

能量 CT 影像组学在肺癌侵袭性中的研究

王平, 张德文, 万兵, 李红

【摘要】 能量 CT 是集基物质图像、单能量图像、虚拟平扫和能量曲线等于一体的多参数综合成像技术,能对病灶进行多参数定量分析。影像组学通过人工智能的方法提取病灶的强度、形状、大小、体积及纹理等特征,从而进一步对病灶进行分析。能量 CT 与影像组学联合比常规 CT 可以更好的评估肿瘤的异质性。随着人工智能的不断发展,能量 CT 联合影像组学在肺癌侵袭性中的应用取得了较大的进展。现就能量 CT 影像组学在肺癌侵袭性中的研究进展予以综述。

【关键词】 体层摄影术, X 线计算机; 影像组学; 肺肿瘤; 侵袭性; 进展

【中图分类号】 R814.4; R734.2; R-05 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)10-1408-04

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.10.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



近年来,我国肺癌发病率呈上升趋势,虽然我国肺癌诊疗水平取得了很大进步,5 年生存率有所提升,但总体 5 年生存率仍然偏低,预后仍然较差^[1]。肺癌的侵袭性是其治疗难度大、预后差、死亡率高的主要原因之一。肺癌的侵袭性涉及多种复杂的生物学过程,包括肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、血管生成以及免疫逃逸等^[2]。一些分子机制和生物标志物如表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)在肺癌的侵袭和转移过程中发挥了重要作用。预测肺癌的侵袭性并进行针对性治疗如分子靶向治疗,对改善肺癌患者的治疗效果,延长患者生存期至关重要^[3]。

能量 CT 及影像组学的基本原理

1. 能量 CT 基本原理

能量 CT 一次扫描可获得 40~140 KeV 的 101 个单能量图像,是集基物质图像、单能量图像、虚拟平扫、能量曲线、有效原子序数(material effective atomic number, Zeff)图等于一体的多参数综合成像技术^[4],可通过碘浓度(iodine concentration, IC)、标准化碘浓度(normalized iodine concentration, NIC)和能量曲线斜率(slope of energy curves, λHU)等进行定量分析^[5,6]。IC 反映了肿瘤潜在的血管生成和微血管密度^[7-9]。NIC 进一步消除了对比剂的剂量、流速、扫描时间及循环状态等差异的影响^[10]。常规 CT 是混合能量成像,只能获得单参数 CT 值,并且还会受到硬化伪影、部分容积效应等诸多因素的影响。能量 CT 在一定程度上弥补了常规 CT 的缺陷,应用前景十分广阔。

2. 影像组学基本原理

影像组学是通过计算机软件用高通量方法提取医学影像图像中大量的形状、边缘和纹理等定量图像特征,再通过统计学或机器学习的方法进行降维和处理,筛选出最有价值的影像组学特征并构建模型^[11]。影像组学特征能够提供肉眼无法识别的反映肿瘤生物学行为和肿瘤异质性的组学信息,从而全面定量评估肿瘤的异质性,弥补了常规 CT 检查定性诊断的不足,在精准医疗时代具有广阔的应用前景。

能量 CT 及影像组学在肺癌侵袭性预测中的临床应用

肺癌恶性程度及侵袭性与肺癌内 EGFR、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、Ki-67 及血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)等生物因子及标志物密切相关。

1. 能量 CT 影像组学在预测 EGFR 突变和过表达中的价值

EGFR 是一种参与肿瘤生成的酪氨酸激酶受体,通过协调肿瘤血管生成和通透性来介导肿瘤细胞扩散,在肺癌的发展中常发生突变或过表达,其突变和过表达可促进肿瘤细胞的增殖、运动、新生血管生成、血管拟态、侵袭和远处转移等,还可以调节肿瘤的微环境,影响肿瘤细胞的生物学行为,促使组织癌变^[3,12]。EGFR 的表达水平在正常组织、癌前病变和肺癌组织中逐渐增加^[13]。分子靶向药物可以抑制 EGFR 的突变和过表达,延缓肿瘤的进展,改善患者的预后。因此,预测肺癌患者的 EGFR 突变和过表达对指导患者个性化治疗具有重要意义。

EGFR 通过促进缺氧诱导因子 α 的表达,促进 VEGF 的表达和分泌,从而促进血管生成^[14]。由于血供增加,EGFR 突变患者中与表征癌内血管相关的 IC、Zeff 及 CT 值增加^[15]。Ma 等^[16]通过能量 CT 定

作者单位:443001 湖北,三峡大学附属仁和医院放射科

作者简介:王平(1999-),女,湖北荆州人,硕士研究生在读,住院医师,主要从事影像医学与核医学诊断工作。

通讯作者:李红, E-mail:1741433022@qq.com

量参数了解病变的组织病理学信息,通过影像组学特征提取肉眼无法识别的生物学信息,反映了肿瘤内部的纹理分布和异质性,将其联合进一步提高了预测肺腺癌 EGFR 突变状态的能力。Wu 等^[17]分析病灶全体积动脉期(arterial phase, AP)和静脉期(venous phase, VP)的增强图像预测 EGFR 的表达水平,AP 保留了灰度共生矩阵(gray Level Cooccurrence Matrix, GLCM)中的最大相关系数和灰度大小区域矩阵(gray Level Size Zone Matrix, GLSZM)中的小区域低强度体素区域分布的程度,GLCM 和 GLSZM 是体素对的呈现,是图像灰度强度与形状的结合,反映图像灰度层的空间关系,最大相关系数描述了图像纹理的粗糙程度。这些特征可以多方面评估病灶的纹理分布,反映了肿瘤的异质性。VP 保留了灰度均值,反映肿瘤的灰度强度,是平均值的另一种表达方式。其中,AP 模型的预测效能更佳,AP 和 VP 联合的双期模型预测效能进一步提高,因为联合模型结合了病变 AP 和 VP 的不同灌注特征,信息量更丰富,可以多方向、多参数评估肺腺癌患者的 EGFR 表达情况。

2. 能量 CT 影像组学在预测 VEGF 过度表达中的价值

恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)是晚期非小细胞肺癌(no-small cell lung cancer, NSCLC)最常见的并发症之一,可引起呼吸困难,显著降低患者的生活质量并缩短总生存期^[18,19]。VEGF 广泛存在于肿瘤细胞中,通过自分泌和旁分泌促进内皮细胞增殖分化、血管生成和血管通透性,VEGF 过度表达是诱导肿瘤血管生成的关键因素。肿瘤血管生成不仅维持肿瘤在原发部位的生长,还能促进肿瘤细胞侵袭和转移。VEGF 还能促进淋巴管的生成,是肺癌侵袭转移的另一种途径^[20,21]。降低 VEGF 水平可降低肺癌的侵袭性,延缓肿瘤进展,从而显著减少 MPE 的产生^[19]。MPE 患者不宜进行手术治疗,而全身放疗和化疗的耐受性差,如果能有效预测 VEGF 的水平,则可使用分子靶向药物减少 MPE 的产生,为患者提供手术治疗的机会,是非常适合 MPE 患者的姑息疗法。

Wu 等^[17]对肺癌患者的临床资料和能量 CT 定量参数进行分析发现仅 λ HU 有统计学意义, λ HU 与 IC 相关,反映了肿瘤的血供供应状态,VEGF 高表达患者血管丰富,血液供应增加。AP 保留了 GLSZM 中的小区域低强度体素区域分布的程度,VEGF 高表达患者灰度分布不均匀,纹理复杂。VP 保留了中位灰度值,反映了图像区域内的像素灰度分布。将三者结合建立联合模型,结果表明,联合模型的诊断效能优于单期模型、双期模型和能量参数模型。能量 CT 定量参

数与影像组学结合不仅提供了肿瘤内部有关血管生成的定量信息,还提供了多种反映肺癌侵袭情况的定量参数,从而能对肺癌进行可视化定量分析,提高了预测 VEGF 表达情况的准确性,临床资料和能量 CT 定量参数是有效补充。但 VEGF 通过自分泌和旁分泌机制促进肿瘤细胞增殖是一个动态过程,而影像组学基于图像的分析是一个静态过程,通过多期相影像组学模型联合分析在一定程度上可以解决这一问题,提高预测结果的准确性。

3. 能量 CT 影像组学在预测 Ki-67 表达水平中的价值

Ki-67 是一种核蛋白,参与有丝分裂过程中核糖体 RNA 的合成,与肿瘤细胞的生长和增殖密切相关^[22]。Ki-67 除了在静息细胞中不表达外,在细胞周期的所有活跃期中都有表达,是常规病理检查中常见的细胞增殖活性标志物,在判断肺癌预后中具有重要意义^[23]。Ki-67 的表达水平与肺癌患者的生存期密切相关,Ki-67 表达水平越高,则处于生长期的肿瘤细胞比例越大,非小细胞肺癌发生淋巴结转移的可能性更高,侵袭性更强,患者预后越差^[24]。可将 Ki-67 增殖指数与肿瘤代谢相结合来评估患者的预后^[24]。

Ki-67 高表达的肿瘤细胞增殖速度快,肿瘤血液供应不足,坏死增加,导致肿瘤血管功能低下,CT 值和 λ HU 较低 Ki-67 表达组更低,且 CT 值的差异随能级的升高而逐渐减小,这一结果在 VP 中更明显,因为 VP 肿瘤内部造影剂充填更完全,组织对比度更佳^[25]。田双凤^[26]发现 ICVP 是影响 Ki-67 表达水平的独立危险因素。基于 VP 碘基图提取影像组学特征与能量 CT 定量参数联合的综合模型没有提高单独的影像组学模型的预测性能,但是准确度和特异性都有一定的提高。然而,目前对于 Ki-67 高表达的阈值存在争议,不同阶段、不同病理亚型的 Ki-67 表达不同,阈值界限多为 5%~50%^[27]。未来需要更多的随机对照试验来达成共识,为判断肺癌患者的预后提供理论支持。

4. 能量 CT 影像组学在评估 VM 表达中的价值

VM 是指恶性肿瘤细胞形成的类似血管的通道,衬里没有内皮细胞,能够运输营养物质,为肿瘤细胞提供血液供应,满足肿瘤细胞的生长代谢需求^[28]。有高度侵袭性的肿瘤细胞,如非小细胞肺癌,其侵袭性不仅依赖于传统血管内皮细胞的血管生成,而且其自身还可以形成类似于血管的管状结构,即 VM。VM 可能是 NSCLC 治疗效果欠佳的重要原因之一^[29]。

李阳等^[30]发现肿瘤细胞由于 VM 与血液直接接触,生长更加旺盛,反映血液供应状态的 Zeff、CT 值以及 NIC 值更高,在提取的影像组学特征中,GLSZM 中的标准化灰度非均一性、标准化区域非均一性以及

灰度范围权重较高,其值越高,图像非均匀性越大,发生 VM 的可能性越大。GLSZM 中的标准化灰度非均匀性反映图像灰度强度的变异,标准化区域非均匀性反映图像区域体积的变异,灰度范围反映图像灰度的非均匀性,均与肿瘤的异质性呈正相关。预测 NSCLC VM 的联合列线图模型的曲线下面积(area under curve, AUC)高于临床模型、能量 CT 定量参数及影像组学模型,训练集和验证集分别为 0.94、0.95。

5. 能量 CT 影像组学在预测磨玻璃结节侵袭性中的价值

2021 年 WHO^[31] 将不典型腺瘤样增生和原位腺癌归为腺体前驱病变(precursor glandular lesions, PGL),腺癌主要包括微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)和浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IA)。PGL 的生物学行为呈惰性生长,预后良好。术前判断磨玻璃结节(ground-glass nodule, GGN)的侵袭性有助于临床医生制定个性化的治疗方案。

低能级单能量图像和电子密度(electronic density, ED)图可提高 GGN 的可视化^[32,33]。GGN 从 PGL 发展到 IA 是一个连续过程,由于肿瘤细胞增殖分化,肺泡塌陷,肺泡腔内气体减少,导致 ED 升高,而淋巴管的脂质和水分增加,导致 Zeff 下降,因此可用 ED 和 Zeff 监测 GGN 侵袭性变化^[32]。Zheng 等^[34] 基于 50、150 keV 单能量图像进行影像组学分析发现描述肿瘤内介质灰度强度的中位灰度值鉴别 MIA 和 IA 的准确性最高,影像组学模型在训练集和测试集中鉴别两者的 AUC 分别为 0.957 和 0.865。Chang 等^[35] 在此基础上,提取常规 CT 图像、60 KeV 单能量图像和 ED 图的影像组学特征,建立多模态能量图像的组合模型,训练集和测试集鉴别 PGL 和 MIA 以及 IA 的 AUC 分别为 0.961 和 0.944。通过多模态影像组学分析,获取病灶的多参数信息,弥补了单模态分析的不足,诊断效能更高,是无创评估肿瘤侵袭性的新方法。

通过能量 CT 影像组学在术前鉴别 PGL 和腺癌,对判断肺腺癌的侵袭性具有重要作用,可避免不必要的组织活检。研究表明,混合磨玻璃结节(mixed ground-glass nodule, mGGN)比纯磨玻璃结节(pure ground-glass nodule, pGGN)具有更高的侵袭性,更容易进展为腺癌,积极治疗 mGGN 比 pGGN 具有更高的临床获益^[36,37]。未来需要将 mGGN 和 pGGN 分开讨论,以避免混合磨玻璃结节中的实性成分使实验结果产生偏倚。

总结与展望

能量 CT 影像组学在精准医疗时代是一个具有巨

大发展潜力的新兴领域,能够无创、准确、可靠的预测整个肿瘤体积的生物学行为和异质性。目前基于能量 CT 的影像组学研究较少,影像组学也是目前研究中的热点和难点,且现阶段能量 CT 影像组学研究多集中在对病灶的二维图像分析中,可能会受到病灶内部碘分布的空间异质性及不均一性的影响。在未来的影像组学研究中,我们应该对整个病灶进行分析,尽可能减少肿瘤内部异质性的影响,并将患者的临床资料和能量 CT 定量参数以及整个病灶的能量 CT 的多幅单能量图像、多期相碘基图、Zeff 图及 ED 图等联合纳入影像组学分析中,构建多模态影像组学模型,并结合瘤周影像组学特征,提高研究结果的准确性。

影像组学也有它的局限性,它是基于病灶的图像信息进行分析的人工智能技术,只能分析扫描过程中特定时间点的静态图像,而这些图像可能会受到患者年龄、性别、体重、心功能等因素的影响。而且目前临床工作中影像组学的采集参数存在较大差异,特征尚未标准化,影像组学分析软件多样及各种分析方法的优缺点限制了其可重复性实践,未来需要进一步的大样本、多中心研究及外部验证来提高影像组学分析的可重复性和标准化。并且能量 CT 图像序列增大了图像存储需求,在临床实践中如何解决信息存储与传输问题也是一个难题。相信随着能量 CT 的广泛应用以及影像组学的规范化,未来能量 CT 与影像组学甚至深度学习相结合,可以更加深入地挖掘医学图像中病灶的特征信息,全面刻画肿瘤的异质性,从而指导临床。

参考文献:

- [1] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
- [2] Sato M, Shames DS, Gazdar AF, et al. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(4): 327-343.
- [3] Minder P, Zajac E, Quigley JP, et al. EGFR regulates the development and microarchitecture of intratumoral angiogenic vasculature capable of sustaining cancer cell intravasation [J]. *Neoplasia*, 2015, 17(8): 634-649.
- [4] Adam SZ, Rabinowich A, Kessner R, et al. Spectral CT of the abdomen: where are we now? [J]. *Insights Imaging*, 2021, 12(1): 138.
- [5] 林礼波, 何长久, 刘杰克, 等. 联合双能量 CT 定量参数和形态学特征在鉴别良恶性肺实性结节的应用价值[J]. *放射学实践*, 2023, 38(11): 1392-1398.
- [6] 马子昂, 黎海亮, 王艺, 等. 能谱 CT 碘基值预测局部进展期胃腺癌新辅助化疗疗效[J]. *放射学实践*, 2024, 39(1): 77-82.
- [7] Yi CA, Lee KS, Kim EA, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density[J]. *Ra-*

- diology, 2004, 233(1):191-199.
- [8] Kawai T, Shibamoto Y, Hara M, et al. Can dual-energy CT evaluate contrast enhancement of ground-glass attenuation? Phantom and preliminary clinical studies[J]. Acad Radiol, 2011, 18(6):682-689.
- [9] Deng L, Yang J, Ren T, et al. Can spectral computed tomography (CT) replace perfusion CT to assess the histological classification of non-small cell lung cancer? [J]. Quant Imaging Med Surg, 2023, 13(8):4960-4972.
- [10] Chen ML, Li XT, Wei YY, et al. Can spectral computed tomography imaging improve the differentiation between malignant and benign pulmonary lesions manifesting as solitary pure ground glass, mixed ground glass, and solid nodules? [J]. Thorac Cancer, 2019, 10(2):234-242.
- [11] Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to radiomics[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4):488-495.
- [12] Elena Levantini, Maroni Giorgia, Del Re Marzia, et al. EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers[J]. Seminars in Cancer Biology, 2022, 85:253-275.
- [13] Piyathilake CJ, Frost AR, Manne U, et al. Differential expression of growth factors in squamous cell carcinoma and precancerous lesions of the lung[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(3):734-744.
- [14] Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors; central regulators of the tumor phenotype[J]. Curr Opin Genet Dev, 2007, 17(1):71-77.
- [15] Zhang Guojin, Cao Yuntai, Zhang Jing, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma; associations between dual-energy spectral CT measurements and histologic results[J]. J Cancer Research and Clinical Oncology, 2021, 147(4):1169-1178.
- [16] Ma JW, Jiang X, Wang YM, et al. Dual-energy CT-based radiomics in predicting EGFR mutation status non-invasively in lung adenocarcinoma[J]. Heliyon, 2024, 10(2):e24372.
- [17] Wu L, Li J, Ruan X, et al. Prediction of VEGF and EGFR expression in peripheral lung cancer based on the radiomics model of spectral CT enhanced images[J]. Int J Gen Med, 2022, 15:6725-6738.
- [18] Froudarakis ME. Pleural effusion in lung cancer; more questions than answers[J]. Respiration, 2012, 83(5):367-376.
- [19] Bradshaw M, Mansfield A, Peikert T. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion[J]. Curr Oncol Rep, 2013, 15(3):207-216.
- [20] Wang D, Cheng J, Zhang J, et al. The role of respiratory microbiota in lung cancer[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(13):3646-3658.
- [21] Kawas HAI, Saaid I, Jank P, et al. How VEGF-A and its splice variants affect breast cancer development-clinical implications [J]. Cell Oncol (Dordr), 2022, 45(2):227-239.
- [22] Rahmzadeh R, Hüttmann G, Gerdes J, et al. Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis[J]. Cell Prolif, 2007, 40(3):422-430.
- [23] Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown[J]. J Cell Physiol, 2000, 182(3):311-322.
- [24] Gobbo-A Del, Pellegrinelli A, Gaudio G, et al. Analysis of NSCLC tumour heterogeneity, proliferative and ¹⁸F-FDG PET indices reveals Ki-67 prognostic role in adenocarcinomas[J]. Histopathology, 2016, 68(5):746-751.
- [25] Dou P, Zhao H, Zhong D, et al. Virtual monoenergetic imaging predicting Ki-67 expression in lung cancer[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):3774.
- [26] 田双凤. 能谱 CT 及影像组学分析在预测实性非小细胞肺癌 Ki-67 表达水平中的应用价值研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2022.
- [27] Wen S, Zhou W, Li CM, et al. Ki-67 as a prognostic marker in early-stage non-small cell lung cancer in Asian patients; a meta-analysis of published studies involving 32 studies[J]. BMC Cancer, 2015, 15:520.
- [28] Pandiar D, Smitha T, Krishnan RP. Vasculogenic mimicry[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2023, 27(1):228-229.
- [29] Gong Fu-Lian, Wang Lei, Yu Lu-Gang, et al. DHPAC, a novel microtubule depolymerizing agent, suppresses angiogenesis and vasculogenic mimicry formation of human non-small cell lung cancer[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2020, 121(12):4756-4771.
- [30] 李阳, 杨昭, 李淑华, 等. 基于非小细胞肺癌双能 CT 表现及影像组学列线图模型预测其血管生成拟态[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(5):684-689.
- [31] Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors; impact of advances since 2015[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(3):362-387.
- [32] Wang T, Yue Y, Fan Z, et al. Spectral dual-layer computed tomography can predict the invasiveness of ground-glass nodules; a diagnostic model combined with thymidine kinase-1 [J]. J Clin Med, 2023, 12(3):1107.
- [33] Zhang Z, Yin F, Kang S, et al. Dual-layer spectral detector CT (SDCT) can improve the detection of mixed ground-glass lung nodules[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(9):5901-5906.
- [34] Zheng Y, Han X, Jia X, et al. Dual-energy CT-based radiomics for predicting invasiveness of lung adenocarcinoma appearing as ground-glass nodules[J]. Front Oncol, 2023, 13:1208758.
- [35] Chang Y, Xing H, Shang Y, et al. Preoperative predicting invasiveness of lung adenocarcinoma manifesting as ground-glass nodules based on multimodal images of dual-layer spectral detector CT radiomics models[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(17):15425-15438.
- [36] Hattori A, Suzuki K, Takamochi K, et al. Prognostic impact of a ground-glass opacity component in clinical stage IA non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 161(4):1469-1480.
- [37] Hammer MM, Eckel AL, Palazzo LL, et al. Cost-effectiveness of treatment thresholds for subsolid pulmonary nodules in CT lung cancer screening[J]. Radiology, 2021, 300(3):586-593.

(收稿日期:2023-11-23 修回日期:2024-04-09)