·综述·

肺磨玻璃结节 CT 影像组学研究进展

胡红梅 综述 冯峰 审校

【摘要】 肺磨玻璃结节(GGN)是一种肺部常见的非特异性征象,良恶性 GGN 的治疗方法及预后不同,因此准确鉴别 GGN 具有重要的临床意义。影像组学可以从影像图像中高通量地提取影像特征,并从中推断出可能包含预后信息的基因蛋白表型或特征。CT 影像组学可以鉴别 GGN 的良恶性,预测恶性 GGN 的病理分型并评价其侵袭性,为肺 GGN 个体化诊疗方案的选择提供有力的依据。本文就 CT 影像组学在 GGN 中的应用进行综述。

【关键词】 肺肿瘤; 磨玻璃结节; 影像组学; 体层摄影术,X 线计算机

【中图分类号】R814.42;R734.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2020)11-1472-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.11.020 开放科学(资源服务)标识码(OSID):

肺磨玻璃结节(ground-glass nodules,GGN)是一种肺部常见的非特异性影像学征象,肿瘤、出血及炎症等多种病理表现均可以表现为 GGN[1]。根据 GGN 中是否存在实性成分,可分为纯磨玻璃结节(pure ground-glass nodules,PGGN)和部分实性结节(part-solid nodules,PSN)。在 GNN 尤其是 PSN 中,相当一部分为肿瘤性病变,且其中一部分为恶性病变。PGGN 和 PSN 中恶性的百分比分别为 18%和 63%;大量数据表明,GGN 中的实性成分越大,其侵袭性越大,预后越差[2]。

2011 年,国际肺癌研究协会联合美国胸科协会及欧洲呼吸学会(IASLC/ATS/ERS)提出了新的肺腺癌分类标准[3]。新标准依据大量的外科手术,将腺癌分为以下几类:侵袭前病变,包括不典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia,AAH)和原位腺癌(adenocarcinoma in situ,AIS);侵袭性病变,包括微浸润腺癌(minimally adenocarcinoma,MIA)和浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma,IAC)。其中 AIS 或 MIA 患者术后 5 年无病生存率分别为 100%或接近 100%。AIS 或 MIA 患者仅需行肺段或楔形切除,并且不需要进行淋巴结清扫[4];而 IAC 需要行肺叶切除术并进行淋巴结清扫。由于良、恶性 GGN 的治疗方法和预后的不同,选择一种无创、准确鉴别 GGN 的诊断方法尤其重要。CT 影像组学可以有效地鉴别 GGN 的良恶性,对肿瘤进行病理分型并预测预后,有助于进一步规划治疗方案。本文对 CT 影像组学在 GGN 中的临床应用进行综述。

影像组学

1.基本概念

2012 年,荷兰学者 Lambin 等[5]首次提出了影像组学的概念,认为肿瘤在时间与空间上具有异质性,而影像组学可以无创地检测肿瘤内的异质性。影像组学[5-7]是指从影像图像(CT、MRI、PET 等)中高通量地提取大量的影像特征,应用自动化数据特征化算法将影像数据转化为可挖掘的特征空间数据,即将视觉影像信息转化为深层次的特征来进行量化研究。其核心是通过提取兴趣区(region of interest,ROI)内的高维特征数据来定量描述病变的特征。

2.常规方法

影像组学分析从选择成像方案、ROI 的勾画和预测目标开始[6]。通常情况下,分析肿瘤的全体积,并与治疗结果的现有数据相联系。影像组学分析可以在肿瘤区域、转移灶以及正常组织中进行,并从中推断出表型或基因蛋白特征[5],从而影响治疗策略。

影像组学的处理流程包括:①影像数据的获取:根据研究目的,获得高质量或标准化的影像图像,用于诊断或制定计划;②图像的分割:勾画图像的 ROI,用以提取病灶区域的影像组学特征;③特征的提取:从勾画的 ROI 内高通量地提取病灶特征(如形态、密度、纹理、小波等),并从中选择区分度好的特征用于模型训练;④建立模型:根据研究目的建立一个数据模型,并进行数据的训练和验证[5-6]。

3.主要临床应用方向

目前,影像组学已广泛应用于 CT、MRI、PET/CT 及超声等影像学检查技术。影像组学在多种肿瘤的良恶性鉴别、恶性肿瘤的病理分型、临床分期、治疗反应评估和预测预后方面显示出良好的前景[7]。影像组学可以评估肿瘤的良恶性、侵袭性和分化程度,并可对肿

作者单位:226000 江苏,南通大学附属肿瘤医院 CT 室
作者简介:胡红梅(1980—),女,江苏南通人,硕士研究生,主治医师,主要从事胸部疾病影像诊断工作。
通讯作者:冯峰,E-mail:drfengfeng@163.com

瘤进行危险分层，为临床治疗提供指导。

影像组学在肺 GGN 中的应用

1.鉴别 GGN 的良恶性

随着人们健康意识的增强、肺部 CT 筛查的普及，以及基于深度学习的人工智能(artificial intelligence，AI)在影像诊断中的应用[8]，越来越多的肺结节被检出，其中相当一部分为 GGN。GGN 分为 PGGN 和 PSN，PSN 的恶性可能性比 PGGN 或实性结节更大。因此，Fleischer 指南建议：PSN，尤其是实性成分大于 5mm 的 PSN，应该认为是恶性结节而予以切除[3]。然而，超过 1/3 的 PSN 为非浸润性病变；因此，准确地鉴别 GGN 的良恶性非常重要。

传统的影像学通常是根据 GGN 的形态学特征如密度、边缘是否有分叶或毛刺、是否含实性成分或实性成分占比、支气管充气征、异常血管及胸膜凹陷征等来评估 GGN 的良恶性[9-11]。有研究表明，GGN 大小是诊断恶性病灶的独立因素之一，当 GGN 直径为 11.0mm，其诊断恶性肿瘤的敏感度为 95.8%，但其特异度仅为 46.8%[12]。在此背景下，影像组学可以作为一种有用的影像诊断工具应用于 GGN 良恶性鉴别。

Choi 等[13]建立了一种支持向量机(support vector machine，SVM)-LASSO 模型来预测低剂量 CT 中肺结节的良恶性。结果表明，该模型的诊断符合率为 84.6%，比 Lung-RADS 高 12.4%。Sun 等[14]回顾性分析了 86 个参与低剂量 CT 筛查的患者，共 89 个肺亚实性结节，将其分为肺癌组、生长组和非生长组；分别评估了结节的大小、体积、衰减、体积倍增时间和组学参数(平均值、均匀性、熵和能量)；结果发现肺癌组的熵值显著高于生长组和非生长组；而能量则显著低于其他组。由此可见，不同的特征参数对低剂量 CT 筛查中检测到的 GGN 具有较高的预测价值；熵可作为肺恶性结节及其他结节的鉴别的指标，并可作为预测 GGN 的恶性程度的一项有用的定量指标。曹勇等[15]使用 CT 直方图定量分析技术分析 GGN 的标准摄取值和 CT 值，并且通过分布特征、数学描述的方式定量反映其特征，发现直径＜1cm 的良性病变结节的平均 CT 值和 CT 峰值明显更小，同时 CT 峰值有利于反映夹杂实性成分的恶性病变结节，其峰值均低于－620，可作为鉴别良恶性 GGN 的参考依据。

深度学习通过分层网络自动获取图像的特征信息，不但可自动化检测出 GGN 的部位，还可以构建模型，用于鉴别 GGN 的良恶性。Gong 等[16]分析了 182 个 GGN(包括良性 GGN 59 例，AIS 50 例，MIA 32 例，IAC 结节 41 例)，并将其分为 4 组(所有结节组，良性和 AIS 组，良性和 MIA 组，良性和 IAC 组)分别构建 AI 模型。结果发现基于 CT 的影像组学特征可以用来鉴别 GGN 的良恶性，并且 AI 模型对 GGN 的诊断性能高于放射科医师。深度学习技术快速自动化、准确鉴别 GGN 的良恶性，在临床应用中显示出巨大的潜力。

2.预测 GGN 侵袭性

Fan 等[17]研究发现在胸部低剂量 CT 筛查中检出的肺癌，大多数为 GGN(84.87%)，说明大多数早期肺癌表现为 GGN，这就需要一种有效的方法来预测其侵袭性。传统的 CT 检查由 GGN 的影像表现或穿刺活检来判断其侵袭性。但是，由于 GGN 体积较小，穿刺活检取材困难且有限，其病理结果常难以准确判断整体病灶；且穿刺为有创检查，存在一定的操作风险。而传统的 CT 影像诊断多依据病变大小、实性成分多少及占比、边缘、形态、内部特征(空泡征、增粗小血管等)、周围特征(胸膜牵拉、血管集聚)等来判断病灶的侵袭性。研究表明边缘分叶毛刺、病灶大小以及实性成分占比 3 个因素均为浸润性肺腺癌的独立危险因素[18]；PSN 中实性成分占比越高，恶性可能性越大，其病理侵袭性越高。然而，在实际临床应用中，不同级别和资历的医师对上述影像特征的理解和认识存在着一定差异，判别能力也各不相同。并且由于 AAH、AIS、MIA 和 IAC 的 CT 表现有很大的重叠，因此，由其形态特征来预测 GGN 的侵袭性是一个非常大的挑战。

肿瘤的异质性指标常可反映 GGN 的侵袭性。Li 等[19]将 248 个 GGN 分为 AAH、AIS、MIA 及 IAC 四组，利用开源软件对其异质性进行定量分析，以评估四个 GGN 组之间的差异。异质性指标用于 SVM，并预测病变类型。结果表明在平扫和增强 CT 中，57 个异质性指标中的 50 个和 51 个指标在 4 组 GGN 之间有显著统计学差异。SVM 预测病变类型的准确性比影像科医师根据形态学判断更高。SVM 算法预测 4 组 GGO 的准确率为 70.9%，而影像科医师的准确率为 39.6%。SVM 对 AIS 和 MIA 结节分类的符合率为 73.1%，影像科医师的符合率为 35.7%。对于非侵袭性和侵袭性病变，SVM 的符合率为 88.1%，影像科医师的符合率为 60.8%。同时发现对比增强 CT 不会显著提高对 GGN 的鉴别诊断效能。罗婷等[20]使用 A-K 软件(GE 公司)对 100 例诊断为肺腺癌的 GGN 进行影像特征提取，并建立预测模型并进行交叉验证，ROC 曲线分析验证组 AUC 为 0.833，其鉴别非浸润性腺癌与浸润性腺癌的敏感度、特异度及符合率分别为 77.8%、91.7% 和 83.3%。Chae 等[21]在对 86 个 PSN 的研究中发现，非浸润性病变和浸润性腺癌在大多数直方图参数(平均衰减、标准差、峰度、熵和 CT 值百分比)中具有显著差异；更高的峰度和更小的肿块可

以作为鉴别非浸润性病变和浸润性腺癌的独立因素。同时，采用三层人工神经网络(artificial neural networks，ANNs)建立纹理特征的识别模型，在 ANNs 中输入平均衰减、衰减标准差、体积、峰度和熵等参数，结果表明 ANNs 模型在鉴别非浸润性病变和浸润性的方面具有良好的诊断效能，AUC 为 0.981。Zhao 等[22]构建了一种基于影像组学的列线图用于鉴别≤10mm(亚厘米级)GGN 的非浸润性及浸润性病变；列线图模型融合了影像组学特征和平均 CT 值，在训练集和验证集中均表现出良好的识别和校正能力。这表明 CT 的影像组学特征可较好区分表现为 GGN 的肺腺癌是否为浸润性病变，作为一种非侵入性的生物学标志物，可为患者术前手术方式选择和术后预后评估提供重要参考。

深度学习技术在预测 GGN 侵袭性方面也有报道。Xia 等[23]分析了 373 个经手术病理证实的 GGN，包括 205 个非 IAC 和 168 个 IAC，分别建立了深度学习模型和影像组学模型区分非 IAC 和 IAC，并采用信息融合方法的整合了两种模型的预测分数，发现深度学习模型与影像组学的融合模型 AUC 为 0.90，高于深度学习模型和影像组学模型的 AUC(分别为 0.83 和 0.87)。因此，基于深度学习的 AI 模型在预测 GGN 的侵袭性中表现出良好的应用前景，当其与影像组学结合时可以提高 GGN 侵袭性的预测性能。

3.在 GGN CT 筛查及随访中的应用

在 CT 检出的 GGN 中有一部分为暂时性 GGN。这部分结节可能与炎症或肺泡内出血有关；在经过治疗或 3 个月 CT 随访后，病灶会吸收消退。而持续性的 GGN 则与肿瘤密切相关。根据 Fleishner 指南，对于直径＞5 mm 的孤立性 PGGN、孤立性的部分实性 GGN 及多发的 PGGN，应对结节进行随访，以判断病灶是否稳定[2]。以往，根据肿瘤的体积及密度的变化来判断肺结节是否进展。

影像组学可以对 GGN 筛查进行定量分析。有学者发现组学参数(均匀性)与体积倍增时间之间有很好的正相关性，因此可用于预测 PGGN 在基线处的生长概率，以便更好地关注这些结节，并且可以使肺结节的随访及治疗方案更具针对性[14]。Lee 等[24]回顾性分析了 86 个 PSN，采用逻辑回归分析和曲线下面积来分析纹理参数在诊断暂时性和持续性结节中的价值。他们发现 PSN 整体的平均衰减、偏度、结节整体与内部实性成分的衰减比值、PSN CT 值的 5－、10－、25－、50－百分位数 CT 值在暂时性及持续性 PSN 中有显著差异。整体 PSN 平均衰减、PSN 整体偏度第 5 百分位数 CT 值是暂时性 PSN 的重要独立预测因子。影像组学特征结合临床及影像特征可以很好地鉴别暂时性和持续性 PSN，其 AUC 为 0.929，而仅凭临床和影像特征，其 AUC 仅为 0.790。王波涛等[25]发现呈惰性生长的 GGN 是一个纹理复杂程度变化小、反差不明显、凸显纹理变化周围长的相对稳定的变化过程。当 GGN 在随访中出现变化时，纹理特征也会出现相应改变。如 GGN 在随访中形态学发生改变同时纹理特征波动变化大，尤其能量值减少，熵值增加，应给予相应的干预措施。采用纹理特征分析与常规 CT 病变形态学观察相结合的方法对 GGN 进行随访，可以提高判断结节有无进展的准确性，为随访中发生变化的 GGN 提供量化依据，同时指导患者选择合理的随访方式。

4.影像基因组学

影像基因组学是对传统医学影像的进一步分析，可以获取目前尚未使用的额外信息。即宏观图像的特征可以表达基因组和蛋白质组学信息，可以从医学图像数据的定量分析中推断出可能包含预后信息的基因蛋白表型或特征[5]。最近，有学者[26]使用影像组学标志物来预测非小细胞癌中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR)的突变状态。该研究分析了 180 个非小细胞癌患者的 CT 图像，发现影像组学特征具有预测 EGFR 的突变状态的的潜力，其训练集的 AUC 为 0.8618，验证集的 AUC 为 0.8725。另有学者[27]研究了 284 例非小细胞癌患者的 ^{18}F-FDG PET/CT 图像，发现基于 PET/CT 的影像组学特征在预测非小细胞肺癌的 EGFR 突变方面表现出良好的性能，为临床选择靶向治疗提供了有效的方法。影像组学可以作为一种无创的方法来辅助检测肺癌的基因组学信息。

影像组学目前的不足及挑战

目前，影像组学显示出了广泛的应用前景，但仍然处于发展阶段，存在不足及挑战(表 1)。首先，当前用于研究和分析影像组学的软件平台较多，影像组学图像分割的方法、后处理技术以及提取的特征参数在不同软件和研究中存在很大差异；而目前并没有统一的测量和报告标准。其次，ROI 的选择也没有统一的标准；在有些研究中，ROI 主要选取病灶的最大横截面进行分析，而另一些研究则在所有包含病灶的层面上逐层选取 ROI 或在整个肿瘤体积上进行。这也许会对影像组学特征的结果造成一定影响。第三，临床研究中图像分割的方法没有统一的标准，难以保证其可重复性。其中人工跟踪分割方法常作为金标准，然而耗时耗力，工作量巨大；自动或半自动分割方法其精度难以保证。第四，影像组学方法中生成的数据量巨大，如何在这些数据集中去除冗余数据而提取有用的特征，也是当前面临的一项挑战[28]；另外，数据参数过

多，容易产生过度拟合的情况。

表 1　CT 影像组学在 GGN 临床应用中的优势与不足

优势	不足
无创，可以无对比剂，无过敏风险	软件平台较多，差异大
定量描述病变的特征	ROI 的选择方法不一
可以反映肿瘤的异质性	图像分割标准各异，可重复性难保证
联合深度学习及人工智能更高效、准确	数据冗余，易产生过度拟合

小结

总之，影像组学作为一种新兴的影像学研究方法，可以对 GGN 进行多参数的定量分析并建立模型，不仅可以提高 GGN 的诊断符合率，还可以对表现为 GGN 的肺癌的病理类型进行预测，评价肿瘤的侵袭性、预测基因分型，为 GGN 的个体化诊疗方案选择提供了有力的依据。随着深度学习人工智能的发展，CT 影像组学与之联合必将在 GGN 未来的临床应用中发挥重要的作用。

参考文献：

[1] 陈群慧，叶晓丹，朱莉，等.肺孤立性磨玻璃密度结节的超高分辨力 CT 表现及与病理的相关性[J].放射学实践，2014，29(1)：57-60.

[2] Naidich DP，Bankier AA，MacMahon H，et al.Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT：a statement from the Fleischner Society[J].Radiology，2013，266(1)：304-317.

[3] 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.

[4] 姜格宁，陈昶，朱余明，等.上海市肺科医院磨玻璃结节早期肺腺癌的诊疗共识(第一版)[J].中国肺癌杂志，2018，21(3)：147-159.

[5] Lambin P，Rios-Velazquez E，Leijenaar R，et al.Radiomics：extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J].Eur J Cancer，2012，48(4)：441-446.

[6] Lambin P，Leijenaar R，Deist TM，et al.Radiomics：the bridge between medical imaging and personalized medicine[J].Nat Rev Clin Oncol，2017，14(12)：749-762.

[7] 吴佩琪，刘再毅，何兰，等.影像组学与大数据结合的研究现状[J].中华放射学杂志，2017，51(7)：554-558.

[8] 王祥，李清楚，邵影，等.基于三维卷积神经网络肺结节深度学习算法模型临床效能初步评估[J].放射学实践，2019，34(9)：942-946.

[9] 张茜茜，杨会珍，李晓亮，等.磨玻璃密度肺结节的 CT 影像学特征及其与病理特征的相关性研究[J].中国 CT 和 MRI 杂志，2018，16(6)：12-15.

[10] 张丽，吴宁，李蒙，等.三维 CT 值定量分析在Ⅰ期肺腺癌预后判断中的应用[J].放射学实践，2017，32(6)：593-597.

[11] 康柳青，黎海亮，张孝先，等.磨玻璃密度肺腺癌内血管异常 CT 表现与病理亚型及磨玻璃分型的相关性[J].中国医学影像技术，2018，34(4)：548-552.

[12] 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.

[13] Choi W，Oh JH，Riyahi S，et al.Radiomics analysis of pulmonary nodules in low-dose CT for early detection of lung cancer[J].Med Phys，2018，45(4)：1537-1549.

[14] Sun Q，Huang Y，Wang J，et al.Applying CT texture analysis to determine the prognostic value of subsolid nodules detected during low-dose CT screening[J].Clin Radiol，2019，74(1)：59-66.

[15] 曹勇，曹斌.基于 CT 直方图定量分析技术鉴别肺磨玻璃结节良恶性的临床应用价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志，2018，16(10)：72-74.

[16] Gong J，Liu J，Hao W，et al.Computer-aided diagnosis of ground-glass opacity pulmonary nodules using radiomic features analysis[J].Phys Med Biol，2019，64(13)：135015.

[17] Fan L，Wang Y，Zhou Y，et al.Lung cancer screening with low-dose CT：baseline screening results in Shanghai[J].Acad Radiol，2019，26(10)：1283-1291.

[18] Lee SM，Park CM，Goo JM，et al.Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules：differentiation by using CT features[J].Radiology，2013，268(1)：265-273.

[19] Li M，Narayan V，Gill RR，et al.Computer-Aided diagnosis of ground-glass opacity nodules using open-source software for quantifying tumor heterogeneity[J].AJR，2017，209(6)：1216-1227.

[20] 罗婷，张峥，李昕，等.CT 图像纹理分析鉴别诊断磨玻璃密度肺腺癌的浸润性[J].中国医学影像技术，2017，33(12)：1788-1791.

[21] 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.

[22] Zhao W，Xu Y，Yang Z，et al.Development and validation of a radiomics nomogram for identifying invasiveness of pulmonary adenocarcinomas appearing as subcentimeter ground-glass opacity nodules[J].Eur J Radiol，2019，112：161-168.

[23] Xia X，Gong J，Hao W，et al.Comparison and fusion of deep learning and radiomics features of ground-glass nodules to predict the invasiveness risk of Stage-I lung adenocarcinomas in CT scan[J].Front Oncol，2020，10：418.

[24] Lee SH，Lee SM，Goo JM，et al.Usefulness of texture analysis in differentiating transient from persistent part-solid nodules (PSNs)：a retrospective study[J].PLoS One，2014，9(1)：e85167.

[25] 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)：441-446，451.

[26] Zhang L，Chen B，Liu X，et al.Quantitative biomarkers for prediction of epidermal growth factor receptor mutation in non-small cell lung cancer[J].Transl Oncol，2018，11(1)：94-101.

[27] Zhang J，Zhao X，Zhao Y，et al.Value of pre-therapy ^{18}F-FDG PET/CT radiomics in predicting EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer[J].Eur J Nucl Med Mol Imaging，2019.

[28] Berenguer R，Pastor-Juan M，Canales-Vázquez J，et al.Radiomics of CT features may be nonreproducible and redundant：influence of CT acquisition parameters[J].Radiology，2018，288(2)：407-415.

（收稿日期：2019-12-18　修回日期：2020-04-20）