

ORIGINAL ARTICLE

小型肺腺癌に対する thin-section CT の縦隔条件画像を用いた非浸潤癌の鑑別法の検討

近藤哲郎¹・村上修司¹・齋藤春洋¹・尾下文浩¹・伊藤宏之²・坪井正博²・中山治彦²・横瀬智之³・亀田陽一³・山田耕三¹

Retrospective Study Comparing Differentiation Methods in Noninvasive Pulmonary Small Adenocarcinomas Using Mediastinal and Lung Window Images Acquired by Thin-section Computed Tomography

Tetsuro Kondo¹; Shuji Murakami¹; Haruhiro Saito¹; Fumihiko Oshita¹; Hiroyuki Ito²; Masahiro Tsuboi²; Haruhiko Nakayama²; Tomoyuki Yokose³; Youichi Kameda³; Kouzo Yamada¹

¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Thoracic Surgery, ³Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** We sought to compare two methods of distinguishing invasive and noninvasive cancers in peripheral small lung adenocarcinoma. Method 1 consisted of using the ratio of two major tumor dimensions obtained from thin-section computed tomography (TS-CT) lung window image and mediastinal window image. Method 2 consisted of using just one major tumor dimension obtained from the TS-CT mediastinal window image. **Methods.** Enrolled in the study were 430 patients with small peripheral lung adenocarcinomas (189 men, 241 women; 441 lesions) who underwent surgical resection at our institute from July 1997 to May 2008. The tumor shadow diameter was pathologically shown to be 20 mm or less. The cases free from the following were classified as noninvasive, whereas cases with any of the following were classified as invasive: lymph node metastasis, pleural invasion, vascular invasion, lymphatic permeation, and recurrence. Using preoperative TS-CT images, the tumor shadow disappearance rate (%) was calculated by Method 1 using the following equation: (1 – major tumor dimension on mediastinal image / major tumor dimension on lung image) × 100. The tumor shadow disappearance rate was determined by Method 2 using the major tumor dimension with only the mediastinal image. Receiver operating characteristic (ROC) and logistic-regression analyses were used to evaluate the effectiveness of these methods. **Results.** We found 441 lesions that comprised 328 noninvasive and 113 invasive lesions. ROC analysis revealed that Method 1 was more effective than Method 2. The multivariate logistic-regression analysis revealed that the factors “female” and “high tumor disappearance rate” were independently related to noninvasiveness. **Conclusion.** When differentiating the invasiveness and noninvasiveness of peripheral small lung adenocarcinoma, the ratio of the major tumor dimensions obtained from the TS-CT lung window image and mediastinal window image (Method 1) provided a more effective index than the major tumor dimension obtained from only the TS-CT mediastinal window image (Method 2).

(JLCC. 2011;51:694-700)

KEY WORDS — Adenocarcinoma, Tumor shadow disappearance rate, Thin-section computed tomography, Non-invasive cancer

Reprints: Tetsuro Kondo, Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center, 1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 241-0815, Japan (e-mail: kondot@kcch.jp).

Received February 16, 2011; accepted July 14, 2011.

要旨 — 目的. 小型肺腺癌における浸潤癌・非浸潤癌

鑑別の評価方法として thin-section CT (TS-CT) の肺野

神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター¹呼吸器内科,²呼吸器外科,³病理診断科.

別刷請求先: 近藤哲郎, 神奈川県立病院機構神奈川県立がんセ

ンター呼吸器内科, 〒241-0815 神奈川県横浜市旭区中尾 1-1-2 (e-mail: kondot@kcch.jp).

受付日: 2011 年 2 月 16 日, 採択日: 2011 年 7 月 14 日.

条件画像と縦隔条件画像の腫瘍長径の比率を用いる方法（消失率法）と、TS-CT 縦隔条件画像の腫瘍長径のみを用いる方法（縦隔画像長径値法）との比較検討を行った。

対象・方法. 対象は1997年7月から2008年5月までに切除された病理腫瘍径20 mm以下の末梢小型肺腺癌430症例(441病変)で、リンパ節転移・胸膜浸潤・血管浸潤・リンパ管浸潤・術後再発のいずれも認めないものを非浸潤癌とし、いずれか1つでも認めるものを浸潤癌とした。方法は術前TS-CT画像を用いて、①消失率法：消失率 = $(1 - \text{縦隔画像長径} / \text{肺野画像長径}) \times 100 (\%)$ 、および②縦隔画像長径値法：縦隔条件画像における縦隔画像長径(mm)を求め、非浸潤癌鑑別に関する消失率法と縦隔画像長径値法の有用性をROC解析とロジス

ティック回帰分析による多変量解析を用いて行った。**結果.** 対象の性別は男性189例、女性241例であり、病理学的には非浸潤癌328病変、浸潤癌113病変であった。ROC解析では縦隔画像長径値法よりも消失率法がより良好な結果であり、ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析では、女性であることと消失率が高値であることが非浸潤癌に関連する独立因子であった。**結論.** 末梢小型肺腺癌における浸潤癌・非浸潤癌鑑別の評価方法としてTS-CT画像の縦隔条件画像を用いた評価方法よりも、その肺野条件画像の長径との比率を用いた方法がより有用な鑑別方法である。

索引用語——肺腺癌、腫瘍消失率、thin-section CT、非浸潤癌

背景・目的

肺癌CT検診が全国的に普及してきたことや、CT撮影装置における技術革新によってCT撮影が以前と比べてより短時間に、より薄層スライスで撮影することが可能となってきた。それに伴い、以前に比べ肺野末梢小型病変の診療に関わる機会は確実に増加してきている。特に日常臨床の現場において頻度が高まってきているのが、肺癌CT検診や他疾患経過観察中の胸部CT検査によって発見されるすりガラス濃度（ground-glass opacity: GGO）を呈する肺病変である。¹ これらGGO病変の主体は病理学的には細気管支肺胞上皮癌（bronchioloalveolar cell carcinoma: BAC）を伴う肺癌であり、適切な外科的治療で治癒する可能性が高いと考えられる肺癌である。過去、外科的切除前のthin-section CT (TS-CT) 画像を用いた、浸潤癌と非浸潤癌を鑑別する複数の報告があり、特に切除術式などの治療方針の決定の際に役立つことが示されている。²⁴ この裏付けになっているのが、病理学的な肺腺癌の病変中心部の線維化巣（central fibrosis）の大きさとBAC領域の比率が予後因子になるという報告である。^{5,6} また画像的には、TS-CT肺野条件画像の腫瘍陰影と比較して、縦隔条件で残存する腫瘍部分が病理学的に中心部線維化巣と一致することも報告されている。⁷ したがってTS-CT画像を用いた病変の評価の際、肺野条件画像だけでなく縦隔条件画像も併用することで、より客観的な評価が可能となることが期待される。^{8,9}

GGOを含む小型肺腺癌の評価方法に関しては、これまで複数の手法が提唱されているが、未だ定まったものがないのが現状である。TS-CT画像による病変内部のGGO領域がどの程度含まれているかによって、リンパ節

転移の有無や予後を解析する研究がある。¹⁰⁻¹² 一方、病変内部の充実濃度（consolidation）部分の大きさも予後と相関することが明確に示されており、画像所見と病理所見が一致することも示されている。^{5,6} したがって、これまでの報告では両者のいずれが病変の病態をより正確に反映するかの明確な結論は、未だ得られていないのが現状である。そこで今回われわれは、TS-CT縦隔条件画像にて残存する腫瘍陰影の大きさを評価する「縦隔画像長径値法」と、以前からわれわれが提唱している、「肺野条件画像と縦隔条件画像の腫瘍長径の比率：消失率法」の両者をretrospectiveに画像所見および病理所見と比較し、どちらがより有効に非浸潤性の肺野型腺癌を検出できるかどうかを検討した。

対象・方法

対象は1997年7月から2008年5月までの約11年間に神奈川県立がんセンターで切除された病理腫瘍径20 mm以下の末梢小型肺腺癌430症例(441病変)である。病変数の内訳は1病変を有する症例が420例、2病変のものが9例、3病変のものが1例であった。術後病理標本をもとにリンパ節転移・胸膜浸潤・血管浸潤・リンパ管浸潤の有無を解析した。さらに再発の確認ができた症例に関しては再発時期を調査し、無再発生存期間を求めた。非浸潤癌の定義に関しては、リンパ節転移・胸膜浸潤・血管浸潤・リンパ管浸潤・術後再発のいずれも認めないものを非浸潤癌と定義し、これらのうちいずれか1つでも認められる場合は浸潤癌に分類した。

TS-CTの作成条件に関しては、東芝製X-Vigor/RealもしくはAquilionの8 DAS (data acquisition system) または16 DASの機種を使用して、管電流100~150 mAs、管電圧120~135 kVp、撮影スライス厚1.0~2.0 mmにて

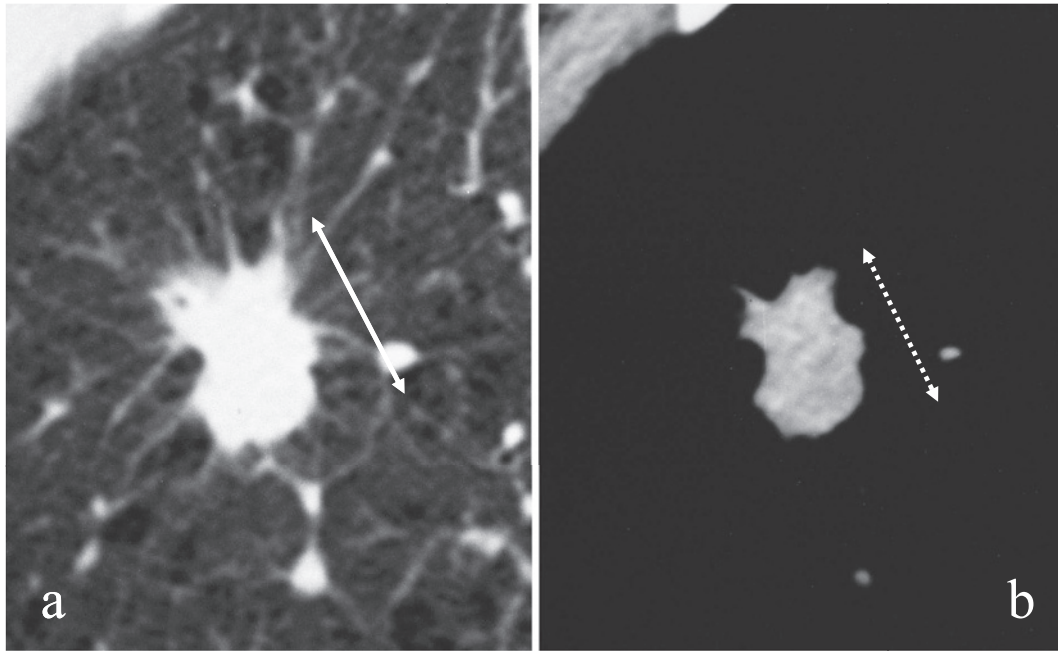


Figure 1. (a) On the lung window setting TS-CT image, a major tumor dimension was measured. (b) On the mediastinal window setting TS-CT image, a major tumor dimension was measured.

画像データ取得を行い、画像再構成スライス厚 1.0~2.0 mm、高分解能アルゴリズムを用いて、肺野条件画像 WL: -600 HU, WW: 1,600 HU, 縦隔条件画像 WL: 40 HU, WW: 400 HU に統一して画像再構成を行った。TS-CT 画像評価は肺野条件画像にて腫瘍長径を求めこれを肺野画像長径とし、縦隔条件画像にて腫瘍部分の長径を求めこれを縦隔画像長径とした (Figure 1)。TS-CT 画像評価方法の比較としては、①消失率法: 消失率 = $(1 - \text{縦隔画像長径} / \text{肺野画像長径}) \times 100 (\%)$ と、②縦隔画像長径値法: 縦隔条件画像における縦隔画像長径 (mm) の、2通りの測定方法により評価を行った。

統計学的解析

非浸潤癌と浸潤癌鑑別における各臨床背景因子を比較するための統計学的解析方法として、年齢、腫瘍径、消失率、縦隔画像長径の比較に関しては t 検定を用い、性別、病理病期、野口分類の分布比較には χ^2 乗検定を用いた。

非浸潤癌鑑別に関する消失率法と縦隔画像長径値法の評価に関しては ROC (receiver operating characteristic) 解析を用いた。また非浸潤癌と浸潤癌の鑑別に最も寄与する因子の評価に関しては、ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析により評価した。多変量解析を含めた統計学的解析に用いたソフトは SPSS 社製 Dr. SPSS II for Windows であり、統計学的解析では 0.05 未満を有意確率とした。

結果

対象症例 430 例の内訳は男性 189 例、女性 241 例、年齢中央値は 65 歳 (29~86 歳) であった。評価病変数は 441 病変あり、腫瘍径中央値は 15 mm (5~20 mm) であった。441 病変中、リンパ節転移・胸膜浸潤・血管浸潤・リンパ管浸潤・術後再発のいずれも認められない非浸潤癌として分類されたのは 328 病変であり、一方で前述のいずれか 1 つでも見られる浸潤癌は 113 病変であった。術後病理病期の内訳は I 期が 409 病変、II 期が 13 病変、III 期が 18 病変、IV 期が 1 病変であった。野口分類の内訳は type A が 55 病変、type B が 104 病変、type C が最多で 198 病変を占めていた。type D は 48 病変、type E が 6 病変、type F が 28 病変であり、分類不能が 2 病変であった。TS-CT 画像に基づく評価方法ごとの平均値は消失率法で 45.6% (0~100%)、縦隔画像長径値法で 9.2 mm (0~25 mm) であった (Table 1)。また ROC 解析では、ROC 曲線下面積である Az 値 (area under the ROC curve) は消失率法で 0.868、縦隔画像長径値法で 0.835 であり、消失率法がより良好な結果であった (Figure 2)。

臨床背景因子別の浸潤癌と非浸潤癌との比較を Table 2 に示す。各因子における単変量解析の結果では、年齢、腫瘍径において両群に差は見られなかったものの、性別においては非浸潤癌に女性が多く、浸潤癌は男性が多かった。また病理病期では非浸潤癌は全例 I 期であり、一方浸潤癌では II 期以上の割合が 3 割弱含まれていた。ま

た野口分類の分布では type A, B と type C, D, E, F の 2 群に分けて検討したところ、非浸潤癌では両群の比率は同程度であったのに対して、浸潤癌では type A, B は認められず type C, D, E, F のいずれかであった。消失率は非浸潤癌においてその割合が高く、一方浸潤癌は消失率が低い結果を示した。縦隔画像長径では非浸潤癌で短く、浸潤癌で長く、浸潤癌のそれは非浸潤癌の約 2 倍となった (Table 2)。病期別の分布を検討したところ、非浸潤癌においては全例が病理病期 I 期であったため、この結果に基づき、病理病期 II 期以上を除いた 409 例に

Table 1. Patient Characteristics

Patient No. (Lesion No.)	430 (441)
Age, median (range)	65 y (29-86 y)
Male/Female	192/249
Tumor size, median (range)	15 mm (5-20 mm)
p-stage, I/II/III/IV	409/13/18/1
Noguchi classification, A/B/C/D/E/F/unclassified	55/104/198/48/6/28/2
Noninvasive cancer/Invasive cancer	328/113
TS-CT analysis	
TDR, mean (range)	45.6% (0-100%)
Major tumor dimension, mean (range)	9.2 mm (0-25 mm)

TS-CT, Thin-section computed tomography; TDR, Tumor shadow disappearance rate.

関して同様の解析を行った (Table 3)。単変量解析結果では、年齢において両群に差は見られなかったものの、非浸潤癌は女性が多く、腫瘍径が小さく、消失率が高く、縦隔画像長径が短いとの結果であった。ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析では、病期 I 期に限定して解析したところ、性別と消失率が非浸潤癌に関連する独立した因子であった (Table 4)。

考 察

肺野末梢の GGO は近年頻回に発見される肺疾患の 1 つになった。その病態に関しては過去に数多くの報告があり、多くは TS-CT 画像による評価が予後と相関すると述べられている。²⁶ 特に TS-CT 画像で発見される GGO は、病理学的には末梢型高分化型肺腺癌が多いことが知られている。一般的に腫瘍径 20 mm 以下の小型肺癌であってもその約 20% にリンパ節転移がすでに認められるといわれており、腫瘍径のみによる評価方法で完治する肺癌を抽出することは困難であり、予後不良の肺癌を除外することも不可能である。したがって、GGO を含む小型末梢型肺腺癌 (特に腫瘍径 2 cm 以下) においては、その腫瘍径だけではなく、病変の画像的な性状に着目して予後良好な肺癌を抽出する試みがなされている。

肺野末梢の肺腺癌の画像的な評価の中で、TS-CT 画像による病変内部の GGO 領域がどの程度含まれているか

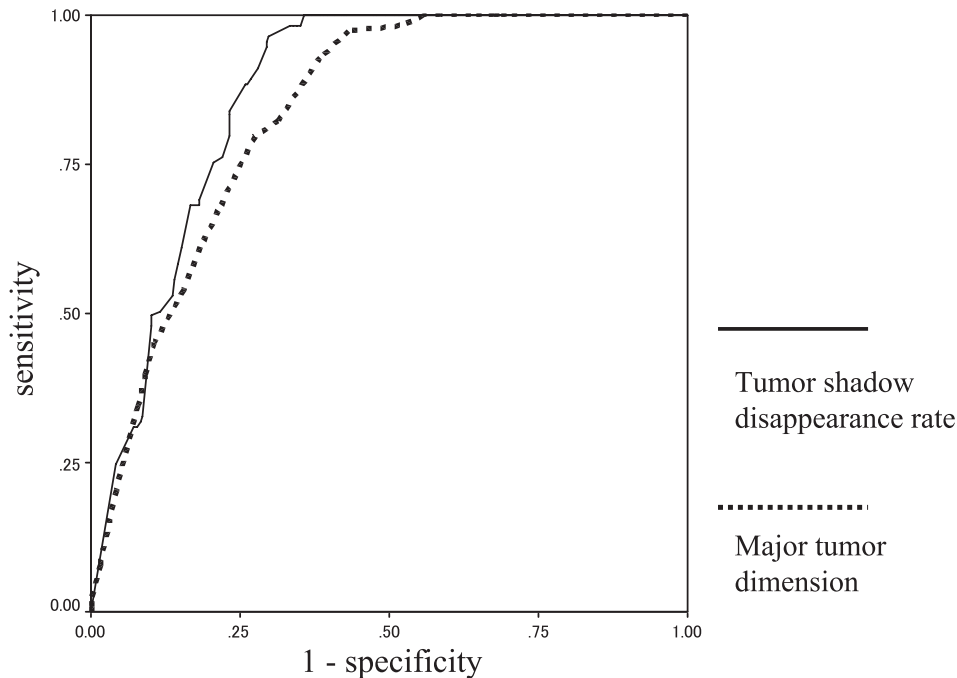


Figure 2. ROC analysis of distinguishing noninvasive cancer from invasive cancer. A solid line represents tumor shadow disappearance rate curve. A dotted line represents major tumor dimension on the mediastinal window setting TS-CT image curve.

Table 2. Comparison of Noninvasive Cancer with Invasive Cancer

	Noninvasive cancer (n = 328)	Invasive cancer (n = 113)	P value
Age, median (range)	65 (37-86)	64 (29-82)	0.13
Gender, M : F	126 : 202	66 : 47	<0.01
Tumor size, median (range)	15 (5-20)	17 (8-20)	<0.01
p-stage, I : \geq II	328 : 0	81 : 32	<0.01
Noguchi classification A, B : C, D, E, F	159 : 168	0 : 112	<0.01
TDR, mean (SE)	56.83 (1.92)	13.07 (0.97)	<0.01
Major tumor dimension, mean (SE)	7.30 (0.34)	14.87 (0.35)	<0.01

TDR, Tumor shadow disappearance rate; SE, Standard error.

Table 3. Comparison of Noninvasive Cancer with Invasive Cancer (p-stage I, n = 409)

	Noninvasive cancer (n = 328)	Invasive cancer (n = 81)	P value
Age, median (range)	65 (37-86)	65 (32-82)	0.83
Gender, M : F	126 : 202	48 : 33	<0.01
Tumor size, median (range)	15 (5-20)	17 (8-20)	<0.01
Noguchi classification A, B : C, D, E, F	159 : 168	0 : 81	<0.01
TDR, mean (SE)	56.83 (1.92)	13.49 (1.17)	<0.01
Major tumor dimension, mean (SE)	7.30 (0.34)	14.62 (0.41)	<0.01

TDR, Tumor shadow disappearance rate; SE, Standard error.

Table 4. Multivariate Logistic-regression Analysis of Distinguishing Noninvasive Cancer from Invasive Cancer (p-stage I, n = 409)

	SE	P value	OR	95% CI
Gender (F/M)	0.304	0.006	0.437	0.240-0.793
Tumor size (mm)	0.071	0.848	0.986	0.858-1.134
TDR (%)	0.015	<0.001	0.934	0.907-0.962
Major tumor dimension (mm)	0.075	0.765	1.023	0.882-1.185

TDR, Tumor shadow disappearance rate; SE, Standard error; OR, Odds ratio; CI, Confidence interval.

によってリンパ節転移の有無や予後を解析する研究がある。¹⁰⁻¹² 一方、病変内部の consolidation 部分の大きさも予後と相関することが明確に示されており、画像所見と病理所見が相関することが示されている。^{5,6} したがって、両者のいずれが病変の病態をより正確に反映するかの明確な結論は出ていないのが現状である。

GGO 部分の評価に関しては、病変内部の GGO の割合が 50% 以上か、それとも 50% 未満かによって 2 群に分類する報告が多い。¹³ つまり病変の内部に含まれる GGO の割合が 50% 以上ある場合はリンパ節転移が見られず、予後も良好である。一方、病変内部に GGO が含まれる割合が 50% 未満の病変では、リンパ節転移が少な

らず見られ、再発の可能性がある、予後は 50% 以上例に比べ不良である。¹⁴ 施設によっては GGO 割合を 4 群に分ける報告¹⁵ や、5 群に分ける報告¹⁶ もある。われわれの消失率を用いた GGO 領域の評価は、GGO を一次元的な評価のみではなく、縦隔条件も考慮に入れた二次元的な評価であると考えている。肺野条件画像だけでなく縦隔条件画像も併用することで、より客観的な GGO の広がり評価が可能となることが期待され、これまで報告してきた。^{2,3,8,9} いずれにしても完治する肺腺癌とは、病理学的な野口分類の type A や type B の病態を反映して、画像的には病変内部の GGO の割合が 50% 以上の病変を呈する症例である。¹⁷

次に、病変内部の consolidation 部分に関しては、これもその大きさが予後と相関すると報告されている。^{5,6} TS-CT 肺野条件画像の腫瘍陰影と比較して縦隔条件で残存する腫瘍部分は病理学的に central fibrosis と一致することが判明しており、TS-CT 縦隔条件画像にて残存する腫瘍陰影の大きさもその病変の予後を反映する可能性がある。われわれの施設で切除された小型肺腺癌例の病理所見の検討では、縦隔条件でより大きな残存部を有する症例が、予後と逆相関することが証明されており、⁶ 縦隔条件の長径だけでも簡便に病変の性状を見極めることができる可能性がある。

今回の検討からは、切除腫瘍径 20 mm 以下の末梢小型肺腺癌における術前 TS-CT による画像評価方法としては、TS-CT 画像の縦隔条件画像のみを用いた評価方法である縦隔画像長径値法よりも、病変の肺野条件画像の長径値と縦隔画像長径値の比率を用いた方法である消失率法の方がより病理学的な診断に近く、術前評価として有用でかつ簡便な手法であることが明らかとなった。また、多変量解析結果からは消失率が高いことは、女性であることとともに有意に非浸潤癌であることと関連する独立した因子であることも判明した。さらに今回の結果は、2008 年に厚生労働省がん研究助成金研究（柿沼班）でまとめた報告¹⁸とも一致していた。その報告は、20 mm 以下の肺野型肺癌切除例において、術前の TS-CT 画像の長径法（length）、面積法（area）、変更長径法（modified length）、消失率法（vanishing ratio）の 4 つの評価法のうち、術後の予後（この場合 5 年間の無再発生存）と最も有意に相関していたのは、消失率法であると結論されたものであった。この結果は画像の一次元での術前評価よりも、二次元での評価の方がより正確な画像評価になっていると論じられていた。しかしながら今後のより客観的¹⁹かつ、より定量的²⁰な評価のためには、CT 画像から得られた体積データを用いた三次元での術前画像評価が正確な病理所見に結び付く可能性があると考えている。したがって、重要な検討項目としては、この三次元的な評価を取り入れた画像所見を前向きに検討すべきであり、今後の検討課題と考えている。

今回のわれわれの結果からは、切除腫瘍径 20 mm 以下の末梢小型肺腺癌における術前 TS-CT による画像評価方法としては、TS-CT 画像の縦隔条件画像を用いた評価方法よりも、その肺野条件画像と縦隔条件画像の長径値との比率を用いた方法がより病理学的な病態に沿った画像評価であると考えられた。したがって、切除症例の前向きの研究にも応用が可能と考えられ、今後は多施設での検討を模索したいと考えている。また、現在われわれの施設の術前症例を対象にこの 2 群の評価を用いた前向きな研究を進行させており、より有用な画像評価基準の確立が可能になると考えている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本研究の一部は平成 21 年度厚生労働省がん研究助成金の研究課題（21 分指-5-①）「肺野限局性すりガラス様陰影の自然史解明のための前向き研究」からの援助を受けた。

REFERENCES

- Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Kusunoki Y, et al. Natural history of pure

- ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:386-393.
- Shimizu K, Yamada K, Saito H, Noda K, Nakayama H, Kameda Y, et al. Surgically curable peripheral lung carcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Chest.* 2005;127:871-878.
- Hashizume T, Yamada K, Okamoto N, Saito H, Oshita F, Kato Y, et al. Prognostic significance of thin-section CT scan findings in small-sized lung adenocarcinoma. *Chest.* 2008;133:441-447.
- Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H, Takami K, Mano M, Kido S, et al. Prognostic value of bronchioloalveolar carcinoma component of small lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:2069-2073.
- Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nagai K, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:893-897.
- Saito H, Kameda Y, Masui K, Murakami S, Kondo T, Ito H, et al. Correlations between thin-section CT findings, histopathological and clinical findings of small pulmonary adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2011;71:137-143.
- Kuriyama K, Seto M, Kasugai T, Higashiyama M, Kido S, Sawai Y, et al. Ground-glass opacity on thin-section CT: value in differentiating subtypes of adenocarcinoma of the lung. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:465-469.
- Ikehara M, Saito H, Yamada K, Oshita F, Noda K, Nakayama H, et al. Prognosis of small adenocarcinoma of the lung based on thin-section computed tomography and pathological preparations. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32:426-431.
- Kondo T, Yamada K, Noda K, Nakayama H, Kameda Y. Radiologic-prognostic correlation in patients with small pulmonary adenocarcinomas. *Lung Cancer.* 2002;36:49-57.
- Takamochi K, Nagai K, Yoshida J, Suzuki K, Ohde Y, Nishimura M, et al. Pathologic N0 status in pulmonary adenocarcinoma is predictable by combining serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:325-330.
- Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamada T, Honda T, Kadoya M, et al. Prognostic significance of high-resolution CT findings in small peripheral adenocarcinoma of the lung: a retrospective study on 64 patients. *Lung Cancer.* 2002;36:289-295.
- Kim EA, Johkoh T, Lee KS, Han J, Fujimoto K, Sadohara J, et al. Quantification of ground-glass opacity on high-resolution CT of small peripheral adenocarcinoma of the lung: pathologic and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:1417-1422.
- Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, Nakata H, Kasai T, Hashimoto H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology.* 2001;220:803-809.
- Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Mano M, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer.* 2001;33:17-25.
- Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Tsubota N.

- Discrepancy of computed tomographic image between lung and mediastinal windows as a prognostic implication in small lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76:1828-1832.
16. Matsuguma H, Yokoi K, Anraku M, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K, et al. Proportion of ground-glass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1 N0 M0 adenocarcinoma of the lung: A predictor of lymph node metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:278-284.
 17. Ikeda N, Maeda J, Yashima K, Tsuboi M, Kato H, Akada S, et al. A clinicopathological study of resected adenocarcinoma 2 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg.* 2004;78: 1011-1016.
 18. Kakinuma R, Kodama K, Yamada K, Yokoyama A, Adachi S, Mori K, et al. Performance evaluation of 4 measuring methods of ground-glass opacities for predicting the 5-year relapse-free survival of patients with peripheral nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32:792-798.
 19. Ohde Y, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Suzuki K, et al. The proportion of consolidation to ground-glass opacity on high resolution CT is a good predictor for distinguishing the population of non-invasive peripheral adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2003; 42:303-310.
 20. de Hoop B, Gietema H, van de Vorst S, Murphy K, van Klaveren RJ, Prokop M. Pulmonary ground-glass nodules: increase in mass as an early indicator of growth. *Radiology.* 2010;255:199-206.