

# 孤立性肺结节影像学异质性的研究进展

邱钱赛 综述 冯峰 审核

**【摘要】** 纹理分析可通过对影像图像的分析获得反映组织生物学特征的指标,从而量化肿瘤异质性。肿瘤异质性的影像学纹理分析可以反映孤立性肺结节的结构和功能的空间变化,如血流分布、缺氧、代谢、细胞死亡等表型特征。本文拟对孤立性肺结节的影像学方法发展以及影像学异质性的研究进展进行综述。

**【关键词】** 孤立性肺结节; 异质性; 肿瘤异质性; 影像学异质性; 影像组学; 纹理分析; 影像学生物标志; 磁共振成像; 体层摄影术, X 线计算机; 扩散加权成像

**【中图分类号】** R521.6; R445.2; R814.42 **【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1000-0313(2019)02-0212-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.02.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



孤立性肺结节(solitary pulmonary nodules, SPN)是影像上表现为单一、边界清楚、影像不透明、直径 $\leq 3$  cm、周围为含气肺组织所包绕的肺部结节病变,无肺不张、肺门增大或胸腔积液的表现<sup>[1]</sup>。早期肺癌多表现为 SPN,早期精准诊断、治疗是提高患者生存率的重要措施。异质性是指肿瘤细胞的形态、基因表达、代谢、血管生成、增殖、免疫原性、转移潜能和耐药性等方面存在差异,与其生长速度、侵袭能力、对药物的敏感性、预后等各方面存在紧密的联系。有研究表明可以采用一些非侵入性的检查方法来定量评估肿瘤的异质性,如通过不同影像学检查的特定参数来定量评估 SPN 的异质性,即影像学异质性<sup>[2]</sup>。

## SPN 的影像学诊断方法

### 1. 胸部平片

胸部平片检出 SPN 具有便捷、低剂量等优点,但因其密度分辨力不高,同时受到影像重叠、组织结构掩盖、肿瘤大小、位置及质地等因素,SPN 的检出率并不高。

### 2. CT

近年来,CT 特别是低剂量 CT(low-dose CT, LDCT)筛查在临床实践中的广泛应用使大量偶发 SPN 被检出<sup>[3,4]</sup>,LDCT 在高危患者中的早期筛查可以使肺癌死亡率降低 20%<sup>[5]</sup>。目前,胸部 CT 仍然是鉴别 SPN 良恶性的重要手段,主要依据支气管充气征、磨玻璃影、空泡征、分叶征、毛刺征、血管束征、胸

膜凹陷征、结节钙化等形态学特征进行鉴别诊断。然而,形态学诊断依赖于图像质量及放射科医师的工作经验和诊断能力,且疾病出现形态学上的改变一般都明显晚于基因、分子、代谢及功能改变,因此,仅仅依靠 CT 形态学表现鉴别 SPN 良恶性有时存在困难。

### 3. MRI

MRI 具有良好的软组织分辨力,无电离辐射,能够多角度地观测病灶,但由于肺是含气器官,其内氢原子较少,导致 MRI 信号较弱,所以肺部影像不够清晰。MRI 的 SPN 检出能力不及 CT, $< 1$  cm 的病灶往往难以显示,而对于较大的结节,MRI 无法显示结节内部及边缘的细微特征,并且容易受到呼吸和心脏搏动的影响,因此 MRI 不作为 SPN 的常规检查手段。动态增强 MRI(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)可以反映血流动力学情况,有助于鉴别良恶性 SPN,其灵敏度、特异度和准确率分别为 76%~100%,70%~100%和 80%~95%<sup>[6]</sup>。扩散加权成像(DWI)也可以用来区分肺部良恶性病变。有研究显示信号强度在良恶性肺部病变之间有显著差异<sup>[7]</sup>,表明 MRI 在 SPN 的诊断上仍有一定的前景<sup>[8]</sup>。

### 4. 氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描

氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描(fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, FDG-PET)利用肿瘤细胞高代谢的特点,探测葡萄糖高摄取区域,用于恶性肿瘤的诊断、分期和疗效评价,对于结节直径 $> 8 \sim 10$  mm 的肿瘤具有较高的敏感性和特异性<sup>[9]</sup>。除了临床特征和 TNM 肿瘤分期外,最大标准摄取值(maximal standardized uptake value, SUVmax)已被证实是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,

作者单位:226300 江苏,南通市肿瘤医院

作者简介:邱钱赛(1992—),女,江苏南通人,硕士研究生在读,主要从事肺部肿瘤的鉴别诊断及分子影像研究工作。

通讯作者:冯峰, E-mail: drfengfeng@163.com

基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(BK20161291);南通市科技局资助项目(MS22015107)

NSCLC)患者生存的独立预测因子,SUV<sub>max</sub> 值越高,患者生存率越低。近年发表的一篇 meta 分析表明 PET-CT 对鉴别 SPN 有良好的诊断效能,其诊断敏感度为 82%,特异度为 81%<sup>[10]</sup>。但 PET-CT 扫描时间较长,呼吸运动伪影不可避免<sup>[11]</sup>。另外,由于 PET-CT 的普遍性及经济性都不及 CT,故仍未能作为诊断首选和常规检查。

## 肿瘤异质性

肿瘤的发生发展由于基因、环境和生活方式等个体化差异存在高度异质性。通常研究的肿瘤内部异质性,是指相同肿瘤的不同细胞之间的基因型与表型存在差别。2012 年,新英格兰杂志报道了关于肾癌异质性的研究,首次引证了肿瘤异质性的存在<sup>[12]</sup>。目前,越来越多的研究证实,肿瘤异质性是恶性肿瘤的特征之一,是指肿瘤在生长过程中,经过多次分裂增殖,其子细胞呈现出分子生物学或基因方面的改变,从而使肿瘤的生长速度、侵袭能力、对药物的敏感性、预后等各方面产生差异。一般认为,肿瘤分化程度越低,恶性越高,侵袭性越强,异质性越明显;肿瘤的异质性呈动态变化,即随着肿瘤的进展,异质性更加明显<sup>[13]</sup>。肿瘤表现出的基因型和表型异质性,具有预后意义,并可能影响对治疗的反应。

不同肿瘤的不同诱因和症状都可以用基因突变的随机性来解释。基因突变的随机性一方面体现在突变位点的多样性,另一方面体现在突变后是否致瘤。

影像学检查可以探究整个病灶内部所有的信息,避免肿瘤异质性造成的偏倚,并且能够通过对影像数据的分析来评估图像所反映的异质性。近来,放射组学成为研究热点,它以整个 SPN 为研究对象,将画出的感兴趣区域(region of interest,ROI)通过多种自动化数据特征化算法转换成大量的数据信息,并对其进行高通量定量分析,从而获取分子生物学的相关信息。

## SPN 的影像学异质性研究

### 1. 肿瘤异质性概念

肿瘤异质性是恶性肿瘤的特质,影像图像上有大量的信息可以反映这种异质性。放射组学是指高通量地从 CT、MRI 及 PET 影像中提取大量高维的定量影像特征,通过量化分析来提高诊断准确率并进行预测。SPN 的诊断研究中,为突破传统影像学分析的局限性,越来越多的学者引入放射组学的概念,分析 SPN 的影像学异质性,判断其恶性程度,实现个体化的精准诊断。

### 2. 图像纹理

医学图像纹理可能部分由组织病理学表型(如坏

死、细胞和血管的分布)或基因型决定<sup>[14,15]</sup>,它是放射组学的核心内容。大多数的影像图像是三维体素的矩阵,其中每个体素具有与该处结构的信号强度相对应的唯一灰度值,所谓的“图像纹理”是指体素灰度级空间分布的量化。体素空间灰度级空间分布的复杂程度反映肿瘤异质性,侵袭性越高的肿瘤在图像上呈现出更为明显的异质性,且这部分患者的预后相对较差,而随着治疗的进行,图像上的异质性降低,表明通过图像纹理分析可以评估肿瘤异质性,由此可以作为影像学生物指标(imaging biomarker,IB),在 SPN 的诊断、预后、指导治疗及疗效评估等方面发挥重要作用。

### 3. 纹理分析

放射组学可以从影像图像中挖掘出大量的信息,其中反映体素灰度级空间分布的量化数据称为图像纹理参数。纹理分析就是处理这些参数,筛选出能够反映良恶性 SPN 具有统计学差异的参数。目前肿瘤异质性研究中最常用的方法包括统计分析法、基于模型分析法及基于变换分析法。

①统计分析法。将图像重新分割,通常分为 16 个灰度级,通过直方图分析得出一阶特征,较为典型的有:平均值、标准偏差、峰度以及偏度<sup>[16]</sup>。在已发表的肿瘤异质性研究中约一半采用直方图分析法<sup>[17]</sup>,但由此得到的一阶特征缺少反映灰度值空间关系的信息,常需要由高阶特征进行补充,较为典型的有:二阶矩、对比度、二阶熵、逆差矩等,它们可以描述病灶的空间分布复杂性。

②基于模型分析法。基于模型分析法是指利用数学模型从图像中得出纹理参数。例如分形分析中的分形维数(fractal dimension,FD)是指每重复一次就强化一次特征的自我重复纹理,它是一个介于 1 和 2 之间的数字,数值越高,图像的复杂程度也越高。

③基于变换分析法。基于变换分析法是指将图像中的空间信息转换为频率(傅立叶)信息或尺度和小波信息。一些关于纹理分析的研究已经使用小波分析从医学图像中提取临床上有用的信息<sup>[18]</sup>。

### 4. 影像学生物标记(IB)

①PET。PET 扫描时,FDG 摄取不仅与代谢相关,也与血流灌注、细胞增殖、坏死、侵袭性、微血管密度和乏氧状态等存在一定的相关性。目前,许多研究表明,PET 图像上 FDG 摄取的非均匀性可以被定量以描述肿瘤内的异质程度<sup>[19-21]</sup>。

图像纹理参数的统计学分析是目前肿瘤异质性研究中最常用的方法,PET 图像的纹理分析常用灰度共生矩阵,该矩阵可以统计得到多个参数来反映 FDG 摄取的空间分布复杂程度,如对比度和二阶熵值越高,表明肿瘤异质性越强,从而反映肿瘤的恶性程度越高。

Hatt 等<sup>[22]</sup>发现 FDG-PET 图像获得的二阶熵能够预测患者的生存率,异质性和代谢活跃的肿瘤体积被认为是独立的预后因素。Miwa 等<sup>[21]</sup>对肺结节的 FDG-PET 图像进行波形分析,提取肺结节形态学和结节内部异质性特征发现,形态学和密度分形维数与 SUV-max 相结合可以提高肺癌诊断的准确性。另一项对 47 例出现转移并已接受厄洛替尼治疗的 NSCLC 患者的研究发现,在治疗过程中,病灶处 PET 图像异质性较之前降低,表明 PET 图像纹理特征能够在治疗过程中监测疗效并预测长期生存率<sup>[23]</sup>。

②MRI。MRI 并不是肺部病变检测的主流技术手段,但是定量 MRI 技术是异质性研究的重要影像学方法,通常采用 DCE-MRI 或 DWI。

DCE-MRI 可以探测病灶区血管内外血容量的动态变化,进一步定量能够反映病灶区域血管的通透性和空间分布。肿瘤的生长和转移有赖于血管的生成,肿瘤的恶性程度越高,其生成的促血管生成因子越多,血管的空间分布越复杂,分析 DCE-MRI 图像得到的参数反映的异质性越高。Yoon 等<sup>[24]</sup>对 38 例肺癌患者进行回顾性分析的研究表明,注入对比剂后,MRI 直方图和图像纹理参数会发生变化;熵值是反映肿瘤异质性的最可重复的 MRI 参数,多变量 Cox 回归分析显示熵值也是唯一具有显著性的 2 年无进展生存预测因子。前期的这些研究可为 SPN 的 DCE-MRI 图像异质性研究提供参考。

DWI 可以检测体内水分子的扩散运动,水分子的扩散能力可以反映肿瘤的恶性程度。表观扩散系数(ADC)可以客观反映水分子在病灶区域的扩散能力。病灶恶性程度越高,其内肿瘤细胞密度越大,ADC 值越低。肿瘤内细胞分布存在异质性,比如宏观上肿瘤深部可能因缺血、缺氧出现明显坏死,而肿瘤周围细胞增殖旺盛、细胞密集,因此,ADC 可用于反映肿瘤异质性的程度,并为治疗决策提供有用的信息。

③CT。CT 图像具有良好的空间分辨力和较小的部分容积效应,图像上不同灰度的分布代表组织结构的不同,例如肿瘤组织内的坏死、出血改变等会引起局部图像灰度的不均匀性。CT 图像纹理特征能够反映组织质地的异质程度,异质程度的高低被证实与 SPN 的良恶性有关<sup>[25]</sup>。Kido 等<sup>[26]</sup>计算来自高分辨力 CT (high resolution CT, HRCT) 图像上的 107 个肺结节(包括恶性肿瘤、错构瘤、机化性肺炎和结核瘤)的 FD,结果显示恶性结节的病灶边缘三维 FD 低于机化性肺炎和结核瘤。CT 图像纹理除了与结节的组织病理类型有关,还与其生物学表型存在特定的相关性。Ganeshan 等<sup>[27]</sup>研究 14 个 NSCLC 标本发现,缺氧和血管生成的分布与对 CT 图像做直方图分析得出的几

个一阶特征之间存在显著的线性关系。另外,CT 图像异质性分析也用于判断预后。Aerts 等<sup>[18]</sup>对从 1019 例肺癌或头颈癌患者的 CT 图像中提取的关于信号强度、形状、质地的 440 个定量特征进行影像学分析,包括体素强度的直方图计算、高阶纹理特征以及小波分析,发现其中有大量的图像纹理特征具有判断预后的能力。

## 总结和展望

肿瘤异质性的定义较为宽泛,不同的成像模式以及不同的图像后处理方式可以得到多种量化肿瘤异质性的参数,这些参数是依据肿瘤微环境中的各种成分的空间位置和大小决定的<sup>[14]</sup>。

尽管目前的研究提供了鼓舞人心的信息,但是大部分研究样本量较小,缺乏与现有影像学诊断标准的比较,难以寻找一组参数是可重现的、且可建立标准并引入临床的。因此,SPN 的影像学异质性分析面临着方法学和数据整合方面的挑战,主要原因在于各中心之间有不同的图像采集协议和重建方法,故多中心得到的数据没有可比性,这是图像纹理分析难以建立标准的首要障碍。其次,在置放 ROI 时,选用手动分割还是自动分割目前争论不断,虽然部分学者认为手动分割肿瘤是对病灶实际大小的最接近的估计<sup>[28]</sup>,但也有学者认为由医生手动分割 ROI 不仅浪费时间,而且有可能高估病变的大小,从而产生不精确的测量结果,并造成观察者之间的差异<sup>[29]</sup>。此外,大量的纹理特征是放射组学的另一大挑战,其中一些纹理特征可能与其他纹理特征存在线性关联,因此可能是多余的<sup>[30]</sup>;另一部分纹理特征因其尺寸依赖性而易产生偏倚;而使用更多的纹理特征可能会产生虚假的关系。因此,SPN 影像学异质性分析在方法学和数据整合方面还需不断探索来解决目前遇到的问题。

## 参考文献:

- [1] Jeong YJ, Yi CA, Lee KS. Solitary pulmonary nodules: detection, characterization, and guidance for further diagnostic workup and treatment[J]. AJR, 2007, 188(1): 57-68.
- [2] 赵美琳, 李卓琳, 丁莹莹. 乳腺癌异质性的影像学研究现状[J]. 放射学实践, 2018, 33(2): 215-218.
- [3] Li Y, Qian Z, Li B, et al. Assessment of the cancer risk factors of solitary pulmonary nodules[J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 29318-29327.
- [4] Yao YW, Lv TF, Song Y. How to diagnose pulmonary nodules: from screening to therapy[J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(1): 3-5.
- [5] Su CX, Meyer M, Pirker R, et al. From diagnosis to therapy in lung cancer: management of CT detected pulmonary nodules, a summary of the 2015 Chinese-German Lung Cancer Expert Panel [J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(4): 377-388.

- [6] Mamata H, Tokuda J, Gill RR, et al. Clinical application of pharmacokinetic analysis as a biomarker of solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2012, 68(5):1614-1622.
- [7] Gumustas S, Inan N, Akansel G, et al. Differentiation of malignant and benign lung lesions with diffusion-weighted MR imaging[J]. *Radiol Oncol*, 2012, 46(2):106-113.
- [8] Kurihara Y, Matsuoka S, Yamashiro T, et al. MRI of pulmonary nodules[J]. *AJR*, 2014, 202(3):W210-W216.
- [9] Khan AN, Al-Jahdali HH, Irion KL, et al. Solitary pulmonary nodule: a diagnostic algorithm in the light of current imaging technique[J]. *Avicenna J Med*, 2011, 1(2):39-51.
- [10] Zong RL, Xie DH, Geng L, et al. Diagnostic value of  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nucl Med Commun*, 2017, 38(1):67-75.
- [11] Harders SW, Balyasnikowa S, Fischer BM. Functional imaging in lung cancer[J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2014, 34(5):340-355.
- [12] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10):883-892.
- [13] Brurberg KG, Gaustad JV, Mollatt CS, et al. Temporal heterogeneity in blood supply in human tumor xenografts[J]. *Neoplasia*, 2008, 10(7):727-735.
- [14] Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology[J]. *Radiology*, 2013, 269(1):8-15.
- [15] Weiss GJ, Ganeshan B, Miles KA, et al. Noninvasive image texture analysis differentiates K-ras mutation from pan-wildtype NSCLC and is prognostic[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e100244. DOI:10.1371/journal.pone.0100244. eCollection 2014.
- [16] Just N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(12):2205-2213.
- [17] Alic L, Niessen WJ, Veenland JF. Quantification of heterogeneity as a biomarker in tumor imaging: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e110300. DOI:10.1371/journal.pone.0110300. eCollection 2014.
- [18] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4006. DOI:10.1038/ncomms5006.
- [19] Chicklore S, Goh V, Siddique M, et al. Quantifying tumour heterogeneity in  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging by texture analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(1):133-140.
- [20] Chen S, Harmon S, Perk T, et al. Diagnostic classification of solitary pulmonary nodules using dual time  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT image texture features in granuloma-endemic regions[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9370. DOI:10.1038/s41598-017-08764-7.
- [21] Miwa K, Inubushi M, Wagatsuma K, et al. FDG uptake heterogeneity evaluated by fractal analysis improves the differential diagnosis of pulmonary nodules[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(4):715-719.
- [22] Hatt M, Majdoub M, Vallieres M, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(1):38-44.
- [23] Cook GJ, O'Brien ME, Siddique M, et al. Non-small cell lung cancer treated with erlotinib: heterogeneity of  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake at PET-association with treatment response and prognosis[J]. *Radiology*, 2015, 276(3):883-893.
- [24] Yoon SH, Park CM, Park SJ, et al. Tumor heterogeneity in lung cancer: assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2016, 280(3):940-948.
- [25] Nishio M, Nagashima C. Computer-aided diagnosis for lung cancer: usefulness of nodule heterogeneity[J]. *Acad Radiol*, 2017, 24(3):328-336.
- [26] Kido S, Kuriyama K, Higashiyama M, et al. Fractal analysis of internal and peripheral textures of small peripheral bronchogenic carcinomas in thin-section computed tomography: comparison of bronchioloalveolar cell carcinomas with nonbronchioloalveolar cell carcinomas[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2003, 27(1):56-61.
- [27] Ganeshan B, Goh V, Mandeville HC, et al. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT[J]. *Radiology*, 2013, 266(1):326-336.
- [28] Stroom J, Blaauwgeers H, van Baardwijk A, et al. Feasibility of pathology-correlated lung imaging for accurate target definition of lung tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(1):267-275.
- [29] Louie AV, Rodrigues G, Olsthoorn J, et al. Inter-observer and intra-observer reliability for lung cancer target volume delineation in the 4D-CT era[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 95(2):166-171.
- [30] Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C, et al. Robustness of intratumour  $^{18}\text{F}$ -FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(11):1662-1671.

(收稿日期:2018-02-20 修回日期:2018-06-11)