

· 综述 ·

基于人工智能和影像组学的胸部 CT 在早期肺腺癌中的研究进展

周小君, 韩丹, 张正华, 马玲, 蔡雅倩, 黄建强

【摘要】 随着高分辨率 CT(HRCT)在临床的普及,胸部 CT 已成为临床筛查早期肺癌、降低肺癌死亡率的重要手段。随影像组学、基因组学、人工智能系统的开发和优化,使 HRCT 在准确诊断早期肺腺癌侵袭性、预测相关特殊分子生物学信息方面成为了可能。本文就胸部 CT 在预测早期肺腺癌浸润性、生物学特性、预后等方面的研究进展进行相关综述。

【关键词】 高分辨率 CT; 早期肺腺癌; 影像组学; 人工智能

【中图分类号】 R814.42; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)07-0934-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.07.022

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



肺癌为世界范围癌症相关死亡最常见的原因,每年约导致 100 多万人死亡,腺癌为其最常见的组织学类型,约占所有肺癌的 40%^[1-2]。根据肺癌 TNM 分期,早期肺腺癌根据肿瘤细胞浸润程度,可进一步分为非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)、原位癌(adenocarcinoma in situ, AIS)、微浸润(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)、浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IAC)^[3]。肺癌术前浸润程度、生物学特性及分子生物相关信息的掌握,将有助于进一步了解肺腺癌的发生、发展过程及肿瘤异质性等相关信息。本文就基于影像组学的胸部 CT 在早期肺腺癌浸润、生物学特性及预后评估等方面的研究进展进行综述。

早期肺腺癌浸润性评估

1. 传统胸部 CT

肿瘤组织浸润过程中,由于细胞分化程度不同,细胞增殖周期不同及肿瘤间质内纤维化或炎性反应等程度不同,可能导致浸润性或非浸润性肺腺癌内部特征或周围组织特征不同。传统胸部 CT 检查可发现高度可疑肺结节,需依靠影像科医生肉眼评估结节特征(病变大小、密度、形状/边缘、空气支气管征、血管征、胸膜凹陷征、实性成分等),对结节浸润程度进行大致评估^[4],具有一定主观性。

随肿瘤组织浸润程度增加,其大小及密度将在 CT 图像上有所体现。早期肺腺癌在 CT 上常表现为磨玻璃密度结节(ground-glass opacity nodule, GGN)。陈琦等^[5]对比 GGN 最大直径、CT 值及

MSCT 图像的影像特征(边缘、瘤肺界面、内部结构及邻近结构)在鉴别早期肺腺癌 GGN 浸润程度可行性,发现 GGN 的最大直径及平均 CT 值对 AAH/AIS、MIA、IAC 具有较好的诊断效能。代平等^[6]借助肺结节自动分析软件进行定量分析 GGN 的最大横截面积长径、面积、体积和密度(最大 CT 值、最小 CT 值、平均 CT 值)与 AAH/AIS、MIA、IAC 之间的关系。结果显示平均 CT 值对病理侵袭性有预测作用,诊断 AAH/AIS 与 MIA 的最佳临界值为 -557 HU,诊断敏感度、特异度分别为 86.2%、93.7%;平均 CT 值在鉴别 MIA 与 IAC 的最佳临界值为 -484 HU,诊断敏感度和特异度分别为 94.4%、96.6%。Kitami 等^[7]发现直径 1 cm 或平均 CT 值 -600 HU 可作为区分侵袭性和非侵袭性 GGN 肺腺癌的阈值标准。Katsumata 等^[8]研究发现肺腺癌中 Tis-T1cN0M0,肿瘤组织的固体成分直径和最大肿瘤直径之比小于 0.5,可有效辨别非浸润性腺癌。Li 等^[9]综合肉眼形态学特征(分叶征、胸膜凹陷征、肿瘤边界模糊)及结节量化参数(平均直径、最大直径、CT 平均值、CT 最大值)构建判别 AIS 与 MIA、MIA 与 IAC 之间的模型函数,结果显示综合信息可提高诊断准确性。

不同的研究采取了手动测量、计算机软件等方法获取 GGN 相关特征参数,纳入对象存在一定的偏移,且国内外多为小中心的研究。因此,最终的结果可能有所差异,但无法否定定性、定量 CT 特征对于早期鉴别肺腺癌 GGN 浸润程度方面具有重要参考价值。

2 影像组学

影像组学通过借助计算机软件高通量地从医学影像(CT、MRI、PET 等)中提取定量特征,旨在将数字影像转化为大量可挖掘的数据库,通过统计学和(或)机器学习的方法,筛选出最有价值的影像学特征来协助临床疾病的诊治,从而成为临床决策的支持工

作者单位:650032 昆明,昆明医科大学第一附属医院

作者简介:周小君(1994-),女,浙江温州人,硕士研究生,主要从事人工智能在早期肺癌中的研究。

通讯作者:韩丹, E-mail: kmhandan@sina.com

基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目(2019J1229)

具^[10]。影像组学可提供肿瘤形态、结构、瘤内异质性等特征定量信息,在肺结节性质、肿瘤组织亚型、浸润程度判别,甚至提供预后相关信息等方面发挥重要作用^[11]。

Meng 等^[12]提出了基于自适应增强深度学习的训练方法,使用弱分类器之间共享的 3D 卷积神经网络减少计算量,同时对胸部 CT 图像中的肺亚实性结节的浸润性(AHH、AIS 及 MIA、IAC)进行分类,符合率可达 73.4%±1.4%,曲线下面积(area under curve, AUC)达 0.813±0.022,明显高于三位经验丰富专家的符合率(69.1%、69.3%、67.9%)。Yang 等^[13]将早期肺腺癌分为非浸润组(AHH、AIS、MIA)和浸润组(IAC),通过 A. K 软件(AnalysisKit, GE Healthcare)提取结节的纹理特征,最终从 396 个纹理参数中挑选了 14 个有意义参数构建预测模型,结果显示训练队列的 AUC 为 0.83,敏感度 0.84,特异度 0.78,符合率 0.82,而验证队列有效性为 0.77,敏感度 0.94,特异度 0.52,符合率 0.82。Zhao 等^[14]从 475 个影像组学参数中选取 15 个与 CT 平均值构建诺模图模型,用于辨别亚厘米级磨玻璃密度早期肺癌的侵袭性(AHH、AIS、MIA 为非浸润组,IAC 为浸润组),结果显示训练集中 C 指数为 0.716,而验证集中 C 指数为 0.707,均表现出良好的辨别和校准。

计算机人工智能软件已从辅助诊断演变为具有深度学习功能神经网络^[15],有效提高了影像医生的诊断效率。基于深度学习人工智能系统的影像组学,具有强大的纹理特征提取功能。随不同计算模型的改进及数据库丰富,影像组学将有助于推进通过无创性检查手段,在术前实现早期肺腺癌浸润程度的预判。

早期肺腺癌影像基因组学

影像基因组学作为影像组学与基因组学相结合的产物,用于分析肿瘤的影像学特征与分子表型之间的关系,将临床宏观影像学成像推进到分子与基因组成时代^[16]。肺腺癌突变基因靶点、免疫机制及相关重要大分子等微观生物环境的研究已在临床取得成效,并推进了肺腺癌的靶向治疗、免疫治疗进展。

1. EGFR

近年来表皮生长因子(epidermal growth factor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)靶向治疗成为肺腺癌治疗的新策略,EGFR 基因突变型患者,通过分子靶向药物治疗后,较 EGFR 基因野生型有更好的疗效^[17]。已有较多研究围绕肺腺癌 CT 征象、量化参数与 EGFR 相关性进行开展。如 Wang 等^[18]发现 GGO 直径(OR=0.873, 95%CI: 0.780~0.997, P=0.018)及边缘光滑(OR=0.183, 95%CI: 0.041~

0.824, P=0.027)可作为 EGFR 的独立保护因子,而平扫平均 CT 数值<-548 HU 的 GGO 发生肺腺癌 EGFR 突变的风险较高。Zhang 等^[19]系统分析 CT 特征参数与临床特征,与非小细胞肺癌(non small-cell lung cancer, NSCLC)EGFR 突变相关性,结果显示磨玻璃密度(OR=1.93, P=0.003)、空气支气管影(OR=2.09, P=0.03)、胸膜回缩(OR=1.59, P<0.01)、血管束束征(OR=1.61, P=0.001)、吸烟史 OR=0.28, P<0.01)、女性(OR=0.35, P<0.01)均为危险因素。李玉春等^[20]探讨肺 GGN 的 MSCT 征象与 EGFR 的相关性,结果发现肺 GGN 的 EGFR 基因突变概率较高,当 GGN 的 G/T 值>50%且三维比例大于 1 时,提示 GGN 发生 EGFR 基因突变可能性较大。

2. PD-1 及 PD-L1

近年来肺癌的免疫治疗研究已取得重大突破,尤其程序性死亡受体 1 或程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的免疫检查点抑制剂在临床成功应用^[21],推进免疫治疗在肺癌的应用。PD-L1 高表达参与了肿瘤免疫逃逸,促进肿瘤发生发展,同时与增加营养和血液供应有关。Chen 等^[22]采用能谱 CT 对 PD-L1 表达阳性组和阴性组肺腺癌进行分析,发现 PD-L1 阳性组光谱 CT 成像参数 CT40keV(127.03±37.92)、CT40keVv(124.39±34.71)、CT70keV(49.46±11.76)和 CT70keVv(133.10±230.42),较 PD-L1 阴性组 CT40keV(-54.69±262.04)、CT40keVv(-45.73±238.97)、CT70keV(-136.51±237.08)和 CT70keVv(46.13±15.81)高,间接反映该生物学转变。

3. Ki-67

不受控制的细胞增殖被视为癌症的关键特征, Ki-67 为一种核蛋白,除 G0 期外,均在细胞周期的活性期表达,其增殖指数已被广泛用于细胞增殖的标准,与肺腺癌的不良预后之间有密切相关。恶性程度越高的肺腺癌细胞增殖越旺盛,肿瘤生长速度越快, Ki-67 表达越高。Yan 等^[23]研究发现从 AIS 到 MIA、IAC,恶性程度增加, Ki-67 表达增加。并初步发现 Ki-67 的表达与结节直径、密度和分叶征呈正相关, Spearman 相关系数分别为 0.58、0.554 和 0.436。Gu 等^[24]探讨基于机器学习的放射学分类器预测 NSCLC 的 Ki-67 的可行性和性能。通过手动划定目标病变体积(VOI),并利用 MaZda 软件从 CT 图像中提取放射学特征,发现基于森林的随机放射线分类器在预测 Ki-67 方面表现出良好的相关性(AUC 为 0.776, 特异度为 0.726, 敏感度为 0.661),初步证实了机器学习人工智能在评估细胞增殖的应用潜力。Lin 等^[25]研究定量 CT 光谱参数与 NSCLC 中 Ki-67 表达及 EGFR 突变状态的相关

性,结果显示肿瘤分级和静脉相光谱 CT 曲线的斜率是影响 Ki-67 表达水平的独立因素,且静脉相光谱 CT 曲线的斜率用于区分不同 Ki-67 表达水平的 AUC 为 0.901。吸烟和静脉相中碘的标准化浓度是影响 EGFR 突变的独立因素,两因素组合的 AUC 为 0.807。

早期肺腺癌术前预后评估

1. 预测转移

常见肺癌的转移途径包括淋巴结转移、血液转移、肺内转移。有研究提出肿瘤沿着肺泡间腔隙扩散转移(spread through air spaces, STAS),即肿瘤细胞出现在癌旁正常肺泡间隙,远离主肿瘤,以微乳头簇、小实体瘤巢或单细胞形式出现,为术后出现复发及出现隐匿性淋巴结转移的重要征象^[26]。而 Chen 等^[27]使用“PyRadiomics”软件包,从 CT 图像中提取 5 个主要放射学特征,利用朴素贝叶斯机器学习方法构建预测模型,内部验证的 AUC 为 0.63,外部验证的 AUC 为 0.69,初步证实了基于 CT 的影像组学对术前预测 I 期肺腺癌的 STAS 的重要价值。

通常理论上肺癌周围血管系统越丰富,提示结节血供越丰富,则结节越倾向于恶性,肺癌越容易出现转移,导致不良结局。故肺癌周围脉管系统信息,可能为有效预测肺癌预后手段之一。Zhao 等^[28]通过对比计算机识别和胸部专家识别血管支数区别,发现计算机模式分析可有效识别结节周围脉管系统。

2. 预测术后生活质量

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)为肺癌的一个重要独立危险因素,两者之间可能存在密切的联系。有学者认为 COPD 患者长期慢性炎症可导致反复上皮损伤和修复过程,可能增强了吸烟的致癌作用。此外, COPD 严重程度将影响早期肺癌术后的生活质量。Yasuura 等^[29]发现肺气肿面积的区域比例有助于预测接受肺叶切除术 COPD 患者的心肺并发症比例。除肺气肿严重程度可预测患者术后肺功能代偿情况,有学者^[30]尝试探索心包脂肪含量与肺癌术后总体生存率的相关性,发现低心包脂肪与较差肺癌总生存率有关($OR=2.14, P=0.009$)。

胸部 CT 除可提供肺结节自身信息,还可提供肺结节周围环境信息、纵膈淋巴结信息、整体肺部基础情况(肺气肿、肺部间质性性疾病),甚至提供循环系统情况(心脏大小、形态,甚至心包、心腔信息)。因此,胸部 CT 可提供临床丰富相关信息,为预测肺癌患者术后预后情况重要工具。

总结与展望

影像组学拥有强大的纹理提取功能,但尚处于开

发阶段,不同数据提取和处理过程结果也不尽相同,目前尚未建立全面、公认有效的影像组学数据库及处理方法。肿瘤复杂基因的构成与转变,及生物大分子精细调控过程也尚未完全明确。通过影像组学综合临床特征、基因特征、大分子生物标志物等,有望最大程度发挥综合信息优势,推进对早期肺腺癌更深层次的认识。随着大数据库的建立,胸部 CT 将推进临床对早期肺癌患者个性化管理、精准化治疗的实现,提高生存周期并最大程度保证术后生活质量。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Tammela T, Sanchez-Rivera FJ, Cetinbas NM, et al. A Wnt-producing niche drives proliferative potential and progression in lung adenocarcinoma[J]. Nature, 2017, 545: 355-359.
- [3] Kay FU, Kandathil A, Batra K, et al. Revisions to the tumor, node, metastasis staging of lung cancer (8th edition): rationale, radiologic findings and clinical implications[J]. World J Radiol, 2017, 9(6): 269-279.
- [4] 顾鑫蕾, 张真榕, 刘德若. 肺磨玻璃影 CT 特征与腺癌组织病理学相关性研究进展[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2018, 34(12): 760-763.
- [5] 陈琦, 朱全新, 郁义星, 等. 肺部单发微小磨玻璃结节(<10mm) MSCT 特征对肺腺癌病理亚型的诊断价值[J]. 放射学实践, 2019, 34(7): 778-783.
- [6] 代平, 何其舟, 王思凯, 等. CT 定量分析预测肺部肿瘤性磨玻璃结节病理侵袭性的价值[J]. 放射学实践, 2019, 34(10): 1108-1112.
- [7] 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.
- [8] Katsumata S, Aokage K, Nakasone S, et al. Radiologic criteria in predicting pathologic less invasive lung cancer according to TNM 8th Edition[J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(2): e163-e170.
- [9] Li X, Zhang W, Yu Y, et al. CT features and quantitative analysis of subsolid nodule lung adenocarcinoma for pathological classification prediction[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 60.
- [10] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges[J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(9): 1234-1248.
- [11] Wilson R, Devaraj A. Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(1): 86-91.
- [12] Meng Q, Ren P, Gao P, et al. Effectiveness and feasibility of complementary lung-RADS Version 1.1 in risk stratification for pG-GN in LDCT lung cancer screening in a Chinese population[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 189-198.
- [13] Yang B, Guo L, Lu G, et al. Radiomic signature: a non-invasive biomarker for discriminating invasive and non-invasive cases of lung adenocarcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 7825-7834.
- [14] Zhao W, Xu Y, Yang Z, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for identifying invasiveness of pulmonary ade-

nocarcinomas appearing as subcentimeter ground-glass opacity nodules[J]. Eur J Radiol,2019,112;161-168.

[15] Ardila D,Kiraly AP,Bharadwaj S,et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography[J]. Nat Med,2019,25(6);954-961.

[16] Gillies RJ,Kinahan PE. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology,2016,278(2);563-577.

[17] Sabri A,Batool M,Xu Z,et al. Predicting EGFR mutation status in lung cancer; Proposal for a scoring model using imaging and demographic characteristics[J]. Eur Radiol,2016,26(11);4141-4147.

[18] 王玉婕,冯昊,马山蕊,等. 同时性多原发肺腺癌表皮生长因子受体基因突变相关因素分析[J]. 中华医学杂志,2019,99(29);2297-2301.

[19] Zhang H,Cai W,Wang Y,et al. CT and clinical characteristics that predict risk of EGFR mutation in non-small cell lung cancer;a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Oncol,2019,24(6);649-659.

[20] 李玉春,史河水,王思然. 肺磨玻璃结节的 MSCT 征象与 EGFR 基因突变的相关性[J]. 放射学实践,2019,34(7);784-787.

[21] 张娣,黄架旗,张初峰,等. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂在肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(6);369-379.

[22] Chen ML,Shi AH,Li XT,et al. Is there any correlation between spectral CT imaging parameters and PD-L1 expression of lung adenocarcinoma[J]. Thorac Cancer,2020,11(2);362-368.

[23] Yan J,Wang H,Zhou H,et al. Correlation between expression of

Ki-67 and MSCT signs in different types of lung adenocarcinoma [J]. Medicine (Baltimore),2020,99(2);e18678.

[24] Gu Q,Feng Z,Liang Q,et al. Machine learning-based radiomics strategy for prediction of cell proliferation in non-small cell lung cancer[J]. Eur J Radiol,2019,118():32-37.

[25] Lin L,Cheng J,Tang D,et al. The associations among quantitative spectral CT parameters,Ki-67 expression levels and EGFR mutation status in NSCLC[J]. Sci Rep,2020,10(1);3436.

[26] Vaghjiani RG,Takahashi Y,Eguchi T,et al. Tumor spread through air spaces is a predictor of occult lymph node metastasis in clinical stage IA lung adenocarcinoma[J]. Thorac Oncol,2020.

[27] Chen D,She Y,Wang T,et al. Radiomics-based prediction for tumour spread through air spaces in stage I lung adenocarcinoma using machine learning[J]. Eur J Cardiothorac Surg,2020;

[28] Zhao W,Liu H,Leader JK,et al. Computerized identification of the vasculature surrounding a pulmonary nodule[J]. Comput Med Imaging Graph,2019,74;1-9.

[29] Yasuura Y,Maniwa T,Mori K,et al. Quantitative computed tomography for predicting cardiopulmonary complications after lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg,2019,67(8);697-703.

[30] Shinohara S,Otsuki R,Kobayashi K,et al. The prognostic impact of pericardial fat volumes in resected non-small cell lung cancer [J]. Ann Surg Oncol,2020,27(2);481-489.

(收稿日期:2020-03-20 修回日期:2020-06-23)

下期要目

FLAIR 与 SWI 序列对缺血性脑卒中二级侧枝循环的研究	基于定量磁化率成像技术对抑郁症患者脑脊液铁沉积的纵向研究
基于 CT 影像组学模型对头颈部淋巴结良恶性的鉴别诊断价值	CT 影像组学预测甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的初步研究
CT 血管造影定量分析薄纤维帽粥样硬化斑块性质的研究	基于多序列磁共振影像组学的肺腺癌 EGFR 基因表型的预测研究
人工智能技术在冠状动脉 CT 血管成像后处理应用的可行性研究	基于 Tirm 序列的游程矩阵纹理特征联合 ADC 值与乳腺癌 Ki-67 表达的相关性
CT 特征鉴别肺部 mGgN 微浸润及浸润性腺癌的价值	腹腔镜下右半结肠癌根治术前 CT 血管成像评价 Henle 干变异的研究
建立多参数模型预测早期(T ₁₋₂ N1M0)三阴乳腺癌	钆塞酸二钠增强 MRI 定量及定性评价肝癌微血管侵犯的价值