

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

代平,何其舟,王思凯,刘姝兰,宋杨,王洪飞

【摘要】 目的:探讨 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。**方法:**回顾性分析 97 例经临床证实的肺部磨玻璃结节,依据病理类型分为 3 组,分别为浸润前病变组(32 例)、微浸润腺癌组(29 例)与浸润性腺癌组(36 例);采用肺结节分析软件进行定量分析,自动计算肺结节的最大横截面长径、面积、体积和密度(最大 CT 值、最小 CT 值、平均 CT 值),分析上述定量指标与 3 组病理类型间是否有统计学差异,并绘制风险指数的受试者工作曲线(ROC)。**结果:**最大横截面长径、面积、体积、最小 CT 值与 3 组病理类型差异无统计学意义($P>0.05$);平均 CT 值、最大 CT 值与 3 组病理类型差异有统计学差异($P<0.05$);3 组病理类型的最大 CT 值分别为(142.19 ± 133.12)、(180.72 ± 90.51)和(260.17 ± 134.62) HU;3 组病理类型的平均 CT 值分别为 $-642.50(-693.50, -593.50)$ 、 $-530.00(-567.00, -519.50)$ 、 $-324.50(-393.75, -190.25)$;平均 CT 值鉴别浸润前与浸润性病变组(微浸润+浸润性)的最佳临界值为 -557 HU,诊断浸润性病变的敏感度、特异度分别为 86.2%、93.7%;平均 CT 值鉴别微浸润与浸润性腺癌组的最佳临界值为 -484 HU,诊断浸润性腺癌的敏感度、特异度分别为 94.4%、96.6%。**结论:**定量分析指标中的平均 CT 值和最大 CT 值对磨玻璃结节的病理侵袭性有预测作用。

【关键词】 肺肿瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 定量评价; 病理学

【中图分类号】 R734.2; R814.4; R195; R05 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2019)10-1108-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.10.011

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Quantitative CT analysis of pulmonary ground-glass nodule predicts histological invasiveness DAI Ping, HE Qi-zhou, WANG Si-kai, et al. The Traditional Chinese Affiliated hospital of Southwest medical university, Luzhou 646000, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of CT quantitative analysis in predicting the pathological invasiveness of ground glass nodules (GGNs). **Methods:** We retrospectively evaluated 97 pulmonary GGNs, and pathologically classified them as pre-invasive lesions (32 cases), minimally invasive adenocarcinoma (29 cases) and invasive pulmonary adenocarcinoma (36 cases); The maximum cross-sectional length, area, volume and density (maximum CT value, minimum CT value, mean CT value) of lung nodules of the three groups were compared, and Receiver operating characteristic (ROC) curve was used for analyzing the risk index. **Results:** There was no significant difference in the maximum cross-sectional length, area, volume and minimum CT value between the three groups ($P>0.05$). There was significant difference in maximum CT value and mean CT value among the three groups ($P<0.05$). The maximum CT values of the three groups were (142.19 ± 133.12) HU, (180.72 ± 90.51) HU and (260.17 ± 134.62) HU respectively; the mean CT values of the three groups were $-642.50(-693.50, -593.50)$, $-530.00(-567.00, -519.50)$ and $-324.50(-393.75, -190.25)$ respectively; The cut off value of mean CT value to differentiate pre-invasive and invasive lesions (minimally invasive+invasive) was -557 HU, the sensitivity and specificity of the diagnosis of invasive lesions were 86.2% and 93.7% respectively. The cut off value of mean CT value to differentiate minimally invasive and invasive lesions was -484 HU, the sensitivity and specificity of the diagnosis of invasive lesions were 94.4% and 96.6% respectively. **Conclusion:** The mean CT value and the maxi-

mum CT value can predict the pathological invasiveness of ground glass nodules.

【Key words】 Lung neoplasms; Tomography, X-ray computed; Quantitative evaluation; Pathology

近年来,早期肺癌越来越受到大家的关注,其中很大一部分是磨玻璃结节(ground glass nodules, GGNs)。2011 年国际多学科推出的肺腺癌分类新标准^[1]包括不典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)、原位癌(adenocarcinoma in situ, AIS)、微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)及浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IAC),其中 AIS 和 MIA 是新引入的 2 个概念,文献报道两者手术切除 5 年生存率可达到或接近 100%^[2]。GGNs 传统的评估方法主要依靠形态学肉眼评估,主观性强。CT 定量测量可以客观量化结节的特征,特别是在随访过程中客观反映结节的变化,可重复性及敏感性均较高^[3]。本文主要利用计算机后处理软件对临床确诊的肺部恶性磨玻璃结节进行回顾性 CT 定量分析,预测 GGNs 的病理侵袭性,提高早期肺癌的诊断率。

材料与方法

1. 一般资料

搜集我院 2014—2017 年经手术和病理证实 CT 表现为磨玻璃结节的肺腺癌 97 例,纯磨玻璃结节(pure ground-glass nodule, pGGN)47 例,混合磨玻璃结节(mixed ground-glass nodule, mGGN)50 例;男 52 例,女 45 例,年龄 35~87 岁,平均(43±12.66)岁。根据 2011 年国际多学科推出的肺腺癌分类新标准^[2],本研究分为 3 组,浸润前病变组(包括不典型腺瘤样增生和原位癌)32 例、微浸润性腺癌组 29 例和浸润性腺癌组 36 例。入组标准:①直径≤3 cm 孤立性肺磨玻璃结节;②CT 图像包含 1 mm 及以下层厚薄层图像;③经病理证实为肺腺癌,术前未行放化疗及穿刺活检。排除影像学表现为囊腔样的 GGNs。

2. 检查方法

采用 Siemens Sensation 16 排螺旋 CT 机行胸部扫描 40 例,采用 Siemens Somation Definition 双源 CT 机行胸部 CT 扫描 57 例。均常规仰卧位呼气末屏

气扫描,扫描范围自胸腔入口至肺底部,层厚及层间隔均为 5 mm,肺窗及纵膈窗均进行 1.0 mm 薄层重建。16 排 CT 参数:管电压 130 kV,管电流 100 mA,螺距 1.2;双源 CT 参数:管电压 120 kV,管电流采用自适应调控技术,螺距 0.9。观察图像条件:肺窗的窗宽 1200 HU,窗位-600 HU;纵膈窗的窗宽 350 HU,窗位 40 HU,必要时采取合适的调窗技术。

3. CT 定量测量方法

由 2 名高年资医师对所有肺结节进行后处理分析,双方达成一致意见。将所有薄层图像传到联影 CT 后处理工作站,使用肺结节分析软件,软件可以对肺部进行自动分割和可疑结节位置自动检测,所有结节在横断面肺窗上逐层手动修正勾画并确认 GGNs 的轮廓,勾画时尽量避开血管、支气管、钙化等,系统自动统计结节的定量参数分析:最大横截面长径、体积、面积、最大 CT 值、最小 CT 值、平均 CT 值。

4. 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 20.0 软件分析,计量指标符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 ANOVA 单因素方差分析,当计量资料不符合正态分布,应用 M(P25, P75)进行表示,采用非参数检验,绘制风险指数的受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC),计算曲线下面积并求得临界值;所有结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 大小定量指标与病理类型分析

肺结节的最大横截面长径、面积、体积与 3 组病理类型的差异无统计学意义(表 1)。

2. CT 值定量与病理类型分析

CT 值定量指标与不同病理类型的关系(表 2),经统计学分析,97 例肺腺癌的最大 CT 值、平均 CT 值在浸润前、微浸润及浸润性 3 组病理类型差异有统计学差异($P < 0.05$),平均 CT 值与 3 组病理类型比较具有明显统计学差异。进一步比较平均 CT 值在浸润前与

表 1 不同病理类型磨玻璃结节的大小定量分析

观察指标	浸润前 (n=32)	MIA (n=29)	IAC (n=36)	F/H 值	P 值
最大横截面长径(cm)	1.87±0.65	1.84±0.58	2.07±0.56	1.459	0.238
体积(mm ³)	3871.00(2081.25,8721.50)	2740.00(969.50,8431.00)	3726.00(1984.25,7182.00)	0.764	0.682
面积(mm ²)	287.50(212.50,565.00)	211.00(90.50,521.00)	319.00(191.75,467.50)	1.459	0.482

注: MIA,微浸润腺癌;IAC,浸润性腺癌。

表 2 不同病理类型磨玻璃结节的 CT 值定量分析

观察指标	浸润前 (n=32)	MIA (n=29)	IAC (n=36)	F/H 值	P 值
最大 CT 值(HU)	142.19±133.12	180.72±90.51	260.17±134.62	8.230	0.001
最小 CT 值(HU)	-981.00(-1023.00,-903.50)	-989.00(-1020.00,-904.00)	-1005.00(-1023.75,-956.00)	3.840	0.147
平均 CT 值(HU)	-642.50(-693.50,-593.50)	-530.00(-567.00,-519.50)	-324.50(-393.75,-190.25)	72.171	0.000

注：MIA,微浸润腺癌;IAC,浸润性腺癌;CT,计算机断层扫描;HU Hounsfield 单位。

浸润性病变(微浸润+浸润性)两组间差异有统计学意义($P<0.05$),绘制 ROC 曲线,平均 CT 值鉴别浸润前与浸润性病变(微浸润+浸润性)的最佳临界值为-557 HU,诊断浸润性病变的敏感度、特异度分别为 86.2%、93.7%,曲线下面积为 0.945,95%的置信区间为 0.901~0.989, $P=0.000$ (图 1)。平均 CT 值在微浸润性腺癌(MIA)与浸润性腺癌(IAC)两组间差异有统计学意义($P<0.05$),其最佳临界值为-484 HU,诊断浸润性腺癌的敏感度、特异度分别为 94.4%、96.6%,曲线下面积为 0.955,95%的置信区间为 0.000~1.000, $P=0.000$ (图 2)。磨玻璃结节的最小 CT 值与 3 组病理类型差异无统计学意义($P>0.05$)。不同病理分级的典型病例如图 3~5。

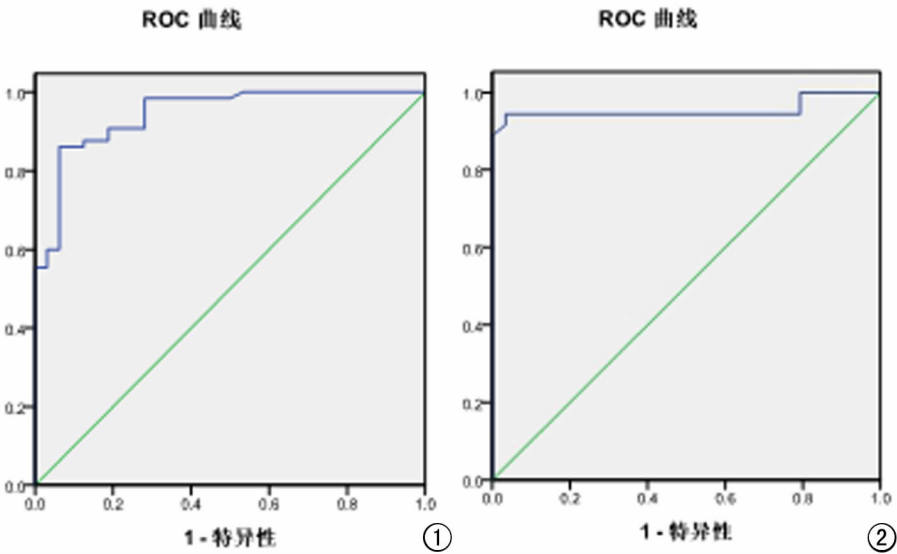


图 1 平均 CT 值鉴别浸润前病变与浸润性病变(MIA+IAC)的 ROC 曲线。图 2 平均 CT 值鉴别微浸润性腺癌(MIA)与浸润性腺癌(IAC)的 ROC 曲线。

讨论

磨玻璃结节的影像表现无特异性,可见于良性病变(出血、炎症、局限性纤维化等)、也可以是浸润前病

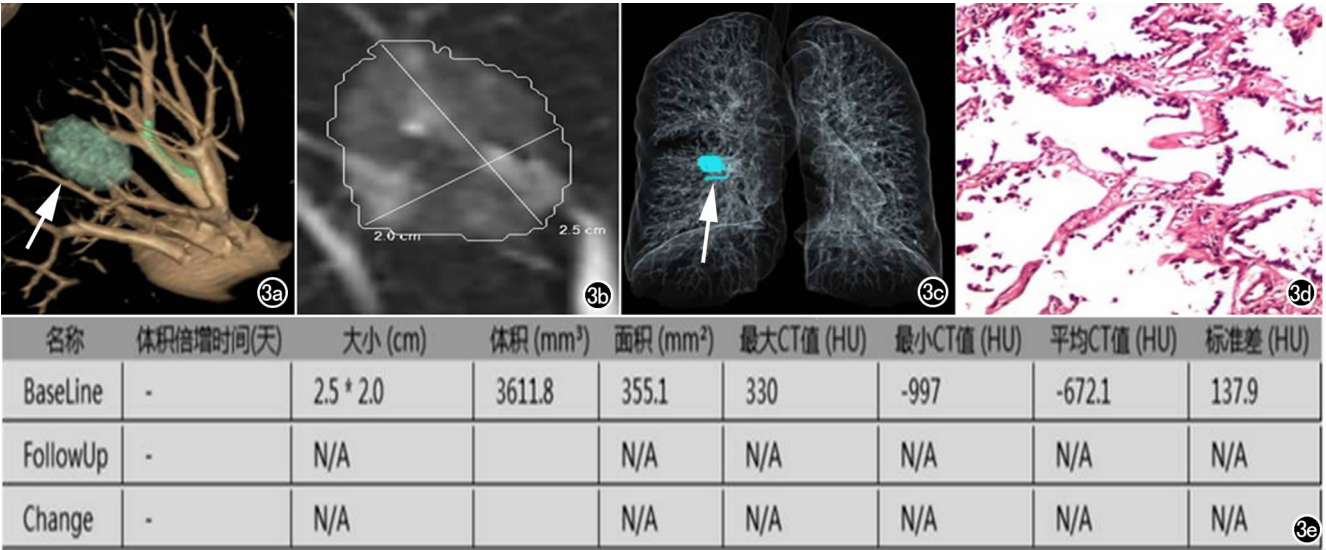


图 3 男,57 岁。a) VR 图像显示右肺中叶结节(箭);b) CT 最大横断面显示结节大小;c) 3D 图像显示肺结节位置(箭);d) 病理证实为原位腺癌,肿瘤沿肺泡壁伏壁生长,未见间质、血管及肺泡腔肿瘤侵犯(HE×100);e) 肺结节分析软件得出病灶大小为 2.5 cm×2.0 cm,体积 3611.8 mm³,面积 355.1 mm²,最大 CT 值 330 HU,最小 CT 值-997 HU,平均 CT 值-672.1 HU。

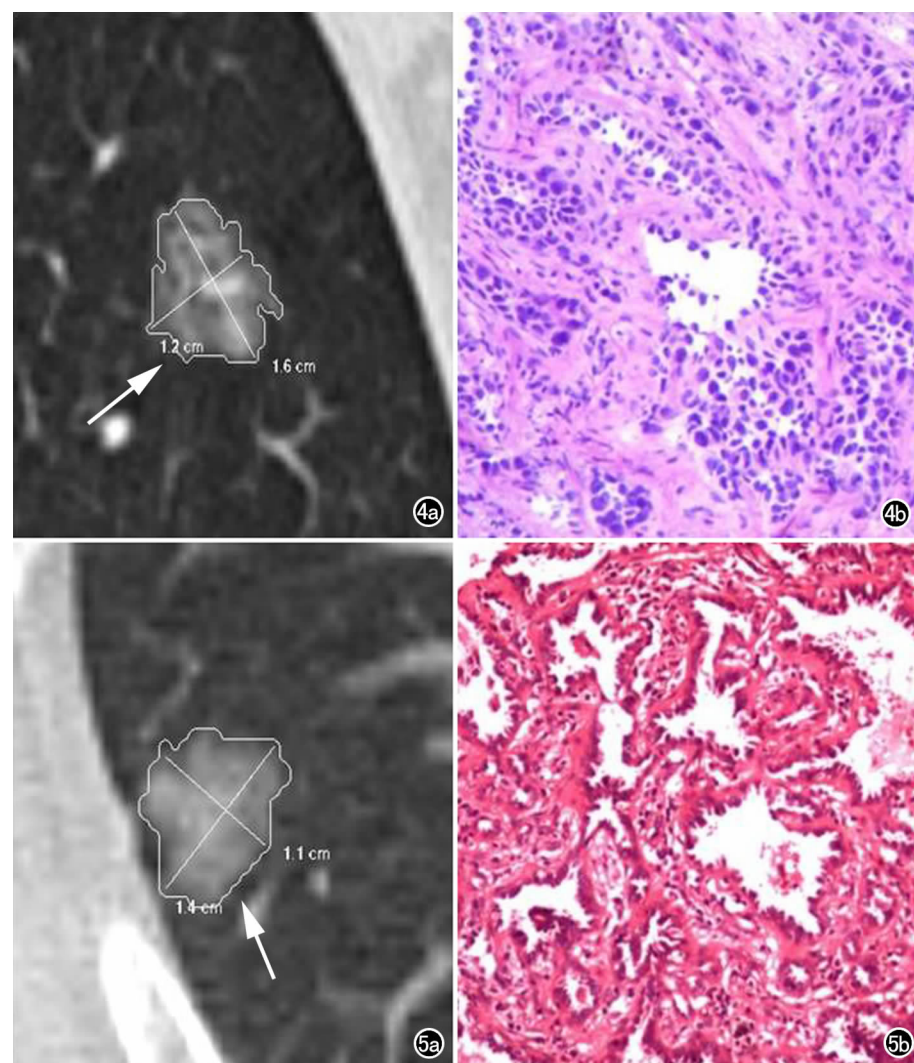


图4 女,72岁。a)右肺中叶结节,肺结节分析软件得出病灶大小为1.6 cm×1.2 cm(箭),体积1254.7 mm³,面积146.7 mm²,最大CT值231 HU,最小CT值-699 HU,平均CT值-500.2 HU; b)病理证实为微小浸润腺癌,肿瘤沿肺泡壁伏壁生长,浸润灶范围<5 mm(HE×100)。

图5 男,45岁。a)右肺上叶结节,肺结节分析软件得出病灶大小为1.4 cm×1.1 cm(箭),体积1119.4 mm³,面积110.4 mm²,最大CT值121 HU,最小CT值-865 HU,平均CT值-411.6 HU; b)病理证实为浸润性腺癌,肿瘤沿肺泡壁及肺泡间隔生长,部分肿瘤脱离肺泡腔,肺泡腔含气量减少(HE×100)。

变(AAH、AIS)和浸润性病变(MIA 和 IAC)^[4]。肿瘤性磨玻璃结节从 AAH、AIS、MIA 到 IAC 是一个过程,反映了肿瘤生长、演变及转化的特点^[5],不同的病理类型手术方式和预后是不一样的。对于 AAH 手术并不是合适的选择,可进行随访复查;对于 AIS 和 MIA 可以采取楔形切除,手术创伤小,术后无需进行放化疗;对于 IAC 常采用肺叶切除。因此,GGNs 的 CT 术前侵袭性评估非常重要^[6]。影像学单纯从形态学区分磨玻璃结节的病理分级比较困难,本研究采用肺结节的定量分析预测肺结节的病理侵袭性。

1. CT 定量分析指标

最大横截面长径:GGN 的最大横截面大小是最基本、最重要的特征之一。传统测量结节大小的方法是一维测量法,本研究的大小测量是由计算机三维测量自动计算得到的,具有客观性及可重复性。结节的良、恶性及组织类型与结节大小有一定相关性,一般情况下,结节越大恶性可能性越大,而结节越小、密度越均匀,良性可能性大^[7]。肺结节的最大横截面长径可以预测 pGGNs 的病理侵袭性^[8]。本组研究病变最大横截面长径与病理类型差异无统计学意义($P>0.05$),浸润前组、MIA 组和 IAC 组的肿瘤最大横截面长径分别为(1.87 ± 0.65)、(1.84 ± 0.58)和(2.07 ± 0.56) cm。可能原因是 GGNs 尽管很小、亦有恶性可能,很大的 GGN 反而不一定是恶性,尤其是大而均匀的 pGGN。本组研究结果与文献报道有差异,可能原因与本组纳入的磨玻璃结节包括 pGGN 和 mGGN 有关。结节的大小与良恶性不一定有相关性,但是结节的大小在随访过程中的变化对定性诊断有重要价值^[9]。

面积:本组最大横截面面积是计算机自动从所有横截面面积从选取的,由于肺结节形态的不规则性,软件的测量方法更准确。Han 等报道^[10]最大横截面面积是肺结节病理侵袭性最显著预测因子。本组研究肺结节的最大横截面面

积与 3 组病理类型侵袭性差异无统计学意义($P>0.05$)。可能的原因是面积与肺结节的最大横截面大小相关,而本组研究中最大横截面长径与病理类型差异无统计学意义。

体积:单纯的大小测量无法准确判断结节的不均匀生长,假阴性率及假阳性率高^[11]。体积测量法能反映结节的三维空间的变化,在结节随访过程中体积测量有重要价值,其增长速度常用体积倍增时间(volume doubling time, VDT)来表示。VDT 是指结节体积增加一倍所需要的时间,结节的 VDT 随着浸润性

的增高而缩短。邹勤报道^[12]的体积测量法的组间变异低于直径测量法,浸润性腺癌组的体积明显大于微浸润腺癌组和原位癌组。本组研究体积与 3 组病理类型无统计学意义($P < 0.05$),可能的原因是结节的浸润性还与病变内部是否有肿瘤浸润有关。

CT 值测量:磨玻璃结节的密度测量可以反映肿瘤的病理侵袭性。传统的平均 CT 值测量采用一维测量法,只能反映结节某个层面的情况,不能代表整个结节的情况。本研究的三维 CT 值测量法是软件自动计算出结节的平均 CT 值、最大 CT 值和最小 CT 值,能够反映结节整体的 CT 值。CT 值改变可能的病理机制为肿瘤细胞沿着肺泡壁伏壁生长,肿瘤细胞填充肺泡腔,肺泡腔空气含量逐渐减少,在 CT 上表现为密度增高,CT 值也逐渐增高^[13]。文献报道^[14]磨玻璃结节内可出现实性成分,实性成分的多少与病变的病理等级有相关性。张丽^[15]报道 273 例临床 I 期浸润性肺腺癌,磨玻璃成分比例与组织学亚型级别呈负相关,实性成分与组织学亚型级别呈正相关。李琼等报道^[16]的三维平均 CT 值在浸润前病变组、MIA 组与 IAC 组之间具有明显统计学差异,平均 CT 值取最佳临界值 -486 HU,诊断浸润性病变的敏感度和特异度分别为 83.1%、77.3%。本组研究平均 CT 值和最大 CT 值在浸润前、MIA、IAC 3 组之间差异有统计学差异($P < 0.05$),随着肺结节的病理侵袭性增加,最大 CT 值和平均 CT 值也相应增高;平均 CT 值为 -557 HU,诊断浸润前和浸润性病变的敏感度和特异度分别为 86.2%、93.7%;平均 CT 值为 -484 HU,诊断微浸润性腺癌与浸润性腺癌的敏感度和特异度分别为 94.4%、96.6%;最小 CT 值与病变的病理类型差异无统计学意义;本组研究与文献报道一致。因此,平均 CT 值、最大 CT 值对 GGNs 浸润性的评估有重要作用,随着平均 CT 值、最大 CT 值的增高恶性的可能性越大;随访平均 CT 值的变化对评估磨玻璃结节是否增长有重要作用,即便是其体积没有发生变化^[17]。

2. 存在不足

本研究为回顾性研究,病例数较少,所选择的磨玻璃结节包括纯磨玻璃结节和混合磨玻璃结节,每一种磨玻璃结节的病例数较少,样本存在选择偏倚;第二测量方法存在误差,尽管是计算机自动计算,但人为勾画、修改病变的外沿,不能避开所有的血管、支气管等,这些都存在误差,影响结果的重复性。

综上,磨玻璃结节的大小和密度的定量分析可以客观反映肿瘤性磨玻璃结节的内部情况。平均 CT 值测量可以帮助鉴别浸润前病变、微浸润腺癌和浸润性

腺癌。因此 CT 定量分析对磨玻璃结节的术前侵袭性评估可以提供重要参考价值。

参考文献:

- [1] Travis WD, 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]. J Thorac Oncol, 2011, 6(2): 244-285.
- [2] CL Wilshire, BE Louie, MP Horton, et al. Comparison of outcomes for patients with lepidic pulmonary adenocarcinoma defined by 2 staging systems: A North American experience[J]. J Thoracic & Cardiovascular Surgery, 2016, 151(6): 1561-1568.
- [3] 涂文婷, 范丽, 顾亚峰, 等. 计算机辅助定量分析对磨玻璃密度型肺腺癌浸润性的诊断价值[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(3): 497-502.
- [4] 高丰, 葛毓俊, 滑炎卿. 肺磨玻璃结节的 CT 分类及鉴别诊断研究[J]. 国际医学放射学杂志, 2012, 35(1): 47-49, 58.
- [5] 杨智明, 陈亚男, 陈武飞, 等. 肺磨玻璃结节形态学衍变模式研究进展[J]. 放射学实践, 2017, 32(12): 1309-1312.
- [6] 姜格宁, 陈昶, 朱余明, 等. 上海市肺科医院磨玻璃结节早期肺腺癌的诊疗共识(第一版)[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(3): 147-159.
- [7] 陆青云, 陈武飞. 不同病理类型肺部磨玻璃结节的 HDCT 征象分析[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(6): 1084-1087.
- [8] Bak SH, Lee HY, Kim JH, et al. Quantitative CT scanning analysis of pure ground-glass opacity nodules predicts further CT scanning change[J]. Chest, 2016, 149(1): 180-191.
- [9] 任华, 李惠民, 虞峻崑, 等. 表现为反晕征的肺磨玻璃结节 CT 诊断[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2018, 24(2): 127-131.
- [10] Han L, Zhang P, Wang Y, et al. CT quantitative parameters to predict the invasiveness of lung pure ground-glass nodules (pGGNs)[J]. Clinical Radiology, 2018, 73(5): 504e1-504. e7
- [11] 顾亚峰, 李琼, 范丽, 等. 不同窗宽窗位下肺亚实性结节及其实性成分大小对病理等级的预测价值[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(7): 484-488.
- [12] 邹勤, 范丽, 李琼, 等. 肺磨玻璃密度结节 MDCT 定量与病理分型相关性的研究[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32(11): 1681-1684, 1695.
- [13] 赵娇, 李建华, 费佳, 等. 肺磨玻璃样结节: 有助于预判肺腺癌浸润性的 CT 征象[J]. 放射学实践, 2018, 33(4): 383-388.
- [14] 寇介丽, 冯刚, 蒋浩, 等. 肺结节 CT 性质、实体成分比例与病理学类型的相关性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(3): 92-94.
- [15] 张丽, 李蒙, 吴宁, 等. 临床 I 期浸润肺腺癌不同组织学亚型的三维 CT 值定量分析[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(4): 268-272.
- [16] 李琼, 范丽, 顾亚峰, 等. 三维平均 CT 值和 PET/CT 最大标准化摄取值预测磨玻璃密度结节型肺腺癌侵袭性的研究[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32(6): 867-870.
- [17] 顾亚峰, 李琼, 刘士远. 肺亚实性结节 CT 定量测量的研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(4): 317-320.

(收稿日期: 2018-11-20 修回日期: 2019-02-12)