瘍の既往、悪性腫瘍の家族歴、体重減少、症状の重篤度）と、16 の CT 所見の入力を行った。CT 所見は結節自体の性質（サイズ、形状、陥凹状辺縁の有無、辺縁の明瞭性、分葉、spicula, air space, air-bronchogram, すりガラス、石灰化）、結節周囲の所見（胸膜嵌入、散布巣、動脈関与、静脈関与）、およびその他の異常所見（肺気腫、リンパ節腫大）を入力した。

CT 所見の ANN への入力は 10 年以上の経験を有する胸部放射線科医 3 名が個別に行い、入力は個々の CT 所見について 0~10 の 11 段階で評価・記載した（例；spicula なし = score 0, 全周に spicula = score 10）。

ANN の training および性能評価には round-robin method (leave-one-out method) を用いたが、これは 1 症例を除いた全ての症例で training した ANN を用いて残りの 1 症例の分析を行う方法であり、この方法で全結節の良悪性の確率をパーセント表示で output した。

読影実験には孤立性肺結節 50 症例（悪性 25 症例、良性 25 症例）を用いた。読影者は 10 年以上の経験を有する放射線科医 4 名、4~6 年の経験を有する放射線科医 4 名、および 3 年以下の経験の研修医 4 名で行った。評価方法としては連続確診法を用いている。まず読影者は CT のみで悪性の確率をライン上にマーキングし、続いて ANN の output (悪性度のパーセント表示) を参考にして再度マーキングを行った。得られたデータは ROC 解析により評価し、ROC カーブの下の面積 (Az) を計算した。

2) 結果

ANN のみで行った肺結節の良悪性における Az 値は 0.951 とかなり良好な結果を示した。

また読影実験では、すべての読影者による Az は ANN なしで 0.831 であったのに対し、ANN の結果を加味した読影での Az は 0.959 と有意に上昇した (Figure 7)。経験年齢別にみると、研修医では ANN なしで Az = 0.759, ANN ありで Az = 0.961, 4~6 年の経験者で ANN なしで Az = 0.821, ANN ありで Az = 0.932, 10 年以上の経験者で ANN なしで Az = 0.933, ANN ありで Az = 0.985 といずれも有意な上昇を示した。

3) 結論

以上、HRCT による孤立性肺結節の良悪性診断において、ANN を用いることで、経験年齢に関わらずその正診率が高まることが確認された。

人間のみによる読影では、注意深く読影しても診断にばらつきがあるが、ANN は入力するデータが適切で正確なものであれば、ばらつきのない、かなり精度の高い診断が可能であり、読影者を強力に支援するツールになるものと考えられる。

REFERENCES

- 1 . Kuriyama K, Tateishi F, Doi O, et al. CT-pathologic correlation in small peripheral lung cancers. *AJR*. 1987;149:1139-1143.
- 2 . Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology*. 2001;220:803-809.
- 3 . 尾下文浩, 江口研二, 宮 敏路, 他 . 肺野限局性病変の thin-slice CT 像 切除病理との対比 . 日本医放会誌 . 1989;49:1525-1533.
- 4 . Kohno N, Ikezoe J, Johkoh T, et al. Focal organizing pneumonia: CT appearance. *Radiology*. 1993;189:119-123.
- 5 . 伊藤春海 . 肺結核症の標本像 CT の理解のために . 画像診断 . 1994;14:994-1000.
- 6 . 村田喜代史, 高橋雅士, 森 正幸, 他 . CT 読影のための肺の正常解剖 . 臨放 . 1991;36:1231-1245.
- 7 . Mori K, Saitou Y, Tominaga K, et al. Small nodular lesions in the lung periphery: new approach to diagnosis with CT. *Radiology*. 1990;177:843-849.
- 8 . 山田耕三, 野村郁男, 松村正典, 他 . Thin-slice CT を用いた肺野小型病変と肺血管の解析 . 肺癌 . 1992;32:845-850.
- 9 . Naidich DP, Harkin TJ. Airways and lung: correlation of CT with fiberoptic bronchoscopy. *Radiology*. 1995;197:1-12.
- 10 . Wallace JM, Deutsch AL. Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary pulmonary nodule. *Chest*. 1982;81:665-671.
- 11 . Minami H, Ando U, Nomura F, et al. Interbronchoscopist variability in the diagnosis of lung cancer by flexible bronchoscopy. *Chest*. 1994;105:1658-1662.
- 12 . Naidich DP, Sussman R, Kutcher W, et al. Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation. *Chest*. 1988;93:595-598.
- 13 . Gaeta M, Pandolfo I, Volta S, et al. Bronchus sign on CT in peripheral carcinoma of the lung: value in predicting results of transbronchial biopsy. *AJR*. 199;157:1181-1185.
- 14 . Matsuki Y, Nakamura K, Watanabe H, et al. Usefulness of an artificial neural network for differentiating benign from malignant pulmonary nodules on high-resolution CT: evaluation with receiver operating characteristic analysis. *AJR*. 2002;178:657-663.
- 15 . Ashizawa K, MacMahon H, Ishida T, et al. Effect of an artificial neural network on radiologist performance in the differential diagnosis of interstitial lung disease using chest radiographs. *AJR*. 1999;172:1311-1315.
- 16 . Nakamura K, Yoshida H, Engelmann P, et al. Computerized analysis of the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with use of artificial neural networks. *Radiology*. 2000;214:823-830.