

三维定量 CT 参数在肺磨玻璃结节中的研究现状和进展

梁媛, 姜阁阁, 伍建林

【摘要】 由于医学成像技术的迅速发展及薄层 CT 的广泛应用, 对肺内局灶性磨玻璃样结节 (GGN) 的检出率不断升高。定期随访评估肺结节生长特性、探究其自然生长史以及对性质不确定 GGN 的研究具有重要临床价值。基于人工智能的三维定量分析较全面地反映了肺结节的影像信息, 而且具有速度快、准确性高、可重复性强、更具精准性和实用性等优点。本文将以三维 CT 定量参数为中心, 就其分析方法、优缺点及其在临床中的应用进行综述。

【关键词】 磨玻璃结节; 肺肿瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 定量 CT

【中图分类号】 R734.2; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)12-1586-04

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.12.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一^[1]。大多数早期肺癌无任何临床症状并主要依靠胸部 CT 检查被发现。近年来, 薄层 CT 和 AI 筛查软件的应用使得肺磨玻璃结节 (ground-glass nodule, GGN) 检出率大大提升。虽然长期存在的 GGN 多为肺癌, 但良性病因和肺癌的生物学行为仍需要术前准确评估。

目前, 放射科医师常依据典型的 CT 形态特征和动态随访鉴别 GGN 的良恶性, 但在随诊过程中仅根据传统的二维轴向测量来评估 GGN 的生长特征和性质往往准确性欠佳。近年来, 基于 CT 数据的三维测量已成为评价肺结节生长较为精准的方法和热点研究领域^[2-3], 即通过定量检测肺结节的体积和质量等指标, 有助于结节良恶性的鉴别, 可更加准确地评估结节的生长规律和生物学行为。已有研究证实, 三维定量指标可同时反映 GGN 的生长特点及预测恶性 GGN 的浸润程度^[4], 较二维测量更为准确。

三维定量 CT 参数测量方法与流程

肺结节的测量方法包括传统的二维径线测量和更进一步的计算机辅助下体积和质量的定量分析等。前者通常是选取 CT 图像上肺结节最大直径及与其垂直的最大径线, 再取两者的平均值作为结节的二维直径; 甚至部分研究中直接采用结节的最大径线值进行评估。目前, 已可通过计算机专用软件实现对肺结节三维体积和质量的自动测量, 其原理主要是基于肺结节

与周围正常肺组织的 CT 值分布, 采用“阈值分割”及“形态分析”等技术自动将结节完整分割, 并对其内每个像素的 CT 值等信息进行统计, 通过像素的 CT 值及数量将肺结节相关数据转换成相应的体积和质量^[5], 这种方法具有更加快捷、准确和客观的优点。

计算机辅助肺结节三维定量 CT 测量的工作流程如下。①结节识别: 运行计算机辅助检测系统, 在薄层 CT 图像上自动检测肺结节, 在目标结节最大横截面所在层面, 采用人工方法在结节内勾画 ROI 并提取各种二维特征 (如大小、形态、密度等)。②结节分割: 检测软件根据结节密度、位置自动勾勒出结节边缘, 并自动分割生成结节的三维图像。对结节的分割情况在横轴面、冠状面及矢状面图像上进行观察, 对分割不满意的结节进行调整, 以达到最佳分割效果^[6]。③自动测量: 计算机软件自动计算出分割结节的体积 (volume, V)、质量 (mass, M)、体积倍增时间 (volume doubling time, VDT) 和质量倍增时间 (mass doubling time, MDT) 等参数。

目前, 已经开发出多种肺结节计算机辅助诊断软件, 如 In-house、Lung-VCAR、Advanced Lung Analysis 等^[7]。孙琦等^[8]利用 Lung-VCAR 肺结节分析软件对 86 例肺小结节的各项定量参数 (包括基线和随访结节三维径线、体积、平均 CT 值、体积倍增时间和质量倍增时间) 进行测量, 结果显示恶性结节发生率为 37.21%。吴敬阳等^[9]使用 ALA single 软件计算不同类型肺癌的平均体积倍增时间, 证实可通过平均 VDT 测定有效分辨恶性结节病变情况, 在肺小结节病变随访中有正面应用价值。

三维定量 CT 检测的优势与不足

在传统的结节 CT 参数测量中, 常通过多次、反复

作者单位: 116001 辽宁大连, 大连大学附属中山医院放射科

作者简介: 梁媛 (1995—), 女, 重庆人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事胸部疾病影像诊断工作。

通讯作者: 伍建林, E-mail: wujianlin@vip.163.com

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助 (320.6750.17295)

测量和复杂的计算才能获得肺结节的面积和体积,不仅效率低,而且准确性和可重复性较低;且当肺结节呈不对称性生长时,某层面大小的测量并不能代表该结节的整体信息,故无法作为有价值的诊断资料^[10]。如今,计算机自动测量软件基于 CT 数据全部信息进行图像三维重建,不仅综合反映了肺结节所有影像信息,而且速度快、准确性高、可重复性强、更具精准性和实用性,明显优于二维手动计算^[11-14]。Jacobs 等^[15]研究表明在计算机辅助下放射科医师判断不同密度肺结节的诊断率和工作效率均得以大幅提升。Gierada 等^[16]在评价测量肺结节体积精准度的研究中,发现对于不规则形状的肺结节,三维测量法在评估结节增长速度方面较传统的二维直径测量更具优势和准确性。

目前计算机软件对肺小结节自动分割和三维重建等技术尚存在一定的不足。如,与实性结节不同,GGN 密度浅淡、边界模糊,浅淡的磨玻璃影与邻近正常肺组织之间的对比度低,且部分 GGN 紧贴血管、支气管或胸膜,故软件很难自动准确勾勒出该 GGN 的边界。目前大多数软件基于阈值(特定 CT 值)方法将小结节自周围正常肺组织中分割出来,但对于形状不规则、密度浅淡、邻近血管或胸膜者,计算机在智能化与精准化等方面还存在较大的提升空间。Park 等^[17]在同一天内对相同 GGN 进行两次体积测量,发现其变化率可达 19%。因此,虽然相较于人工测量,计算机自动测量软件的三维定量更具准确性^[12],但在多次随访过程中,CT 扫描及重建技术等因素可能导致测量软件受到影响而出现肺结节测量的可重复性较差等问题,应在临床应用中加以具体分析和高度关注。

三维定量 CT 检测在 GGN 中应用

1. 应用现状

在欧洲开展的荷兰-比利时随机肺癌筛查试验(Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial, NELSON)中首次将结节体积作为评估指标,规定重复扫描间隔至少 3 个月以上,当结节体积增加 $\geq 25\%$ ^[18]时,被定义为实际增长。而体积增长最直接的量化指标就是 VDT。肺结节系基于指数模型的生长模式^[19],故常用 VDT 来量化随访过程中不确定性肺结节生长速度的快慢,旨在了解其自然生长属性,有助于鉴别 GGN 的良恶性,进而调整合适的随访策略。理论上来说,VDT 是能够反映出结节内细胞数量或体积变化与时间的关系。虽然目前临床上还没有明确 GGN 的平均 VDT,但既往关于肺结节随访的研究指出,具有侵袭性 GGN 的 VDT 小于非侵袭者。在近期的一项研究中,GGN 样的非浸润性腺癌的平均 VDT 为 939 天(588~1563 天),明显长于浸润性病灶的 678

天(392~916 天),故研究者指出指数模型是评估 GGN 样肺癌生长模式的最佳方法且采用 VDT 评价肿瘤增长是合理和适用的^[20]。

随着 WHO 对肺癌病理分类新版的提出,学者们对肺结节内部密度的变化愈来愈关注,仅从形态上分析很难全面显示结节内部的结构和生长趋势。当 GGN 仅表现为 CT 值增加、而体积无明显变化时,仅依靠体积测量是无法及时准确地反映结节生长的真实规律的。而临床上广泛认为肺结节内实性成分的变化对判断结节良恶性具有实际意义,并证实实性成分的大小与其恶性程度以及预后显著相关^[21]。结节质量是反映 GGN 样肺结节特征的另外一项三维 CT 定量参数,其计算公式为^[22]:

$$M = TV \times [(AV + 1000) \times 0.001] \quad (1)$$

其中,M 代表结节质量,TV 代表结节体积,AV 代表结节平均 CT 值。M 对评估肺结节的生长规律和生物学行为具有重要价值。有研究结果显示,结节质量的测量较直径、体积的测量具有更高的可重复性,且能更加敏感地反映 GGN 的生长情况^[23-24]。同理,质量倍增时间(mass doubling time,MDT)也必然作为判定结节增长的关键因素和理想指标应用于肺结节的随访研究与临床实际中。

倍增时间(doubling time,DT)的计算基于指数生长模型,一般采用 Schwartz 改良公式^[25]:

$$DT = [\log 2 \times T] / [\log (X_{\text{final}} / X_{\text{initial}})] \quad (2)$$

其中, X_{final} 为第 2 次检查时结节的体积或质量; X_{initial} 为基线检查时结节的体积或质量,T 为 2 次检查的间隔时间,常采用至少 3 个月作为 2 次检查的间隔时间。有研究结果显示对同一肺结节的测量,CT 增强扫描较平扫所对应的体积更大,故可影响结节大小的测定和比对;因此计算肺结节体积时,2 次 CT 检查最好同为增强或不增强扫描,且层厚应该一致,以薄层最佳;此外,肺结节的总体积会随着扫描层厚的变化而变化,0.5 mm 层厚的误差较 1.0 mm 层厚更小,但在临床实际应用中可能存在一定的限制^[26]。

2. 研究进展

肿瘤细胞内有丝分裂较活跃,故恶性 GGN 常表现为持续较快速生长;而良性 GGN 的病理机制与肿瘤不同,其生长速度较慢,多呈惰性临床行为^[27]。利用 GGN 倍增时间量化其生长速度,描述其生物学行为,是鉴别 GGN 良恶性重要依据之一^[7]。不同性质 GGN 的倍增时间差异较大:通常纯磨玻璃结>混合性磨玻璃结节>实性结节。有研究结果显示,实性结节的评价 VDT 为(238.2 $\pm$ 133.6)天,混合 GGN 为(276.9 $\pm$ 155.9)天,纯 GGN 为(628.5 $\pm$ 404.2)天^[28]。目前 GGN 倍增特点已经成为研究热点。Song 等^[22]

对 97 例持续存在的亚实性结节进行回顾性研究,按实性成分占比将结节分为纯 GGN 组、实性成分 ≤ 5 mm 的部分实性结节(part-solid pulmonary nodules, PSN)组及实性成分 > 5 mm 的 PSN 组,结果显示 3 组的平均 VDT 分别为 1832、1228 和 759 天。上述结果表明纯 GGN 的生长呈惰性,倍增时间较长,而随着实性成分增多,结节生长加快,越倾向于为恶性病变。此外,Chang 等^[29]在研究 pGGN 自然生长史过程中(共 59 个月随访),纳入 89 例患者共 122 个纯 GGN,结果显示 90% 的纯 GGN 随访中未见明显变化,即使生长结节(直径增加 > 2 mm 或出现实性成分)也呈惰性改变($n=12$,中位 VDT 为 769 天)。另外,Horeweg 等^[30]利用 VDT 作为恶性风险预测因子,分别以结节直径、体积及 VDT 为指标进行研究,结果表明当结节性质不明且体积 $100\sim 300\text{ mm}^3$ 时,VDT 可评估其风险概率:即 VDT ≤ 400 d、 $400\sim 600$ d 或 ≥ 600 d 时,其患肺癌的概率分别为 9.9%、4.0%和 0.8%。

临床工作中,GGN 生长既可表现为体积增长,也可表现密度改变。即使随访过程中,GGN 体积不变,但其内实性成分增多往往也提示恶性。因此评估 GGN 的生长情况比实性结节更为复杂,应同时结合体积与密度变化(MDT)对结节的实际增长情况进行更全面评估。de Hoop 等^[23]利用结节质量评估 GGN 的生长情况,证实结节质量测量不仅可评估其生长情况,并且其灵敏度更优于体积和直径测量。在质量公式中包含了 GGN 平均密度(即平均 CT 值),有研究结果显示,从浸润前病变发展至浸润性病变,肺 GGN 内细胞成分逐渐增多,而空气成分逐渐减少,平均 CT 值逐渐增加,提示高 CT 值与 GGN 的进展密切相关^[31]。既往关于 GGN 的研究也表明结节平均 CT 值不仅可作为判定 GGN 良恶性重要指标,还可以定量反映 GGN 恶性程度^[32-33]。如根据代平等^[34]研究指出平均 CT 值对 GGN 浸润性的评估具有重要作用,随着其增高,结节恶性的可能性越大。同样在近期 Wu 等^[35]的研究结果表明,当 GGN 的 CT 值 ≤ 15 HU 时,提示为良性结节的可能性很大。

目前针对 GGN 的 MDT 研究尚少,2018 年孙琦等^[36]在分析 GGN 生长情况的研究中,将 MDT 作为判断结节生长的指标之一,指出 70.6% 的 GGN 的 MDT 短于 VDT。2020 年一项包含 110 例 GGN 的随访研究发现,共有 52 个 GGN 出现增长,中位 VDT 为 1448 天,中位 MDT 为 1332 天^[37]。也就是说对 GGN 而言,其质量的变化常常早于体积的改变,在 VDT 还未发生明显改变时,MDT 就已经提示了结节内部密度的增长,间接提示结节内部实性成分的增多。

综上所述,由于 GGN 高发性及肺癌的危害性,对

其生长评估及随访管理在临床工作中具有重要意义。对 CT 上常见的 GGN 进行三维体积及质量测量并计算其倍增时间,对鉴别其良恶性具有重要临床实用价值,并逐渐成为研究热点。目前尚缺乏成熟稳定的三维重建软件及计算机辅助诊断系统,且肺结节管理策略尚有待于进一步规范,使得倍增时间(VDT、MDT)在临床的应用受限,相关的倍增时间标准尚未成形。但实现计算机智能化和精准化的肺结节三维定量 CT 测量与预测评估将在未来肺结节临床管理和随访中做出越来越重要的贡献,也具有有良好的临床应用前景。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] 李梦琦, 韩融城, 宋文静, 等. CT 三维容积分析在实性肺结节恶性风险度评估中的价值[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(5): 279-285.
- [3] 吴光耀, 伍建林. 基于 CT 的计算机辅助检测与诊断肺结节技术研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(7): 1114-1117.
- [4] 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.
- [5] 苏大同, 王颖. 肺结节 CT 随访中的生长特性评估[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(8): 584-588.
- [6] 王欣悦, 韩融城, 郭芳芳, 等. 不同类型肺结节的生长曲线分析[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(5): 334-340.
- [7] 张瑞, 陈勃江, 任静, 等. 体积倍增时间在肺癌诊断中的应用[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(12): 941-944.
- [8] 孙琦, 黄遥, 赵世俊, 等. 低剂量 CT 肺癌筛查中持续存在肺结节的 CT 体积和质量增长及其影响因素[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(4): 274-279.
- [9] 吴敬阳, 林良安, 江文坛, 等. 倍增时间的测定在肺小结节病变随访中的应用价值研究[J]. 中外医疗, 2020, 39(14): 97-99.
- [10] 黄小燕, 郑屹峰, 潘烽, 等. 肺小结节胸腔镜切除术前 CT 引导下双钩 hook-wire 定位的应用价值[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(12): 1098-1101.
- [11] Liu K, Li Q, Ma JC, et al. Evaluating a fully automated pulmonary nodule detection approach and its impact on radiologist performance[J/OL]. Radiology AI, 2019, 1(3): e180084. DOI: 10.1148/ryai.2019180084.
- [12] Li L, Zhou L, Huang H, et al. Evaluating the performance of a deep learning-based computer-aided diagnosis (DL-CAD) system for detecting and characterizing lung nodules: comparison with the performance of double reading by radiologists[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(2): 183-192.
- [13] 蔡雅倩, 张正华, 韩丹, 等. AI 对肺磨玻璃结节筛查及定性的临床应用研究[J]. 放射学实践, 2019, 34(9): 958-962.
- [14] 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.
- [15] Jacobs C, van Rikxoort EM, Scholten ET, et al. Solid, part-solid, or non-solid: classification of pulmonary nodules in low-dose

- chest computed tomography by a computer-aided diagnosis system[J]. *Invest Radiol*, 2015, 50(3):168-173.
- [16] Gierada DS, Rydzak CE, Zei M, et al. Improved interobserver agreement on lung-RADS classification of solid nodules using semi-automated CT volumetry[J]. *Radiology*, 2020, 297(3):675-684.
- [17] Park CM, Goo JM, Lee HJ, et al. Persistent pure ground-glass nodules in the lung: inter-scan variability of semi-automated volume and attenuation measurements[J]. *AJR*, 2010, 195(6):408-414.
- [18] Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial[J]. *Lung Cancer*, 2006, 54(2):177-184.
- [19] Brú A, Albertos A, Luis Subiza J, et al. The universal dynamics of tumor growth[J]. *Biophys J*, 2003, 85(5):2948-2961.
- [20] de Margerie Mellon C, Ngo LH, Gill RR, et al. The growth rate of subsolid lung adenocarcinoma nodules at chest CT[J]. *Radiology*, 2020, 297(1):189-198.
- [21] Burt BM, Leung AN, Yanagawa M, et al. Diameter of solid tumor component alone should be used to establish T-stage in lung adenocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3):1318-1323.
- [22] Song YS, Park CM, Park SJ, et al. Volume and mass doubling times of persistent pulmonary subsolid nodules detected in patients without known malignancy[J]. *Radiology*, 2014, 273(1):276-284.
- [23] de Hoop B, Gietema H, van de Vorst S, et al. Pulmonary ground-glass nodules: increase in mass as an early indicator of growth[J]. *Radiology*, 2010, 255(1):199-206.
- [24] 刘垚, 华晨辰, 范国华. 肺磨玻璃结节 HRCT 影像特征与肺腺癌病理分型的相关性研究[J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30(4):588-592.
- [25] Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth[J]. *Cancer*, 1961, 14:1272-1294. DOI:10.1002/1097-0142(196111/12)14:6<1272::aid-cnrcr2820140618>3.0.co;2-h.
- [26] de Jong PA, Leiner T, Lammers JW, et al. Can low-dose unenhanced chest CT be used for follow-up of lung nodules[J]. *AJR*, 2012, 199(4):777-780.
- [27] Shigeki S, Yamashita N, Sugimoto R, et al. Long-term outcomes of patients with ground-glass opacities detected using CT scanning[J]. *Chest*, 2017, 151(2):308-315.
- [28] Oda S, Awai K, Murao K, et al. Volume-doubling time of pulmonary nodules with ground glass opacity at multidetector CT: assessment with computer-aided three-dimensional volumetry[J]. *Acad Radiol*, 2011, 18(1):63-69.
- [29] Chang B, Hwang JH, Choi YH, et al. Natural history of pure ground-glass opacity lung nodules detected by low-dose CT scan[J]. *Chest*, 2013, 143(1):172-178.
- [30] Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12):1332-1341.
- [31] 杨光, 王云成, 侯铁. 肺部磨玻璃密度影的 CT 诊断分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2020, 11(3):124-126.
- [32] She Y, Zhao L, Dai C, et al. Preoperative nomogram for identifying invasive pulmonary adenocarcinoma in patients with pure ground-glass nodule: A multi-institutional study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):17229-17238.
- [33] Heidinger BH, Anderson KR, Nemec U, et al. Lung adenocarcinoma manifesting as pure ground-glass nodules: correlating CT size, volume, density, and roundness with histopathologic invasion and size[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(8):1288-1298.
- [34] 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.
- [35] Wu FZ, Chen PA, Wu CC, et al. Semiquantative visual assessment of sub-solid pulmonary nodules ≤ 3 cm in differentiation of lung adenocarcinoma spectrum[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):e15790. DOI:10.1038/s41598-017-16042-9.
- [36] 孙琦. 持续存在肺结节的 CT 体积增长及其相关因素分析[D]. 北京协和医学院, 2018.
- [37] Qi LL, Wu BT, Tang W, et al. Long-term follow of persistent pulmonary pure ground-glass nodules with deep learning-assisted nodule segmentation[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(9):744-755.

(收稿日期:2021-11-15 修回日期:2022-04-22)