

# 亚实性结节肺腺癌的研究进展

韩仙俊 综述 贺文 审校

**【摘要】** 亚实性结节即磨玻璃密度结节(GGN)作为一个非特异性征象,可以出现在非典型腺瘤样增生(AAH)、原位腺癌(AIS)、腺癌和良性病变(如炎症、局部纤维化、局灶性肺出血)等多种病理状态下。GGN的良恶性鉴别诊断主要依靠其生长特性、密度、形态特征和影像组学技术等。计算机辅助诊断(CAD)已初步应用于肺结节良恶性的判别。本文对GGN的相关研究及CAD进展进行综述。

**【关键词】** 肺肿瘤;磨玻璃结节;亚实性结节;肺腺癌;人工智能;计算机辅助诊断;影像组学;体层摄影术,X线计算机

**【中图分类号】** R734.2;R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)02-0216-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.02.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## 亚实性结节

影像学上定义亚实性结节即磨玻璃密度结节(ground-glass nodule, GGN)为CT值轻度增加的区域,透过其中可以看到正常的肺实质、气道及血管等结构。影像学将GGN分为两类:纯磨玻璃密度结节(pure ground-glass nodule, pGGN)和混合磨玻璃密度结节(mixed ground-glass nodule, mGGN)。pGGN不包含实性成分,而mGGN既有磨玻璃密度部分也有实性部分。部分肺腺癌在CT上表现为亚实性结节。

国际肺癌研究学会、美国胸科学会和欧洲呼吸学会公布了2011年肺腺癌的国际多学科新分类方案。该分类提出病理学、影像学、分子生物学及临床诸学科的腺癌综合诊断标准,统一了诊断分类和术语,特别是主张弃用“细支气管肺泡癌(bronchioloalveolar carcinoma, BAC)”及浸润性腺癌中的“混合”亚型,并推荐了小活检/细胞学标本的诊断规范。

非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)是肺内小的( $<0.5$  cm)、局限性、II型肺泡细胞和/或Clara细胞增生性病变。AAH具有轻-中度异型性,核内包涵体常见,细胞间常有空隙、沿肺泡壁生长,有时累及呼吸性细支气管壁。AAH可表现为富于细胞性和异型性,此时形态学鉴别AAH和原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)非常困难,而细胞学方法几乎无法将二者鉴别。

AIS为局限的、小的( $\leq 3$  cm)腺癌。癌细胞呈贴壁生长,无间质、脉管或胸膜浸润,无乳头或微乳头结

构,肺泡腔内亦无癌细胞聚集。AIS特别是非黏液性AIS的间质经常因硬化而增宽。符合AIS诊断标准的肿瘤相当于2004年WHO分类中的BAC。AIS全部切除后预后很好,5年无病生存率达100%。

微浸润性腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)是指一类小的( $\leq 3$  cm)、局限性腺癌,癌细胞以贴壁生长方式为主,任一视野下间质浸润的最大径 $\leq 5$  mm。MIA浸润成分的判断指标有:①出现贴壁生长以外的类型,如腺泡状、乳头状、微乳头状或实性类型;②癌细胞浸润肌纤维母细胞间质。如果肿瘤侵犯淋巴管、血管、胸膜或出现肿瘤性坏死,直接诊断浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IA)。MIA通常为非黏液性,黏液性MIA罕见。MIA手术切除后预后很好,5年无瘤生存率几乎达100%。

新分类将IA分为贴壁为主型、腺泡为主型、乳头为主型、微乳头为主型和实性为主型伴黏液产生共5个亚型。贴壁为主型腺癌(lepidic predominant adenocarcinomas, LPA)在形态学上与AIS和MIA相似,但至少一个视野下浸润癌成分最大直径 $\geq 5$  mm。新分类中LPA专指贴壁为主型的非黏液腺癌,用以区别浸润性黏液腺癌(相当于以前的黏液性BAC)。I期的LPA预后较好,5年无复发生存率达90%。IA的变型包括浸润性黏液腺癌、胶样腺癌、胎儿型腺癌和肠型腺癌<sup>[1,2]</sup>。

GGN作为一个非特异的征象,可以出现在AAH、AIS、腺癌或良性病变如炎症、局部纤维化、局灶性肺出血等多种病理状态下<sup>[3]</sup>。随着低剂量CT筛查的普及,临床实践中CT检出的肺部结节、尤其是GGN越来越多。相应的,结节的定性诊断也给影像医师带来许多困扰。目前CT征象仍然是判断结节性质的主要依据<sup>[4]</sup>,但肺结节特别是GGN的影像与病理

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院放射科

作者简介:韩仙俊(1991-),女,内蒙古巴彦淖尔市人,在读研究生,主要从事胸腹部疾病的影像诊断工作。

通讯作者:贺文, E-mail:13911670692@139.com

诊断仍然是一个难题,因此采用一个系统的方法检出GGN并对其进行管理十分重要<sup>[5]</sup>。影像学判定GGN良恶性及定性诊断体现在以下几个方面。

### 1. GGN的增长特点

GGN的增长定义为直径比原来至少增加2 mm,或结节内出现实性成分<sup>[3,6,7]</sup>。Shin等<sup>[8]</sup>至少超过2年的随访研究表明,结节中出现实性成分或实性成分增加提示结节的增长,很可能是恶性肿瘤。GGN原始的平均CT值是肿瘤增长的独立危险因素,可能与肿瘤的倍增时间相关<sup>[6]</sup>。Kobayashi等<sup>[9]</sup>的研究得出,吸烟史及原始病灶的直径与GGN增长明显相关。Takahashi等<sup>[10]</sup>认为pGGN至少需要随访2年来观察其是否增长,同时发现结节直径>10 mm、分叶和空泡与pGGN的增长密切相关;结节内出现实性成分提示恶性。

### 2. GGN良恶性判别征象

根据2011年新病理学分类,肺腺癌被划分为癌前病变(AAH和AIS)和浸润性肺腺癌,后者包括MIA和IA<sup>[1]</sup>。

①穿行血管的判别。Liang等<sup>[11]</sup>回顾性研究138例mGGN和pGGN患者的CT特征得出,穿过GGN的血管数量可能对鉴别癌前病变和浸润性肺腺癌有重要意义,pGGN中血管数量是独立的重要危险因素。

②结节密度(CT值)相关判别。mGGN中实性成分的大小及胸膜凹陷是两个独立的危险因素<sup>[11]</sup>。Godoy等<sup>[12]</sup>的综述中提到持续存在的亚实性结节更可能是恶性的,亚实性结节特别是部分实性结节的恶性率高于实性结节。Lee等<sup>[13]</sup>的综述得出,直径>15 mm的pGGN或CT值>-472 HU很可能是IA。Eguchi等<sup>[14]</sup>回顾性分析101例pGGN的研究认为,直径>11 mm,平均CT值>-680 HU对于预示侵袭性有重要意义,两者结合更准确。Kitami等<sup>[15]</sup>对78例切除后经病理证实的pGGN的比较研究得出,pGGN最大直径≤10 mm和CT值≤-600 HU基本为癌前病变,而最大直径>10 mm和CT值>-600 HU基本为浸润性病变。Peng等<sup>[16]</sup>对102例GGN进行随访期间,利用软件测量肺结节的体积和密度,结果发现CT峰值和CT峰值平均变化率有助于区分癌前病变和浸润性癌。Tamura等<sup>[17]</sup>对63例pGGN的最大径、形态和边缘特征进行回顾性研究得出,平均CT值和肺癌家族史与GGN增长密切相关,是独立的风险因素。

③mGGN内实性成分大小与侵袭性及预后关系的判别。Hwang等<sup>[18]</sup>将501例病理证实为一期肺腺癌的患者分为实性结节组(304例)和亚实性结节组(197例),并比较其中实性部分的直径得出,在亚实性

结节组中,相比于整个结节的直径大小,实性成分的直径大小对预后的影响更大。Cho等<sup>[19]</sup>的研究发现,CT上表现为新出现实性成分或实性成分直径增加,在病理上通常是侵袭性的,对患者预后有明显影响。Kim等<sup>[3]</sup>也提到在随访过程中出现实性成分或实性成分增加是重要的危险因素。高丰等<sup>[20]</sup>对92例经病理证实的GGN的研究认为,实性成分的大小可作为CT鉴别诊断浸润前病变、MIA和IAC的依据,病灶内的实性成分长径≥5 mm,尤其>6 mm高度提示IAC。何亚奇等<sup>[4]</sup>认为,AAH和AIS为非侵袭性病变,且病灶较小,恶性征象发生率较低且不典型,大部分表现为形态规则、密度均匀的pGGN;肿瘤微血管成象征的出现率较高,可作为判断GGN性质的重要依据,但对于判断GGN侵袭性的意义尚不如实性结节明确。

### 3. 双能CT(dual energy CT,DECT)

DECT碘增强图像的量化分析有利于表现为GGN的IA与AIS/MIA的鉴别诊断。Son等<sup>[21]</sup>纳入39例有病理结果对照、在纵隔窗上实性成分>5 mm的GGN,并采用DECT扫描,同时利用软件测量结节的密度和体积,最终通过肿瘤局部的CT数据分析纹理和直方图得出,碘增强定量分析确实可增加GGN鉴别诊断的价值。

### 4. 计算机及GGN纹理分析的特点判别

计算机纹理特征分析(灰度共生矩阵法)可以获得医学图像中承载的更多信息,识别出肉眼不能发现的图像特征,如能尽早地在随访中对GGN性质做出较为准确的判断,可以减轻长期随访给患者造成的心理压力和经济负担。Chae等<sup>[22]</sup>通过计算机三维结构或纹理分析对入组的86例mGGN进行人工分段,并由自身的软件程序定量提取出纹理特征得出,浸润性癌与癌前病变在直方图和体积参数上有很大差异;在mGGN中,高峰态和小质量对于鉴别肺腺癌中的癌前病变明显不同。Hwang等<sup>[23]</sup>对持续存在的直径>5 mm的pGGN进行纹理分析得出,更高的熵和更低的均匀性是重要的鉴别要素;结节大小与结节质量密切相关,结节直径>16.4 mm与IA相关,因此在直径>5 mm的pGGN中,可以从癌前病变和MIA中鉴别出IA。王波涛等<sup>[24]</sup>采用纹理特征分析(包括能量、对比度、自相关、逆差矩、熵)方法对2年内的GGN进行随访并量化分析发现,GGN在随访中出现变大、缩小或密度的差异,纹理特征也会出现相应改变,证实了GGN纹理特征的改变与其随访过程中形态变化有一定的相关性。

### 5. 肺结节影像组学的应用

2016年,Kalpathy-Cramer等<sup>[25]</sup>进行了一项多学

科学研究,制定并量化肺结节的影像特征。在影像学和肿瘤学的分类和预测任务中,影像组学提供了正常和异常组织的定量描述。定量影像网络的成员正在开发影像学“特征”集来表征肿瘤,一般来说包括结节和病灶的大小、形状、纹理、密度、边缘以及其他方面的影像特征。最终目的是能够区分良恶性结节,评估治疗反应以及与影像相关联的基因组学。由于肿瘤通常占据影像图像相对较小的部分或体积,任何特征提取算法的共同要求是依赖于提供的感兴趣区域(ROI),通常称为分割。但影像组学的数据量庞大,不同组中有些比较特征会相同或非常相似,以致有时难以发现计算的错误和细微的差异,故影像组学的应用尚存在很大难度。

### 计算机辅助检测与诊断

目前计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CAD)主要是基于深度学习(deep learning),深度学习是通过建立类似于人类大脑的分层模型结构,对输入的数据逐级提取从最底层到最高层的特征,从而很好地建立从底层信号到高层语义的映射关系。深度学习技术已经证明不需要经过复杂的图像处理或是模式识别过程就可以从训练的CT图像中自动提取图像特征,然后给出最终判断。

早在1963年,国外学者Haun等<sup>[26]</sup>使用计算机来进行骨肿瘤的诊断。1964年,Meyers等<sup>[27]</sup>提出CAD系统是通过自动测量心胸比例从异常胸片中区别出正常胸片。CAD在临床的典型应用是使用计算机化的系统用于乳腺X线摄影、胸部CT和胸部X线片。CAD系统分别于2001年和2004年应用于胸部X线片和肺CT,用于检测9~30 mm大小的孤立肺结节相关的早期肺癌,并获得了食品和药物管理局的认证。

CAD最快发展是在近20年,此阶段的主要目标是通过专用计算机系统解释医学图片来协助影像科医生,为他们提供补充性意见,但仍由影像科医生给出最后的医学决策。研究表明CAD能够帮助影像科医生减轻工作负担,提高诊断的准确性,同时减少由于疲劳导致的肿瘤漏诊<sup>[28]</sup>。

计算机辅助检测与诊断(computer-aided detection and diagnosis, CADs)大致分为五部分:图像分割、肺内部结构分割、备选结节检测、消除假阳性以及评估恶性可能性。通过分割的方法可以检测出直径介于3~30 mm间的不同类型的肺结节(孤立的、近胸膜的、近血管的及GGN)。Firmino等<sup>[29]</sup>的研究同样分为以上五部分,他们的初步结果显示,当曲线下面积为0.91时高度可能是恶性,对于临床应用很有发展前

景。

国内CAD较早的应用是在胸部X线,在肺癌筛查中,医师和CAD系统联合应用才可识别X线片中所有的结节<sup>[30]</sup>。CAD系统的假阴性率偏高,特别是对GGN的漏检率高,目前在肺结节检测方面尚不能独立使用,并不能取代医师做“自动化”诊断<sup>[31,32]</sup>。

目前许多致力于CAD的研究,通过改进算法改善GGN的检出与诊断。马红霞等<sup>[33]</sup>用分类与回归决策树(CART)算法构建CT鉴别良恶性孤立性肺结节(sPN)预测模型,如毛刺征,其次为年龄、结节部位、胸膜凹陷、周围卫星灶、脐样切迹等。

CAD对于实性结节的诊断已有一定基础,但对GGN的检出仍存在技术难度且漏诊率高。国内目前利用CAD判别实性结节的良恶性,其准确度可达90%,但对于亚实性结节的检出及亚分类的鉴别诊断和准确率仍然不够理想。提高肺结节的检出敏感性、降低假阳性率、鉴别结节类型以及优化系统算法是研究重点。导致假阳性的原因主要包括肺部正常结构(血管、支气管等)和呼吸运动伪影等。近几年来,机器算法的改进明显提高了肺结节CAD的效能,可在保持一定敏感性的前提下有效降低假阳性率。除此之外,应用机器学习算法对肺结节的纹理、边缘及形态特征等参数进行分析,可建立肺结节预测模型。总体而言,CAD是一个跨学科的研究领域,可为诸多临床问题的解决提供新的思路和方向,积极推动CAD发展将会促进多领域多学科的发展<sup>[34,35]</sup>。国内的CAD系统目前尚处于初步临床应用阶段,CAD的发展仍需要工程研发人员和医学工作者的多方面协作,如优化图像处理、机器学习和医学应用效能研究。

### 参考文献:

- [1] Travis WD, 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.
- [2] 周晓军, 刘标. 解读2011年IASLC/ATS/ERS肺腺癌国际多学科分类[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(8): 801-805.
- [3] Kim HS, Lee HJ, Jeon JH, et al. Natural history of ground-glass nodules detected on the chest computed tomography scan after major lung resection[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(6): 1952-1957.
- [4] 何亚奇, 唐秉航, 林乐, 等. 肺腺癌浸润前病变的CT诊断[J]. 放射学实践, 2017, 32(8): 835-838.
- [5] Pedersen JH, Saghir Z, Wille MM, et al. Ground-glass opacity lung nodules in the era of lung cancer CT screening: radiology, pathology, and clinical management[J]. Oncology (Williston Park), 2016, 30(3): 266-274.
- [6] Eguchi T, Kondo R, Kawakami S, et al. Computed tomography attenuation predicts the growth of pure ground-glass nodules[J].

- Lung Cancer, 2014, 84(3):242-247.
- [7] Hiramatsu M, Inagaki T, Inagaki T, et al. Pulmonary ground-glass opacity (GGO) lesions-large size and a history of lung cancer are risk factors for growth[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(11):1245-1250.
- [8] Shin KE, Lee KS, Yi CA, et al. Subcentimeter lung nodules stable for 2 years at LDCT; long-term follow-up using volumetry[J]. Respirology, 2014, 19(6):921-928.
- [9] Kobayashi Y, Sakao Y, Deshpande GA, et al. The association between baseline clinical-radiological characteristics and growth of pulmonary nodules with ground-glass opacity[J]. Lung Cancer, 2014, 83(1):61-66.
- [10] Takahashi S, Tanaka N, Okimoto T, et al. Long term follow-up for small pure ground-glass nodules; implications of determining an optimum follow-up period and high-resolution CT findings to predict the growth of nodules[J]. Jpn J Radiol, 2012, 30(3):206-217.
- [11] Liang J, Xu XQ, Xu H, et al. Using the CT features to differentiate invasive pulmonary adenocarcinoma from pre-invasive lesion appearing as pure or mixed ground-glass nodules[J]. Br J Radiol, 2015, 88(1053):20140811.
- [12] Godoy MC, Sabloff B, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules; imaging evaluation and strategic management [J]. Curr Opin Pulm Med, 2012, 18(4):304-312.
- [13] Lee HY, Choi YL, Lee KS, et al. Pure ground-glass opacity neoplastic lung nodules; histopathology, imaging, and management [J]. Am J Roentgenol, 2014, 202(3):W224-W233.
- [14] Eguchi T, Yoshizawa A, Kawakami S, et al. Tumor size and computed tomography attenuation of pulmonary pure ground-glass nodules are useful for predicting pathological invasiveness[J]. PLoS One, 2014, 9(5):e97867.
- [15] Kitami A, Sano F, Hayashi S, et al. Correlation between histological invasiveness and the computed tomography value in pure ground-glass nodules[J]. Surg Today, 2016, 46(5):593-598.
- [16] Peng M, Li Z, Hu H, et al. Pulmonary ground-glass nodules diagnosis; mean change rate of peak CT number as a discriminative factor of pathology during a follow-up[J]. Br J Radiol, 2016, 89(1058):20150556.
- [17] Tamura M, Shimizu Y, Yamamoto T, et al. Predictive value of one-dimensional mean computed tomography value of ground-glass opacity on high-resolution images for the possibility of future change[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(4):469-472.
- [18] Hwang EJ, Park CM, Ryu Y, et al. Pulmonary adenocarcinomas appearing as part-solid ground-glass nodules; is measuring solid component size a better prognostic indicator? [J]. Eur Radiol, 2015, 25(2):558-567.
- [19] Cho S, Yang H, Kim K, et al. Pathology and prognosis of persistent stable pure ground-glass opacity nodules after surgical resection[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(4):1190-1195.
- [20] 高丰, 葛威俊, 李铭, 等. 不同病理类型肺部磨玻璃结节的 CT 诊断[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(3):188-192.
- [21] Son JY, Lee HY, Kim JH, et al. Quantitative CT analysis of pulmonary ground-glass opacity nodules for distinguishing invasive adenocarcinoma from non-invasive or minimally invasive adenocarcinoma; the added value of using iodine mapping[J]. Eur Radiol, 2016, 26(1):43-54.
- [22] Chae HD, Park CM, Park SJ, et al. Computerized texture analysis of persistent part-solid ground-glass nodules; differentiation of preinvasive lesions from invasive pulmonary adenocarcinomas [J]. Radiology, 2014, 273(1):285-293.
- [23] Hwang IP, Park CM, Park SJ, et al. Persistent pure ground-glass nodules larger than 5mm; differentiation of invasive pulmonary adenocarcinomas from preinvasive lesions or minimally invasive adenocarcinomas using texture analysis[J]. Invest Radiol, 2015, 50(11):798-804.
- [24] 王波涛, 刘刚, 何蕾, 等. 纹理特征分析在肺部磨玻璃结节随访中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(6):441-446.
- [25] Kalpathy-Cramer J, Mamomov A, Zhao B, et al. Radiomics of lung nodules; a multi-institutional study of robustness and agreement of quantitative imaging features[J]. Tomography, 2016, 2(4):430-437.
- [26] Haun CL, Smith WE, Keller RF, et al. Computer diagnosis of primary bone tumors; a preliminary report[J]. Radiology, 1963, 80(2):273-275.
- [27] Meyers PH, Jr NC, Becker HC, et al. Automated computer analysis of radiographic images[J]. Radiology, 1964, 83(8):1029-1034.
- [28] Fujita H, Uchiyama Y, Nakagawa T, et al. Computer-aided diagnosis; the emerging of three CAD systems induced by Japanese health care needs[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2008, 92(3):238-248.
- [29] Firmino M, Angelo G, Morais H, et al. Computer-aided detection (CADe) and diagnosis (CADx) system for lung cancer with likelihood of malignancy[J]. Biomed Eng Online, 2016, 15:2. DOI: 10.1186/s12938-015-0120-7.
- [30] 徐岩, 马大庆, 贺文, 等. 计算机辅助检测肺结节在数字化 X 线胸片肺癌筛查中的应用价值[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(11):1157-1160.
- [31] 蔡强, 吴宁, 周丽娜, 等. 计算机辅助检测系统在低剂量 CT 筛查者非钙化肺结节中的应用研究[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(1):63-66.
- [32] 唐威, 王建卫, 吴宁, 等. 计算机辅助检测系统在低剂量肺癌筛查结节检出中的应用价值[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(7):619-623.
- [33] 马红霞, 郭玉林, 王秋萍, 等. 分类决策树辅助 CT 诊断孤立性肺结节的方法学研究[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42(1):50-55.
- [34] 高歌, 马帅, 王霄英. 计算机辅助诊断在医学影像诊断中的基本原理和应用进展[J]. 放射学实践, 2016, 31(12):1127-1129.
- [35] Hinton GE, Salakhutdinov RR. Reducing the dimensionality of data with neural networks[J]. Science, 2006, 313(5786):504-507.

(收稿日期:2018-04-07 修回日期:2018-06-17)