



· 专家述评 ·



萧毅，海军军医大学长征医院放射诊断科副主任，放射规培基地教学主任，医学博士，主任医师，教授，硕士研究生导师。兼任中华医学会放射学分会委员及秘书长，中华医学会放射学分会大数据与人工智能工作委员会副主任委员，国家卫生健康委员会能力建设与继续教育中心放射影像数据库专家委员会委员及秘书长，上海市放射学会委员及胸部专业组组长。获得上海市科技进步一等奖2项，军队医疗成果二等奖1项，军队医疗成果三等奖1项，省部级成果奖4项。近5年作为第一申请人获科技部重大项目、国家自然科学基金面上项目及省部级重点项目等4项，作为主要研究人员参与国家及省部级基金项目4项。在SCI收录期刊及中文核心期刊上发表论文40余篇。副主编及参编著作10部。

## 肺结节生长预测的研究现状及展望

赵宝连，萧毅

海军军医大学长征医院放射诊断科，上海 200003

**[摘要]** 早发现、早诊断是降低肺癌患者死亡率的有效途径。肺癌计算机体层成像（computed tomography, CT）筛查中发现的大量肺结节分类复杂、性质多样，指南意见分歧大，临床处理争议多，诊断治疗过度或不足非常常见。其主要原因是对结节的生长趋势预测不准确，不能根据结节的具体情况进行个性化精准处理。肺结节的生长预测对于筛查阳性者的管理和个性化精准诊疗方案的制订起着重要作用。因此，本文拟对近5年肺结节生长预测的相关研究作一述评。

**[关键词]** 肺结节；肺癌；生长；预测；计算机体层成像

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.04.001

中图分类号：R734.2；R445.3 文献标志码：A 文章编号：2096-6210(2022)04-0345-05

**Progress in the prediction of lung nodule growth** ZHAO Baolian, XIAO Yi (Department of Radiology, Changzheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200003, China)

Correspondence to: XIAO Yi E-mail: xiaoyi@188.com

**[Abstract]** Early detection and diagnosis is an effective way to reduce lung cancer mortality. A large number of pulmonary nodules were detected in chest computed tomography (CT) screening. However, excessive or insufficient diagnosis and treatment are extremely common in these nodules because of their complex classification and diverse properties, as well as the controversies between different guidelines. Incapability of predicting their growth patterns is the core reason, which makes it difficult to personalize clinical management. The growth prediction of pulmonary nodules plays an important role in the management of screen-positive individuals and the development of personalized and precise treatment. Therefore, this article reviewed the studies related to the growth prediction of pulmonary nodules in the last five years.

**[Key words]** Pulmonary nodule; Lung cancer; Growth; Prediction; Computed tomography

自2005年以来肺癌一直是中国癌症相关性死亡的首要原因，5年生存率仅为19.7%<sup>[1]</sup>。实施肺癌筛查计划是减少肺癌相关死亡和提高生

存率的主要步骤之一，使用胸部X线片（无论是否进行痰细胞学检查）的筛查并未显著改善肺癌患者的预后，而使用低剂量计算机体层成像

**基金项目：**国家自然科学基金（81871405）；科技部国家重点研发计划（2018YFC0116404）；海军军医大学长征医院院级军事医学科研专项（2019CZJS106）

通信作者：萧毅 E-mail: xiaoyi@188.com

(computed tomography, CT)的筛查对于有风险的个体则可以显著降低肺癌的死亡率<sup>[2]</sup>。随着胸部CT筛查的广泛开展,肺结节的检出率大大增加<sup>[3]</sup>。上海一项14 506人参与的胸部低剂量CT肺癌筛查项目<sup>[4]</sup>中,肺结节的检出率为29.89%,筛查发现的肺结节中3.48%是肺癌。肺癌筛查为肺癌患者提供早诊早治机会的同时也对肺结节的管理提出了更高的要求。不同组织类型而大小相似的肺癌生长速度不同,而与肺癌相关的肺结节的一个重要特征就是其生长速度,生长速度反映肿瘤的恶性潜能<sup>[5]</sup>,另外,表现为生长缓慢的肺结节的肺癌并不会显著影响患者的生存率<sup>[6]</sup>。因此,深度挖掘肺结节影像学信息,准确预判筛查和偶然检测到的肺结节的生长变化,从而进行精准分层是临床迫切而重大的需求。本文对近5年肺结节生长定义、生长影响因素、生长评估中的图像配准、生长速率评估及肺结节生长预测的相关研究作一述评,旨在为将来建立和完善更具实用价值的肺结节生长预测模型提供参考。

### 1 肺结节生长的定义及存在的问题

肺结节生长定义为在多时间点CT检查图像上肺结节直径或体积的增加<sup>[7-8]</sup>。Fleischner协会2017指南规定两次CT检查图像上结节直径增加2 mm定义为结节的真正生长<sup>[9]</sup>,肺部影像报告和数据库系统(Lung Imaging Reporting and Data System, Lung-RADS) 1.1版将肺结节生长定义为两次CT检查图像上结节直径增加大于1.5 mm或者体积增加大于2 mm<sup>3</sup><sup>[10]</sup>,英国胸科协会(British Thoracic Society, BTS)肺结节管理指南和荷兰-比利时肺癌筛查试验(Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek, NELSON)结节管理方案规定两次CT检查图像上结节体积增加25%定义为结节增长<sup>[11-12]</sup>。

以上的肺结节指南及管理策略均为通过测量肺结节的直径或体积来评价肺结节大小和变化。但准确评估结节的大小和变化目前仍存在挑战。有研究<sup>[13]</sup>表明,医师对3~18 mm结节的测量组内和组间差异明显,依靠医师手工测量2 cm以下结节判断其有无生长存在较大偏差。肺结节体

积测量也缺乏技术标准化,且在Lung-RADS和NELSON指南中用体积评估的结节生长定义也有所不同;另外,目前对于部分实性结节中实性成分的扫描间变性研究较少,这对于一些体积不变而质量变化的实性结节的生长定义有重要意义<sup>[14]</sup>。无论是直径测量还是体积测量,都要求图像具有一致性,软件和软件版本也需要具有一致性<sup>[15]</sup>。如果使用体积测量来确定结节有无生长,非常重要是在所有时间点使用相同的CT扫描设备、相同的图像采集协议和测量软件,以避免测量变异性<sup>[9, 16]</sup>。临床实际工作中,不同时间点的测量存在很大偏差,不一致性是常态。

### 2 影响肺结节生长的因素

影响肺结节生长的因素有很多,包括结节定量特征、结节成分、形态、结节周围结构信息及临床病史等。多项研究<sup>[17-20]</sup>通过长期随访肺结节生长情况发现,与非生长组结节相比,生长组结节初始直径、体积和质量更大,尤其是大于1 cm的结节,结节直径越大,累积增长率越高。对于结节内的成分是否为结节生长的影响因素尚存在争议, Lee等<sup>[21]</sup>及Xia等<sup>[18]</sup>的研究认为,亚实性结节中新的实性成分及实性成分的大小均与结节生长相关,且实性成分的大小与肿瘤的侵袭性也相关,而Yoon等<sup>[17]</sup>的研究认为,亚实性结节中实性成分的出现并不是结节生长的危险因素, Sato等<sup>[19]</sup>认为,在单变量分析中部分实性结节中的实性成分是结节生长的一个重要影响因素,而在多变量分析中并非如此。肺结节形态也可能是其生长的危险因素之一。有学者<sup>[18]</sup>对238例患者的多发磨玻璃结节生长影响因素进行了研究,随访期中位数为28.2个月,认为肺结节的圆度可能是肿瘤细胞的不同分化和生长速度造成的,该研究表明圆度高的结节比圆度低的结节生长的可能性更高,另外,结节边缘的分叶征及毛刺征也是预测结节生长的危险因素;同时,该研究也发现结节周围结构信息也是结节生长的影响因素之一,在该研究中生长组和非生长组之间结节周围的胸膜牵拉及血管束征差异均有统计学意义,发生生长的结节周围更容易出现胸膜牵拉及血管聚集。此外,多个临床特征也是影响肺

结节生长的因素,包括年龄、性别、既往肿瘤病史、吸烟史等<sup>[17-18, 22-23]</sup>。因此,想要精准预测结节生长,不仅要关注结节本身的特征,还需要充分挖掘结节周围结构信息及临床信息。

### 3 肺结节生长评估中的图像配准

多时间点的胸部CT图像可能会由于扫描采集技术、患者定位和肺部充气程度的差异而无法完全匹配,这会影响对肺结节定量参数随时间变化的判断。因此,图像配准成为在多时间点CT检查中评估肺结节大小变化的必要前提。目前临床上对于同一肺结节多时间点CT检查的配准主要是由放射科医师手动定位、匹配和比较,但医师对结节的测量组内和组间差异较大<sup>[24]</sup>。有研究<sup>[25]</sup>表明,带有时间减影的光流法有助于改善多时间点CT图像上错位肺体积的对齐,且有助于多时间点检查的肺结节的生长评估,与人工手动配准[平均用时(1.56±0.50)min]相比,带有时间减影的光流法[(1.15±0.50)min]可以显著缩短评估时间,且二者一致性适中,结节尺寸越大,二者一致性越好。另有研究<sup>[26]</sup>采用人工智能自动配准多时间点CT扫描中的同一肺结节,通过一种基于3D孪生神经网络的新方法,该网络被集成到一个两级自动管道中,以检测、匹配和预测多时间点CT扫描的肺结节生长,结节匹配的准确度为88.8%。因此,与人工配准相比,在肺结节生长预测中使用光流法或人工智能方法配准多时间点肺结节图像有望提高肺结节生长预测模型的可靠性及可重复性,且可以缩短评估时间。

## 4 肺结节生长预测模型

### 4.1 传统肺结节生长预测模型

基于放射学特征的传统肺结节生长预测模型在独立队列研究方面显示了较高的价值,这些模型大多建立在最初的CT平扫或者低剂量CT扫描上,常用的传统肺结节生长预测模型为数学模型,包括线性模型、二次模型、幂律模型和指数增长模型。其中指数增长模型是基于细胞以恒定速率分裂而建立的,由于癌细胞数量的增加可能会转化为体积的增加,因此在肺结节生长评估中,指数模型受到多项研究<sup>[20, 27]</sup>的推崇。

De Margerie-Mellon等<sup>[27]</sup>采用人工配准图像对亚实性肺腺癌结节的生长速率进行了评估,该研究对结节增长的评估基于结节的体积和部分实性结节内实性成分的体积,该研究表明,相较于线性、二次或幂律模型,指数增长模型更能通过肺腺癌体积倍增时间来评估结节的生长情况,但是该研究并未纳入病理学检查证实为良性的亚实性结节,样本量仅74例,因此该研究的生长模型并不能推广到所有的亚实性结节中。同样,Qi等<sup>[20]</sup>采用人工配准图像对持续存在的110个纯磨玻璃结节的生长情况进行了回顾性研究,该研究表明在随访中的前35个月结节体积持续增长,增长率恒定,因此该研究推测纯磨玻璃结节的生长模式符合指数增长模型,但该研究没有排除增强CT图,这对于结节质量及密度的测量可能会有影响,并且该研究中71.8%的纯磨玻璃结节没有病理学检查结果。未来可以对不同浸润深度、不同病理学类型的肺结节的体积倍增时间差异进行深入研究。上述模型存在基于特定患者群体或样本量小的问题,模型的性能应用于类似人群时最佳,而在不同人群中,模型的诊断性能可能并不准确。

### 4.2 基于放射组学的肺结节生长预测模型

放射组学是描述和量化肺结节的一种方法,其将医学图像转化为高维量化特征,可提供有关结节大小、形状和时空肿瘤异质性的信息<sup>[28]</sup>。近年来有多个研究将放射组学方法用于不同肺结节的生长预测。Xue等<sup>[29]</sup>开发了一种将放射组学特征与临床参数相结合的列线图来预测超高分辨率CT上不确定的肺小结节(4~12 mm)的2年生长情况,该研究利用人工配准图像纳入了205个肺结节(21个良性,194个恶性),结节直径范围为4~12 mm,采用最小绝对收缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)方法来选择有意义的放射组学特征,结节的生长定义为结节的最大直径增加2 mm或结节CT值增加30%,该模型在训练集和验证集中的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.911和0.843,可以个性化地预测CT上不确定的肺小结节的2年生长情况。但该研

究对于结节大小的测量依旧是人工测量直径和密度, 无法避免因扫描层面和感兴趣区选择导致的测量误差, 且该研究开发的模型并未进行外部验证, 其临床应用的重复性还有待考察。Tan等<sup>[30]</sup>也建立了一种基于放射组学的预测早期肺腺癌生长的模型, 该研究纳入了402例肺腺癌患者, 共407个结节, 随访时间中位数为397 d, 基于人工配准图像利用单变量及多变量分析选择有意义的放射组学特征, 采用决策树算法建立模型, 与Qiu等<sup>[31]</sup>及Xue等<sup>[29]</sup>的研究不同的是, 该研究对结节生长的评估是基于结节的体积变化, 但结节体积的测量仍然是人工勾画, 模型同样也缺乏外部验证。基于传统影像组学分析适合小样本量的建模, 如果在样本量足够大的情况下, 应优先构建基于深度学习技术的分析模型。

#### 4.3 基于深度学习的肺结节生长预测模型

在计算机视觉和机器学习领域, 时空信息建模和未来预测问题近年来吸引了大量关注, 有多个学者尝试将其用于肿瘤生长建模。Zhang等<sup>[32]</sup>利用新型卷积神经网络结构训练肺癌入侵和扩展预测模型, 结合细胞入侵和质量效应过程来预测肿瘤的生长, 预测肿瘤在下一个时间点的可能关联区域; 该研究利用光流法配准10例患者的多时间点CT和正电子发射断层成像图像, 并进行建模, 该模型在预测速度和准确度上都超过了基于数学模型的方法, 是深度学习应用于肿瘤生长预测模型的探索性研究。Rafael-Palou等<sup>[26]</sup>开发了一种3D孪生神经网络模型用于自动配准多时间点CT图像并预测肺结节的生长, 该模型预测结节生长的灵敏度为92%, 准确度为88.4%, 但是模型构建及测试集的样本数量较少, 对于结节生长的评估仍然是基于结节的轴向直径。人工智能在肺结节生长预测应用中有无限潜能, 已有研究<sup>[32-33]</sup>表明, 肿瘤侵犯-扩展卷积神经网络模型和时空域-卷积长短期记忆模型在预测肿瘤生长中的性能优于传统数学模型。然而, 目前人工智能在肺结节的检出、分割方面的应用研究<sup>[34-36]</sup>较多, 在肺结节的生长预测方面的应用研究较少, 已有研究的训练集及验证集样本量均不足, 目前基于深度学习技术的肺结节生长预测模型性能尚

不能满足临床要求, 同时, 由于缺少多中心的数据, 现有模型尚未进行泛化性能的验证和测试。未来仍需要样本量更大的前瞻性研究进行探索。

综上, 肺结节生长预测对于肺结节管理及风险分层有重要作用。但目前国内外对于肺结节生长的研究多受训练数据采集技术、数据量以及数据标注质量的多重影响, 且图像配准多采用人工配准的方式, 模型稳定性和准确度不高。另外大多研究没有基于高分辨率CT图像建模, 损失了肺结节高分辨影像下的部分内部特征信息, 对结节周围结构的信息也未进行充分挖掘。其次, 较多研究没有整合多时间点影像学信息、病理学信息、临床信息等多源异构数据进行关联建模。上述问题均限制了模型在临床中的实用价值, 未来对于肺结节生长预测的研究依然存在着许多挑战。

#### [参 考 文 献]

- [1] OUDKERK M, LIU S Y, HEUVELMANS M A, et al. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction—evidence, pitfalls and future perspectives [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3): 135–151.
- [2] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, et al. Lung cancer [J]. *Lancet*, 2021, 398(10299): 535–554.
- [3] KASUGA I, MAEZAWA H, GAMO S, et al. Evaluation of chest radiography and low-dose computed tomography as valuable screening tools for thoracic diseases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(29): e29261.
- [4] 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.
- [5] HONG J H, PARK S, KIM H, et al. Volume and mass doubling time of lung adenocarcinoma according to WHO histologic classification [J]. *Korean J Radiol*, 2021, 22(3): 464–475.
- [6] ZHANG R, TIAN P W, QIU Z X, et al. The growth feature and its diagnostic value for benign and malignant pulmonary nodules met in routine clinical practice [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5): 2019–2030.
- [7] HOREWEG N, SCHOLTEN E T, DE JONG P A, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1342–1350.
- [8] DEVARAJ A, VAN GINNEKEN B, NAIR A, et al. Use of volumetry for lung nodule management: theory and practice [J]. *Radiology*, 2017, 284(3): 630–644.
- [9] BANKIER A A, MACMAHON H, GOO J M, et al.

- Recommendations for measuring pulmonary nodules at CT: a statement from the Fleischner Society [J]. *Radiology*, 2017, 285(2): 584–600.
- [ 10 ] CHELALA L, HOSSAIN R, KAZEROONI E A, et al. Lung-RADS version 1.1: challenges and a look ahead, from the AJR special series on radiology reporting and data systems [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 216(6): 1411–1422.
- [ 11 ] CALLISTER M E, BALDWIN D R, AKRAM A R, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules [J]. *Thorax*, 2015, 70(Suppl 2): II 1–II 54.
- [ 12 ] HOREWEG N, VAN DER AALST C M, Vliegenthart R, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial [J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(6): 1659–1667.
- [ 13 ] REVEL M P, BISSERY A, BIENVENU M, et al. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? [J]. *Radiology*, 2004, 231(2): 453–458.
- [ 14 ] 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.
- [ 15 ] SAITO H, MINAMIYA Y, KAWAI H, et al. Usefulness of circumference difference for estimating the likelihood of malignancy in small solitary pulmonary nodules on CT [J]. *Lung Cancer*, 2007, 58(3): 348–354.
- [ 16 ] HENSCHKE C I, YANKELEVITZ D F, YIP R, et al. Tumor volume measurement error using computed tomography imaging in a phase II clinical trial in lung cancer [J]. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2016, 3(3): 035505.
- [ 17 ] YOON H Y, BAE, KIM Y, et al. Risk factors associated with an increase in the size of ground-glass lung nodules on chest computed tomography [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(7): 1544–1551.
- [ 18 ] XIA T Y, CAI M T, ZHUANG Y D, et al. Risk factors for the growth of residual nodule in surgical patients with adenocarcinoma presenting as multifocal ground-glass nodules [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 133: 109332.
- [ 19 ] SATO Y, FUJIMOTO D, MORIMOTO T, et al. Natural history and clinical characteristics of multiple pulmonary nodules with ground glass opacity [J]. *Respirology*, 2017, 22(8): 1615–1621.
- [ 20 ] QI L L, WU B T, TANG W, et al. Long-term follow-up of persistent pulmonary pure ground-glass nodules with deep learning-assisted nodule segmentation [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(2): 744–755.
- [ 21 ] LEE H W, JIN K N, LEE J K, et al. Long-term follow-up of ground-glass nodules after 5 years of stability [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8): 1370–1377.
- [ 22 ] KOBAYASHI Y, AMBROGIO C, MITSUDOMI T. Ground-glass nodules of the lung in never-smokers and smokers: clinical and genetic insights [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(4): 487–497.
- [ 23 ] LEE K, KIM H R, PARK S I, et al. Natural progression of ground-glass nodules after curative resection for non-small cell lung cancer [J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(43): e266.
- [ 24 ] BOGOT N R, KAZEROONI E A, KELLY A M, et al. Interobserver and intraobserver variability in the assessment of pulmonary nodule size on CT using film and computer display methods [J]. *Acad Radiol*, 2005, 12(8): 948–956.
- [ 25 ] GALPERIN-AIZENBERG M, KATZ S, SHANKLA V, et al. Preliminary assessment of an optical flow method (OFM) for nonrigid registration and temporal subtraction (TS) of serial CT examinations to facilitate evaluation of interval change in metastatic lung nodules [J]. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2021, 50(3): 344–350.
- [ 26 ] RAFAEL-PALOU X, AUBANELLA A, BONAVIDA I, et al. re-Identification and growth detection of pulmonary nodules without image registration using 3D Siamese neural networks [J]. *Med Image Anal*, 2021, 67: 101823.
- [ 27 ] DE MARGERIE-MELLON C, NGO L H, GILL R R, et al. The growth rate of subsolid lung adenocarcinoma nodules at chest CT [J]. *Radiology*, 2020, 297(1): 189–198.
- [ 28 ] LAMBIN P, LEIJENAAR R T H, DEIST T M, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749–762.
- [ 29 ] XUE L M, LI Y, ZHANG Y, et al. A predictive nomogram for two-year growth of CT-indeterminate small pulmonary nodules [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(4): 2672–2682.
- [ 30 ] TAN M Y, MA W L, SUN Y L, et al. Prediction of the growth rate of early-stage lung adenocarcinoma by radiomics [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 658138.
- [ 31 ] QIU T C, RU X S, YIN K, et al. Two nomograms based on CT features to predict tumor invasiveness of pulmonary adenocarcinoma and growth in pure GGN: a retrospective analysis [J]. *Jpn J Radiol*, 2020, 38(8): 761–770.
- [ 32 ] ZHANG L, LU L, SUMMERS R M, et al. Convolutional invasion and expansion networks for tumor growth prediction [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2018, 37(2): 638–648.
- [ 33 ] ZHANG L, LU L, WANG X S, et al. Spatio-temporal convolutional LSTMs for tumor growth prediction by learning 4D longitudinal patient data [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2020, 39(4): 1114–1126.
- [ 34 ] QI L L, WANG J W, YANG L, et al. Natural history of pathologically confirmed pulmonary subsolid nodules with deep learning-assisted nodule segmentation [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(6): 3884–3897.
- [ 35 ] BLAZIS S P, DICKERSCHIED D B M, LINSSEN P V M, et al. Effect of CT reconstruction settings on the performance of a deep learning based lung nodule CAD system [J]. *Eur J Radiol*, 2021, 136: 109526.
- [ 36 ] ZHU H B, ZHAO H, SONG C H, et al. MR-forest: a deep decision framework for false positive reduction in pulmonary nodule detection [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2020, 24(6): 1652–1663.