

尹柯, 周容玉, 伍建林. 基于 HRCT 诊断模型鉴别纯磨玻璃结节样肺腺癌浸润程度研究进展[J]. CT 理论与应用研究, 2020, 29(5): 621-629. DOI:10.15953/j.1004-4140.2020.29.05.14.
YIN K, ZHOU R Y, WU J L. The research progress of HRCT-based diagnostic models for differentiating infiltration degree of pure ground glass nodular lung adenocarcinoma[J]. CT Theory and Applications, 2020, 29(5): 621-629. DOI:10.15953/j.1004-4140.2020.29.05.14. (in Chinese).

基于 HRCT 诊断模型鉴别纯磨玻璃结节样 肺腺癌浸润程度研究进展

尹柯^{1,3}, 周容玉², 伍建林^{3✉}

1. 绵阳市中心医院放射科, 四川 绵阳 621000

2. 重庆市铜梁区人民医院放射科, 重庆 402560

3. 大连大学附属中山医院放射科, 辽宁 大连 116001

摘要: 鉴别肺纯磨玻璃结节样肺腺癌的浸润程度对于临床管理及改善患者预后有重要的指导意义, 目前已开发出多种诊断模型用于此。本文结合国内外相关文献, 介绍基于 HRCT 表现的诊断模型在鉴别肺纯磨玻璃结节样肺腺癌的浸润程度研究现状及价值评估等, 对其研究进展及临床应用前景进行综述。

关键词: HRCT; 肺纯磨玻璃结节; 诊断模型; 深度学习; 人工智能

DOI:10.15953/j.1004-4140.2020.29.05.14

中图分类号: R 814.42

文献标志码: A

2011 年, 国际多个协会组织提出了一种新的肺腺癌国际多学科分类体系^[1], 包括不典型腺瘤样增生 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH)、原位腺癌 (adenocarcinoma in situ, AIS)、微小浸润腺癌 (minimally invasive adenocarcinoma, MIA) 及肿瘤细胞以贴壁、腺泡、乳头状、微乳头状及实性生长为主的浸润性腺癌 (invasive adenocarcinoma, IA)。新的分类体系是基于 HRCT-病理学的相关性研究^[2-6], 不仅可供放射科医师、胸外科医师用于术前预测肺腺癌的组织病理学亚型和评估患者预后, 还有助于规划合理的、个性化的临床治疗方案与干预措施。已有研究显示, 在多层螺旋 CT (multi-slice CT, MSCT)、高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT) 上观察到的纯磨玻璃结节 (pure ground glass nodule, pGGN) 样肺腺癌可能与组织病理学上肿瘤细胞呈不同程度贴壁生长相关, 且部分不同病理亚型之间 5 年术后生存率存在显著差异^[7-9]。放射学者^[10-13]曾从 CT 图像上归纳 pGGN 所具有的不同 CT 征象, 并从既往的利用某个单一 CT 征象发展到当今利用多种 CT 征象组合而构建不同的机器学习 (machine learning, ML) 模型。与此同时, 近年来的人工智能 (artificial intelligence, AI)、深度学习 (deep learning, DL) 及影像组学 (radiomics) 得到了快速的发展, 有放射学家已经关注到上述技术与医学影像图像领域的整合运用将对医学影像的智能化精准诊断产生划时代的影响^[14-16]。尤其是近年来 AI 在胸部 CT 上对各种肺结节特别是 pGGN 的检测发现及其性质分析预测上取得了令人振奋的进展^[17]。

本文主要总结自 2011 年新分类方案以来, 利用 HRCT 征象或数据鉴别 pGGN 浸润程度的

研究现状以及基于 HRCT 的机器学习模型与深度学习模型在鉴别 pGGN 病灶良恶性及其浸润程度中的应用研究现状与进展。

1 HRCT 鉴别 pGGN 浸润程度研究

1.1 HRCT 上表现为 pGGN 样肺腺癌技术特征

HRCT 技术上具有两个主要特点^[18]：①采用薄层 ($\leq 1\text{ mm}$) CT 扫描和高频或高分辨率重建算法；②具有较高的空间分辨率，其分辨率范围为 $200\sim 300\text{ }\mu\text{m}$ 。在 HRCT 上显示的 pGGN 定义为肺窗上边界清楚或不清楚的模糊密度增高影，不掩盖其中的血管与支气管结构，其直径小于 3 cm ，且在纵隔窗上仅血管和支气管壁可见的病灶。

研究^[19]发现 pGGN 影像表现的组织病理学基础是由于肺泡液、肿瘤细胞或纤维化引起的肺泡部分塌陷或肺泡壁（间质）增厚或毛细血管血容量增加所致，或者是上述因素的不同组合，最终替代肺部病灶区部分的空气。临床上如利用厚层 CT 扫描进行图像重建时，则可发生部分容积效应，从而影响肺结节的密度测量准确性，在这种情况下，甚至具有一些实性成分的混合性磨玻璃结节（mixed ground-glass nodule, mGGN）均可能被显示为或归类为 pGGN。因此，对于 pGGN 的 CT 成像技术来说，采用 HRCT 扫描或薄层后处理重建 ($\leq 1\text{ mm}$) 是十分重要的^[20]。

在新的国际肺腺癌多学科分类系统^[1]中还提出了 MIA 的概念，其在病理组织学上的定义是在任何一个显微镜视野中的微小浸润病灶不超过 5 mm 。由于目前 512×512 矩阵的 HRCT 图像横断面像素边长仅为 $200\sim 300\text{ }\mu\text{m}$ ^[21]，因此在基质细胞或肌纤维母细胞受浸 $\leq 5\text{ mm}$ 的 MIA 中，甚至 $>5\text{ mm}$ 的 IA 在 HRCT 上均可显示为 pGGN，特别是肿瘤细胞以贴壁生长为主的 IA 更易如此^[1]。在既往学者的研究^[22]中并未试图在 HRCT 上将 MIA 与 IA 区分开来，而是将 MIA 和 IA 统称为“浸润后腺癌”。目前，由于 MIA 与 AIS 患者的预后十分相似，当病灶进行完全手术切除时，其术后的 5 年生存率均可达 100% 或接近 100% ^[4-5, 23-24]，因此可将其均归类为浸润前病变。

1.2 HRCT 征象在鉴别 pGGN 浸润程度中的价值

既往多项研究^[10-12, 25-26]证实，利用 pGGN 的诸多 CT 征象及某些定量指标（如病灶直径、CT 值等）是能够用于鉴别其浸润程度的。例如在 HRCT 上表现为 pGGN 的肺腺癌（包括 AIS、MIA 和 IA）可利用其肺结节的质量用于其性质的评估^[25]。肺结节质量可以通过将结节体积乘以平均结节 CT 值来计算。因此，随着肺结节的体积或 CT 值的增加，其结节质量也随之增加。同时肺结节的质量测量可以帮助更早期的预测和评估 pGGN 的生长，并且较体积或直径测量更为可靠。有研究发现^[21]，肺结节质量在 pGGN 病理上为 AIS 及 MIA 和 IA 之间存在显著差异，其中 IA 的结节质量明显高于 AIS 及 MIA。

此外，利用 pGGN 的 CT 定量指标还能够对 AAH 及早期肺腺癌的 3 种不同病理类型进行预测判断。利用 CT 值的直方图分析也可以帮助区分 AIS 和浸润后腺癌（包括 MIA 和 IA）^[13]。pGGN 系指在 HRCT 图像上显示为没有任何实性成分的密度较增高的局限性阴影，在纵隔窗上除血管及支气管壁之外难以显示的病灶，大多数 pGGN 是惰性生长的非浸润性肺腺癌。但随着 pGGN 的自然进展，可在肿瘤细胞呈均匀的贴壁生长的背景上出现导致基质弹性纤维骨架结构畸形的浸润性成分^[5]。因此，随着 pGGN 样肺腺癌病灶中浸润性成分的增加，其病灶的

CT 像素值分布将变得不均匀, 从而可探究出其规律来进行术前预测。所以在未来研究中, 测量像素值不均匀性可能有助于区分 AIS、MIA 和 IA。

同时有研究^[10-11, 26]发现, 由于 pGGN 内肿瘤细胞浸润程度不同, 病灶纤维骨架结构畸形或肺泡壁、间隔增厚以及病灶内部纤维化程度不一, pGGN 的形态学表现、边缘情况以及空泡征与胸膜牵拉征的存在与否均与其恶性浸润程度相关。已有研究^[12]表明血管穿行征可能在一定程度上具有促进肺癌肿瘤细胞浸润进展的作用。但仅仅利用某种单一 CT 征象对于 pGGN 浸润程度预测的价值有限, 通常其曲线下面积 (AUC 值) < 0.8。

2 机器学习模型鉴别 pGGN 良恶性及浸润程度的价值

2.1 逻辑回归模型

目前, 在医学研究统计学上较为成熟并得到普遍认可的二元 Logistic 回归分析, 已广泛运用于 pGGN 浸润程度的分析与评估中。在运用二元 Logistic 回归模型对 pGGN 是否为 IA 的预测研究中, 将差异具有统计学意义的 CT 征象等分类变量通过二元 logistic 回归分析, 可得出预测 IA 的独立危险因素及该自变量的权重, 从而构建出回归模型预测 pGGN 为 IA 的可能性。二元 Logistic 回归模型随着临床研究的不断深入, 从判断 pGGN 的良恶性到预测其是否为浸润前 (AAH、AIS) 或浸润性病变 (MIA、IA) 的研究中不断取得进展并逐步尝试在临床中得到应用^[10-11, 26]。

喻微等^[26]将二元 Logistic 回归模型用于 GGN 良恶性的鉴别, 该研究发现 GGN 的边界不清晰、边缘不光滑、分叶征、胸膜牵拉征和空泡征为恶性 GGN 患者的独立危险因素, 由多种 CT 征象 (独立危险因素) 建立的二元 Logistic 回归模型具有较高的临床运用价值, 其 ROC 曲线下面积为 0.859, 诊断准确率为 85.92%, 敏感度为 91.03%, 特异度为 81.97%。还有学者^[10-11]进一步将二元 Logistics 回归模型用于判定 pGGN 是否为浸润前 (AAH、AIS) 或浸润性病变 (MIA、IA) 的研究。其中范明新等^[10]学者研究发现, pGGN 的边缘分叶征、血管牵拉征和血管增粗为鉴别 pGGN 样肺腺癌浸润前病变 (AAH、AIS) 和浸润性病变 (MIA、IA) 的独立危险因素, 而邱太春等^[11]研究发现 pGGN 病灶的大小及平均 CT 值是鉴别 pGGN 为浸润前病变 (AAH、AIS) 或浸润性病变 (MIA、IA) 的独立危险因素。上述两位研究者之间的结果差异可能是由于选择的研究对象和 CT 征象不同及二者研究样本差距较大所致。但上述研究均表明, 利用二元 Logistic 回归模型整合多种 CT 征象对于 pGGN 病灶浸润程度 (AAH、AIS 或 MIA、IA) 的分析判定是具有肯定性价值的。

现阶段, 由于 AIS 与 MIA 推荐的临床管理、手术方式及其预后几乎一致, 而与 IA 的临床处理方式及预后差异明显。因此, 有学者尝试利用二元 Logistic 回归模型预测 pGGN 是否为浸润性腺癌 (IA), 该研究发现 pGGN 平均直径及其形状是预测 IA 的独立危险因素, 由独立危险因素构建的二元 Logistic 回归模型的受试者工作特性曲线下面积 (AUC) 为 0.839, 表明该模型具有较高的临床预测价值^[12]。但通过对 pGGN 不断深入及病理亚型更加细化的研究^[10-12, 26]中发现, 二元 Logistic 回归分析及其构建模型价值也显示出逐步降低的趋势, 这可能是由于肺腺癌不同亚型是随时间而逐渐进展的, 即由 AAH-AIS-MIA-IA 逐步演变, 部分亚型间影像表现差异较小所致。为更好的提升鉴别 pGGN 是否为 IA 的准确性, 利用现代先进的算法技术进行更为科学和精准的预测诊断模型的研发显得十分紧迫和必要。

2.2 随机森林与 Adaboost 算法模型

有学者^[27-28]利用机器学习模型量化 pGGN 的 CT 征象,从而预测其良恶性和浸润程度。机器学习模型通过手动来解释肺结节的特征,如轮廓、形态和边缘,是一种广泛接受的预测肺结节良恶性的方法。随机森林作为机器学习的重要算法之一^[27, 29],也是临床上一种常用的分类方法,它由决策树的多个节点组成。随机森林可以克服决策树生成的训练集过度拟合问题,通过在每个节点使用随机选择的输入变量或变量组合来构建森林以生长出每棵树。而 Adaboost 算法是针对同一个训练集来训练不同的分类器(弱分类器),然后把这些弱分类器再集合起来而构建成一个更为强大的终极分类器(强分类器),对 Adaboost 算法的研究及应用大多集中于分类问题。目前,将这两种算法运用于 GGN 中的分类研究还尚少见。

Mei 等^[29]通过高达 13 种 CT 征象构建的随机森林来预测 GGN 的良恶性,其 AUC 值为 0.96,准确率为 95.1%,敏感度及特异度分别为 99.1% 和 58.6%;进一步预测 GGN 是否为 IA(AAH、AIS、MIA 或 IA)的准确率为 83.0%,敏感度及特异度分别为 80.7% 及 84.6%,AUC 值为 0.91;同时构建的 Adaboost 算法来预测 GGN 的良恶性其 AUC 值为 0.95,准确率为 93.4%,敏感度及特异度分别为 99.4% 和 37.9%;进一步预测 GGN 是否为 IA(AAH、AIS、MIA 或 IA)的准确率为 82.1%,敏感度及特异度分别为 74.4% 及 87.6%,AUC 值为 0.90。总之,在对 GGN 良恶性及是否为 IA(AAH、AIS、MIA 或 IA)的预测中,随机森林的 AUC 值略高于 AdaBoost 算法。但该研究中的对象包含了临床上较易于判断的 mGGN,而这种肺结节绝大多数为 IA^[30]。因此,若实际将机器学习模型运用于 pGGN 是否为 IA(AAH、AIS、MIA 或 IA)的预测判断中,其实际的预测诊断效能可能会有不同程度的降低。

总体来说,在对于肺恶性肿瘤的预测中,随机森林还是显示出较佳的性能。这是因为随机森林的装袋策略更加通用,并且能够包含不同类型的特征;随机森林的多数投票方法可以有效的减少错误分类。而与随机森林的装袋策略相比较,Adaboost 的增强策略往往更容易过度拟合,导致其较低的准确性和特异度。但机器学习模型仍然是使用放射学特征,而不是直接从 CT 原始图像中提取成像的数字信息。未来的研究将致力于直接使用 CT 或其它成像的数据集来开发应用于相同目的的深度学习方法。

3 深度学习模型鉴别 pGGN 良恶性及浸润程度的价值

3.1 影像组学

影像组学(radiomics)步骤主要包括获取图像、识别感兴趣的病灶、分割病灶、从病灶中提取和鉴定成像特征、使用这些特征填充可搜索的数据库以及挖掘这些数据以开发分类器模型,通俗讲即是从影像的感兴趣区(region of interest, ROI)内自动分离出丰富的特征信息作为研究对象,同时利用多样化的统计学分析和数据深挖方法从大批量信息中筛选出真正有价值的信息,最终用于疾病的辅助诊断或病灶性质的分类或分级^[31-32]。一旦获得了大量的数据,它们便可以应用于数据的挖掘和分类诊断等。

目前,已有许多学者^[14-15, 33-35]将影像组学用于全身各个部位疾病的研究中,其中包含了大量关于 GGN 性质分类的研究,例如有学者利用影像组学鉴别 GGN 是否为 IA(AIS、MIA 或 IA),采用 5 个影像组学特征构建的分类模型,取得了较好的诊断效能(AUC=0.950)^[14]。范丽^[15]发现 GGN 中 485 个组学特征中的 2 个特征是鉴别 GGN 是否为 IA(AAH、AIS、MIA 或

IA) 最重要的鉴别诊断因子, 而由年龄、2 个影像组学特征、毛刺征和胸膜凹陷征构成的临床-影像组学-CT 征象组合预测模型, 与单独组学模型和单一 CT 征象相比, 具有最佳的诊断效能 ($AUC=0.956$)。

在理想的和符合临床实际的情况下, 完善的预测模型应容纳影像之外患者的更多的信息; 协变量还应包括符合特定使用情况的生物标志物、患者临床特征等^[15]。因此, 模型的效能完全受制于数据库中数据的大小、质量和分类的限制; 质量不仅取决于图像采集条件, 而且还取决于协变量的可用性和可靠性。在可预见的将来, 影像组学研究领域将集中在改进分类器模型上, 以提供最准确的可能性诊断, 从而改善患者治疗策略与疗效及预后。

3.2 卷积神经网络

迄今为止, 最为成功的图像分析模型应属人工智能中的卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN)。CNN 包含许多层, 这些层使用小范围的卷积滤波器来转换它们的输入。放射学家及医学图像分析领域也已经关注到人工智能的发展和临床应用潜能。然而从使用手工勾画特征的系统过渡到自动从数据中学习特征的系统的演变是渐进的。目前, 最为接受的模型是以受监督的方式进行端到端的训练, 最流行的架构是卷积神经网络^[16]。在计算机视觉领域, 深度卷积神经网络技术已成为首选方式。

医学图像分析也被称为计算机视觉, 系一个跨学科领域、涉及计算机如何获得对数字图像理解的技术方法。常见的图像分析任务包括了分类、检测和分割^[16]。在分类任务中, 医学图像分析旨在将图像分为两个或更多个类别。例如, 将肺结节分类为良性或恶性。在检测任务中, 医学图像分析旨在定位 2D 或 3D 空间中的结构。例如, 检测 CT 图像上的肺结节的结构等。在分割任务中, 医学图像分析试图提供器官或病理学的像素方式描绘。例如, 在 CT 或 MRI 图像上分割肺、肾、脾或肿瘤的表面等。

检测与分类是深度学习对医学图像分析做出重要贡献的关键领域。在检测及分类中, 通常具有一个或多个图像作为输入, 发现病灶并把其中单个诊断变量作为输出 (例如, pGGN 是否为 IA)。图像中感兴趣的目标或病变的检测是诊断的关键部分, 也是临床医生最为费时费力的工作之一。

在过去的数年中, 胸部放射学的深度学习图像分析一直是研究的一个活跃和热点领域。研究内容主要包括肺结节良恶性鉴别^[36-41]、肺结节检测等^[42-43]。在利用 3D-CNN 分类模型鉴别 GGN 是否为浸润性腺癌的研究^[17]中发现, 该分类模型的敏感度和准确度分别为 88.5% 和 84.0%, 有助于术前识别 IA。与其他传统方法^[28]相比, 3D-CNN 分类模型的结果具有较大的竞争力, 如优于逻辑回归 (准确度为 81.5%)、随机森林 (准确度为 83.0%) 和 adaboost 算法 (准确度为 82.1%)。Wang 等^[17]学者在 3D 卷积技术的基础上, 充分利用来自矢状位、冠状位和轴向视图的信息, 通过这种方式, 自动诊断算法可以获得关于肺结节的大小、形态和位置的更加全面和准确的信息, 这进一步提高了诊断结果的可靠性和准确性。其次, 与人类一样, CNN 能够通过学习肺磨玻璃结节浸润程度分类中的关键特征来不断充当记忆网络, 在这个过程中, CNN 在调整学习策略等方面也更加灵活和高效, 并且即使对于令人困惑的案例也能够确定关键的临床特征^[17]。

通过 CNN 分类模型自动解读 GGN 的放射图像特征具有潜在与很广阔的前景, 例如可明显提高效率及改善再现性, 但也受制于样本库、人力及资源、机器设备与扫描参数不一致

等多方面的制约。下一步如何让机器学习最佳的分析和解决数据分类是现阶段面临和亟待解决的问题,即应在深度学习算法的基础上,构建由许多神经层组成的模型(网络),并将输入数据(例如 DICOM 图像中的 pGGN)转换为正确的输出(例如 pGGN 是否为 IA),在这个过程中还需要不断提高算法技术以充分学习原始 DICOM 数据中越来越高级及深层次隐藏的特征。

4 总结

HRCT 上表现为持续性存在的 pGGN 通常是一种具有良好预后的原发性肺肿瘤(大多数为肺腺癌),其中大部分 pGGN 可能代表着组织病理学上的非浸润性肺腺癌(AAH、AIS、MIA)。临床上 pGGN 通常具有缓慢惰性增长的生物学行为特点,其体积平均倍增时间(doubling time, DT)可达 845 天^[44]。随着体积和质量的增长, pGGN 则可在肺癌肿瘤细胞原本以贴壁为主的生长模式的背景上出现多灶性的组织病理学上微小浸润灶。然而当微小浸润性腺癌或浸润性腺癌的浸润性成分出现时,在 HRCT 上仍可能显示为无固体或实性成分的 pGGN。

机器学习模型是一种半自动的预测模型,它能进一步综合利用 pGGN 的 CT 征象及其定量参数信息,并合理赋予不同变量相应的权重,并在不断的迭代中不断优化权重值,使其预测结果更加精确。深度学习模型则是一种全自动智能化的预测模型,通过直接提取原始 DICOM 数据的成像信息进行自我学习,在不断优化算法及扩大样本数据库的基础上,其预测准确性可能达到或超过相关领域的专家水平,具有十分广阔的应用前景。但无论是 AI 也好,还是 DL 也罢,在人类复杂的疾病诊断与治疗中的角色应只能为医生的好助手,是无法完全取代人类的。

参考文献

- [1] TRAVIS W D, 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]. Journal of Thoracic Oncology, 2011, 6(2): 244-285.
- [2] AOKI T, TOMODA Y, WATANABE H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: Correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival[J]. Radiology, 2001, 220(3): 803-809.
- [3] KODAMA K, HIGASHIYAMA M, YOKOUCHI H, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning[J]. Lung Cancer, 2001, 33(1): 17-25.
- [4] LIU S, WANG R, ZHANG Y, et al. Precise diagnosis of intraoperative frozen section is an effective method to guide resection strategy for peripheral small-sized lung adenocarcinoma[J]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 34(4): 307-313.
- [5] MOON Y, LEE K Y, PARK J K. The prognosis of invasive adenocarcinoma presenting as ground-glass opacity on chest computed tomography after sublobar resection[J]. Journal of Thoracic Disease, 2017, 9(10): 3782-3792.
- [6] NAKAMURA H, KAWASAKI N, TAGUCHI M, et al. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: A meta-analysis[J]. British Journal of Cancer, 2005, 92(6): 1033-1037.
- [7] LEE H Y, LEE K S. Ground-glass opacity nodules: Histopathology, imaging evaluation, and clinical implications[J]. Journal of Thoracic Imaging, 2011, 26(2): 106-118.
- [8] GOO J M, PARK C M, LEE H J. Ground-glass nodules on chest CT as imaging biomarkers in the management of lung adenocarcinoma[J]. American Journal of Roentgenology, 2011, 196(3): 533-543.

- [9] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, RIELY G J. New pathologic classification of lung cancer: Relevance for clinical practice and clinical trials[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(8): 992-1001.
- [10] 范明新, 步玉兰, 张学成, 等. 高分辨率CT对纯磨玻璃密度结节良恶性诊断价值探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(15): 50-53.
FAN M X, BU Y L, ZHANG X C, et al. Benign and malignant pure ground glass nodule diagnosed by high-resolution CT[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2018, 25(15): 50-53. (in Chinese).
- [11] 邱太春, 尹柯, 汝晓双, 等. 基于CT征象的Logistic回归模型预测纯磨玻璃样肺腺癌恶性浸润程度的临床研究[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2019, 28(1): 54-59.
QIU T C, YIN K, RU X S, et al. Logistic regression model based on CT signs to predict invasive pulmonary adenocarcinoma of pure ground-glass nodules[J]. *Diagnostic Imaging & Interventional Radiology*, 2019, 28(1): 54-59. (in Chinese).
- [12] 尹柯, 伍建林, 邱太春. 高分辨率CT征象诊断浸润性肺腺癌的模式建立[J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27(11): 824-828.
YIN K, WU J L, QIU T C. Establishment of A model for the diagnosis of invasive adenocarcinoma of the lung with high-resolution CT signs[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2019, 27(11): 824-828. (in Chinese).
- [13] 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]. *British Journal of Radiology*, 2016, 89(1058): 20150556.
- [14] YUNLANG S, LEI Z, HUIYUAN Z, et al. The predictive value of CT-based radiomics in differentiating indolent from invasive lung adenocarcinoma in patients with pulmonary nodules[J]. *European Radiology*, 2018, 28(12): 5121-5128.
- [15] 范丽, 方梦捷, 董迪, 等. 影像组学对磨玻璃结节型肺腺癌病理亚型的预测效能[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(12): 912-917.
FAN L, FANG M J, DONG D, et al. Subtype discrimination of lung adenocarcinoma manifesting as ground glass nodule based on radiomics[J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2017, 51(12): 912-917. (in Chinese).
- [16] LITJENS G, KOOI T, BEJNORDI B E, et al. A survey on deep learning in medical image analysis[J]. *Medical Image Analysis*, 2017, 42: 60-88.
- [17] WANG S P, WANG R, ZHANG S J, et al. 3D convolutional neural network for differentiating pre-invasive lesions from invasive adenocarcinomas appearing as ground-glass nodules with diameters ≤ 3 cm using HRCT[J]. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 2018, 8(5): 491-499.
- [18] KAZEROONI E A. High-resolution CT of the lungs[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2001, 177(3): 501-519.
- [19] REMY-JARDIN M, GIRAUD F, REMY J, et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: Pathologic-CT correlation[J]. *Radiology*, 1993, 189(3): 693-698.
- [20] GROSHONG S D, LYNCH D A, BROWN K K. Clinico-radiologic-pathologic collaboration: The challenge of interdisciplinary communication[J]. *Journal of Thoracic Imaging*, 2009, 24(4): 250-251.
- [21] LIM H J, AHN S, LEE K S, et al. Persistent pure ground-glass opacity lung nodules ≥ 10 mm in diameter at CT scan: Histopathologic comparisons and prognostic implications[J]. *Chest*, 2013, 144(4): 1291-1299.
- [22] LEE S M, PARK C M, GOO J M, 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.
- [23] BORCZUK A C, QIAN F, KAZEROS A, et al. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma[J]. *American Journal of Surgical Pathology*, 2009, 33(3): 462-469.
- [24] NOGUCHI M, MORIKAWA A, KAWASAKI M, et al. Small adenocarcinoma of the lung: Histologic

- characteristics and prognosis[J]. *Cancer*, 1995, 75(12): 2844-2852.
- [25] 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.
- [26] 喻微, 陈天翔, 续力云, 等. 表现为磨玻璃结节的孤立性肺结节诊断模型的建立[J]. *中国医学影像学杂志*, 2017, 25(6): 435-440.
- YU W, CHEN T X, XU L Y, et al. Establishment of the diagnostic model in solitary pulmonary nodule appearing as ground-glass nodule[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2017, 25(6): 435-440. (in Chinese).
- [27] Statnikov A, Wang L, Aliferis C F. A comprehensive comparison of random forests and support vector machines for microarray-based cancer classification[J]. *BMC Bioinformatics*, 2008, 9: 319.
- [28] LI M, NARAYAN V, GILL R R, et al. Computer-aided diagnosis of ground-glass opacity nodules using open-source software for quantifying tumor heterogeneity[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2017, 209(6): 1212-1227.
- [29] MEI X, WANG R, YANG W, et al. Predicting malignancy of pulmonary ground-glass nodules and their invasiveness by random forest[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2018, 10(1): 458-463.
- [30] YANAGAWA M, TANAKA Y, KUSUMOTO M, et al. Automated assessment of malignant degree of small peripheral adenocarcinomas using volumetric CT data: Correlation with pathologic prognostic factors[J]. *Lung Cancer*, 2010, 70(3): 286-294.
- [31] KUMAR V, GU Y, BASU S, et al. Radiomics: The process and the challenges[J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2012, 30(9): 1234-1248.
- [32] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAR R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *European Journal of Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [33] ALPERT J B, RUSINEK H, KO J P, et al. Lepidic Predominant Pulmonary Lesions (LPL): CT-based Distinction from more invasive adenocarcinomas using 3D volumetric density and first-order CT texture analysis[J]. *Academic Radiology*, 2017, 24(12): 1604-1611.
- [34] HWANG I P, PARK C M, PARK S J, et al. Persistent pure ground-glass nodules larger than 5 mm: Differentiation of invasive pulmonary adenocarcinomas from preinvasive lesions or minimally invasive adenocarcinomas using texture analysis[J]. *Investigative Radiology*, 2015, 50(11): 798-804.
- [35] SON J Y, LEE H Y, LEE K S, et al. Quantitative CT analysis of pulmonary ground-glass opacity nodules for the distinction of invasive adenocarcinoma from preinvasive or minimally invasive adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104066.
- [36] CIOMPI F, DE HOOP B, VAN RIEL S J, et al. Automatic classification of pulmonary peri-fissural nodules in computed tomography using an ensemble of 2D views and a convolutional neural network out-of-the-box[J]. *Medical Image Analysis*, 2015, 26(1): 195-202.
- [37] NIBALI A, HE Z, WOLLERSHEIM D. Pulmonary nodule classification with deep residual networks[J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2017, 12(10): 1799-1808.
- [38] SONG Q, ZHAO L, LUO X, et al. Using deep learning for classification of lung nodules on computed tomography images[J]. *Journal of Healthcare Engineering*, 2017, 2017: 8314740.
- [39] CIOMPI F, CHUNG K, van RIEL S J, et al. Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 46479.
- [40] HUA K L, HSU C H, HIDAYATI S C, et al. Computer-aided classification of lung nodules on computed tomography images via deep learning technique[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2015, 8: 2015-2022.
- [41] SUN W, ZHENG B, QIAN W. Automatic feature learning using multichannel ROI based on deep structured algorithms for computerized lung cancer diagnosis[J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2017, 89: 530-539.
- [42] WANG C, ELAZAB A, WU J, et al. Lung nodule classification using deep feature fusion in chest radiography[J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2017, 57: 10-18.
- [43] SETIO AA, TRAVERSO A, DE BEL T, et al. Validation, comparison, and combination of algorithms

for automatic detection of pulmonary nodules in computed tomography images: The LUNA16 challenge[J]. Medical Image Analysis, 2017, 42: 1-13.

- [44] 付金花, 陈武飞, 滑炎卿, 等. 倍增时间在磨玻璃结节随访中的应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(6): 886-888.

FU J H, CHEN W F, HUA Y Q, et al. Doubling time of ground glass nodules follow-up of application value[J]. Journal of Clinical Radiology, 2017, 36(6): 886-888. (in Chinese).

The Research Progress of HRCT-based Diagnostic Models for Differentiating Infiltration Degree of Pure Ground Glass Nodular Lung Adenocarcinoma

YIN Ke^{1,3}, ZHOU Rongyu², WU Jianlin^{3✉}

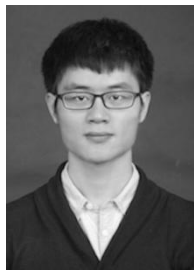
1.Department of Radiology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

2.Department of Radiology, The People's Hospital of Tongliang District, Chongqing City, Chongqing 402560, China

3.Department of Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China

Abstract: Identification of the degree of infiltration of lung pure ground glass nodular lung adenocarcinoma has important guiding significance for clinical management and improving the prognosis of patients. Currently, a variety of diagnostic models have been developed for this purpose. Based on the relevant literature at home and abroad, this paper introduces the research status and value evaluation of HRCT-based diagnostic models in identifying the infiltration degree of pure ground glass nodular lung adenocarcinoma, and reviews its research progress and clinical application prospects.

Keywords: HRCT; lung ground-glass nodules; diagnostic model; deep learning; artificial intelligence



作者简介: 尹柯 (1993—), 男, 硕士, 研究方向为胸部疾病诊断, Tel: 15123897751, E-mail: yinke93@163.com; 伍建林[✉] (1962—), 男, 大连大学附属中山医院主任医师, 博士研究生导师, 主要从事心胸影像诊断及脑功能系列研究, E-mail: cjr.wujianlin@vip.163.com。