

基于胸部 CT 影像组学的肺结节影像学性质判断

邢倩, 张晓东, 王霄英

【摘要】 目的:通过获取实性结节(SN)、部分实性结节(PSN)以及纯磨玻璃密度结节(pGGN)的胸部 CT 影像特征,分别建立模型 1(判断实性结节与亚实性结节的影像组学模型)和模型 2(判断部分实性结节与纯磨玻璃密度结节的影像组学模型)。**方法:**回顾性收集 2018 年 10 月—2018 年 12 月于本院行 CT 胸部平扫的病例资料 285 例,肺结节共 315 个,将所有肺结节按影像学性质分为实性结节组、部分实性结节组及 pGGN 组,三类结节的数目分别为 106 个、110 个、99 个。手动勾画 VOI,通过提取肺结节的全部特征,在特征降维与选择后,使用不平衡调整逻辑回归的方法分别建立影像组学模型 1[判断实性结节与亚实性结节(部分实性结节与 pGGN)的组学模型]、影像组学模型 2(在亚实性结节中判断部分实性结节与 pGGN 的组学模型),并分别在两个模型中通过获得 100 个自举验证测试样本的平均曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度作为该模型的效能。**结果:**模型 1 的 ROC 曲线的 AUC 为 96.1%,符合率为 90.1%,敏感度、特异度分别为 90.0%、90.2%。模型 2 的 ROC 曲线的 AUC 为 82.2%,符合率为 74.2%,敏感度及特异度分别为 73.2%、75.6%。**结论:**影像组学模型 1 对判断实性结节与亚实性结节有较好的性能,影像组学模型 2 对判断亚实性结节中部分实性结节与非实性结节也有一定的帮助。

【关键词】 肺结节; 影像组学; 诊断

【中图分类号】 R814.42; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)03-0340-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.03.017

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The predictive value of CT-based radiomics in differentiating the imaging appearance of pulmonary nodules XING Qian, ZHANG Xiao-dong, WANG Xiao-ying. Department of Radiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

【Abstract】 Objective: To establish radiomics models in differentiating the imaging appearance of pulmonary nodules on chest CT by obtaining the imaging features of solid nodules, part-solid nodules and pure ground glass nodules, including the model 1 for differentiating solid nodules from semisolid nodules, and model 2 for differentiating part-solid nodules from pure ground glass nodules. **Methods:** From October 2018 to December 2018, 315 pulmonary nodules in 285 patients detected by chest plain CT were collected retrospectively. The nodules were divided into 106 solid nodules, 110 part-solid nodules and 99 pure ground-glass nodules according to the imaging appearance. All features were extracted in the manually segmented pulmonary nodules from chest CT images. After feature reduction and selection, the imbalanced adjusted logistic regression (IALR) was used to establish the predictive model 1 for differentiating solid nodules from semisolid nodules and model 2 for differentiating part-solid nodules from pure ground glass nodules. Prediction performance of the two models was estimated by using the average AUC, sensitivity and specificity in 100 bootstrapping testing samples respectively. **Results:** The area under curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve, sensitivity, specificity and accuracy in model 1 were 96.1%, 90.0%, 90.2% and 90.1% respectively. The radiomics model 2 in differentiating part-solid nodules from pure ground glass nodules reaches the highest efficiency when using the 14 features. The AUC, sensitivity, specificity and accuracy in mode 2 were 82.2%, 73.2%, 75.6% and 74.2%, respectively. **Conclusion:** The radiomics model 1 has a good performance in differentiating solid nodules from semisolid nodules, and the model 2 also has a certain ability

作者单位: 100034 北京, 北京大学第一医院医学影像科

作者简介: 邢倩(1992—), 女, 北京人, 博士研究生, 住院医师, 主要从事影像组学研究。

通讯作者: 王霄英, E-mail: cjr.wangxiaoying@vip.163.com

in differentiating part-solid nodules from pure ground glass nodules.

【Key words】 Pulmonary nodules; Radiomics; Diagnosis

随着肺癌 CT 筛查的广泛普及,不确定肺结节的数量不断增加,这为肺结节的诊断和管理带来了相当大的挑战。对胸部 CT 检查中发现的肺结节,进行标准、合理的分类,对结节的处理方案有极重要的意义。有研究表明,肺结节的影像学性质比结节大小对预后有更重要的意义。

本研究以读片者的判断作为金标准,对肺结节的影像学性质进行分类——实性结节(solid nodule, SN)、部分实性结节(part-solid nodule, PSN)及纯磨玻璃密度结节(pure ground glass nodule, pGGN),这一分类通过两个分类模型完成,先进行实性结节与亚实性结节的分类,再将亚实性结节进一步分为部分实性结节与磨玻璃密度结节。均通过对兴趣区的勾画,使用影像组学的方法,建立判断结节性质的组学模型,并分别得到两个组学模型的平均受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感度、特异度及符合率。本研究旨在将建立的组学模型与肺结节 CAD 辅助诊断软件联合应用于临床工作中,将组学模型结果输入结构式报告,从而实现自动发现结节并对肺结节进行 Lung-RADS 分类的目的。

材料与方法

1. 病例资料

回顾性收集 2018 年 10 月—12 月于本院行 CT 胸部平扫检查的患者。纳入标准为:①影像检查的图像质量满足诊断;②图像中含有一个或一个以上的肺结节(SN、PSN 或 pGGN)。

2. 结节的分类原则

将所有纳入分析的结节分为 SN、PSN 及 pGGN。每类结节中,依据结节大小分为大结节组($1.0\text{ cm} < \text{直径} < 3.0\text{ cm}$)及小结节组($0.4\text{ cm} \leq \text{直径} \leq 1.0\text{ cm}$)^[1],保证每类结节中大结节与小结节的数目相近,在笔者类似的关于肺结节影像组学的研究中,发现目标病灶的像素值对影像组学分类的准确性存在影响,因而对肺结节的大小进行分类可以平均掉这种差异,确保该模型对任何体积的结节均适用。

结节的影像学性质由 2 名胸部 CT 诊断经验分别为 3 年(读片者 A)及 20 年(读片者 B)的影像科医师共同阅片决定,当两人意见不一致时,商议决定结节性质。

结节性质的评估标准,结合文献的 6 类分类方法^[2]在肺窗观察,窗位 -600 HU,窗宽 2000 HU^[3],评

估结节的最大层面、实性成分及磨玻璃密度成分是否存在及其范围、以及结节的均匀性(图 1)。其中 1 类、2 类结节密度均匀,不含实性成分,2 类较 1 类密度略高;3 类及 4 类结节密度不均匀,实性成分均 $< 50\%$,3 类由实性成分及周围磨玻璃密度晕组成,4 类由磨玻璃密度及含有充气支气管影的实性部分组成;5 类及 6 类主要由实性成分构成,5 类的实性成分周围伴少许磨玻璃密度成分,而 6 类仅由实性成分构成。将 1~2 类归为 pGGN,3~5 类归为 PSN,6 类为 SN。

3. 图像分割

在 CT 胸部平扫的薄层横轴面图像上,使用 ITK-SNAP 软件(version 3.6.0)对病灶进行手工分割。由一位具有 3 年胸部影像诊断经验的医师勾画。大结节组,沿病灶边缘进行分割,共勾画该病灶的最大层面及其上下各 1 层。小结节组,由于病灶体积小,所含有的像素值较少,因而沿病灶边缘分割,勾画含有病灶的所有层面(分割方法见图 2)。

使用沿结节边缘分割的方法,可以尽可能避免病灶周围肺内成分,如血管、索条或胸膜等成分的干扰。对于磨玻璃密度结节,尽可能避开穿行其中的血管、索条等成分;对于部分实性结节,要勾画到其含实性成分的层面。

4. 特征提取及选择

在人工分割的 3D 病灶中提取所有特征,从薄层胸部 CT 图像中提取非纹理特征:体积(volume)、面积(size)、实性度(solidity)以及偏心率(eccentricity)和纹理特征:基于直方图的全局纹理特征及基于灰度的纹理特征包括以下 4 项:灰度共生矩阵(GLCM)、灰度行程长度矩阵(GLRLM)、基于灰度区域尺度矩阵(GLSZM)、邻域灰度差分矩阵(NGTDM)。

使用机器学习的方法提取常见的影像组学特征,在得到多个特征后,运用前向特征选择机制算法进行特征降维,消除高度相关的特征。继而利用 Spearman 秩相关及最大信息系数(maximal information coefficient, MIC)评估特征间的冗余度及特征预测能力。

5. 建立模型

在本研究中需要使用二分类的方法,先建立一个判断实性结节与亚实性结节(含全部部分实性结节及纯磨玻璃密度结节)的模型,随后再建立一个将亚实性结节二分类的模型,判断部分实性结节与纯磨玻璃密度结节,从而实现肺结节影像学性质的分类。

在特征降维后,通过最大化 0.632+ 自举验证(the 0.632+ bootstrap^[4])AUC 度量,逐步进行特征选择,

得到结合 1~20 个变量(模型阶数)的纹理模型,选取分类性能最优的简约特征子集。这些模型的建立是使用预测曲线最高而模型阶数最低的影像组学特征集建立的。

随后采用不平衡调整逻辑回归 IALR 构建预测模型。利用在 100 个自举检测样本中,得到的平均 AUC 值、符合率、敏感度和特异度作为模型的预测效能^[5],公式如下:

$$\hat{B} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B B_j(X^{*b,y}), for \cdot j = 0, 1, \dots, p \quad (1)$$

其中 B 为自举检查样本的数目,在本研究中设为 100, p 代表模型阶数,而 j=0 代表模型模型 g(xi)的偏倚。

此后,再使用 sigmoid 函数,将相应的预测输出值转换为概率相关指标 P(i):

$$Pi = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (2)$$

其中 x 表示预测模型的输出值, Pi 表示结节变化可能性的概率。

第一个模型记亚实性结节为 0,实性结节为 1, Sigmoid 函数的输出值为 0~1 之间的任意数,输出值即为判断值,其中间值是 0.5,则认为结果在 0~0.5 属于亚实性结节,0.5~1 属于实性结节。

第二个模型记磨玻璃密度结节为 0,部分实性结节为 1, Sigmoid 函数的输出值为 0~1 之间的任意数,输出值即为判断值,其中间值是 0.5,则认为结果在 0~0.5 属于纯磨玻璃密度结节,0.5~1 属于部分实性结节。

6. 模型效能判断

AUC 被认为是评价分类器性能的最佳度量之一^[6]。当模型的 AUC 值为 0.5~0.7 时,有较低准确性,0.7~0.9 时有一定的准确性, AUC 在 0.9 以上时有较高准确性。

结 果

1. 一般资料

共计 285 个患者纳入分析,总结节数为 315 个,患者年龄 24~93 岁,平均(63.2±12.2)岁,共有实性结节 106 个、部分实性结节 110 个、纯磨玻璃密度结节 99 个。其中大结节组结节数共 148 个,实性结节 51 个,部分实性结节 52 个,纯磨玻璃密度结节 45 个;小结节组结节数共 167 个,实性结节 55 个,部分实性结节 58 个,纯磨玻璃密度结节 54 个(表 1)。

其中大结节组实性结节长径 11~34mm,短径 7~26mm;部分实性结节长径 11~34mm,短径 7~22mm;磨玻璃密度结节长径 11~29mm,短径 7~24mm。小结节组实性结节长径 4~12mm,短径 4~

表 1 大结节组与小结节组的三种类型肺结节组成

结节性质	大结节组(n=148)		小结节组(n=167)	
	数目	占比	数目	占比
SN	51	34.5%	55	32.9%
PSN	52	35.1%	58	34.7%
pGGN	45	30.4%	54	32.3%

10mm;部分实性结节长径 4~12mm,短径范 4~10mm;磨玻璃密度结节长径 4~10mm,短径 4~10mm(表 2)。

表 2 不同类型肺结节的大小

分组	长径(mm)	短径(mm)	平均直径(mm)
大 结 节 组			
SN	18.9±6.0	16.2±4.6	17.6±5.1
PSN	16.1±5.5	13.3±3.2	14.8±4.2
pGGN	15.6±4.6	13.2±3.9	14.4±4.0
小 结 节 组			
SN	7.2±2.0	6.7±1.7	7.0±1.8
PSN	7.9±1.7	7.3±1.7	7.6±1.6
pGGN	6.3±1.6	6.1±1.5	6.2±1.5

2. 影像组学特征

两个组学模型分别提取特征数 973 个(图 3),记二分类实性结节与亚实性结节为分类 1,亚实性结节分为部分实性结节与纯磨玻璃密度结节为分类 2。分别通过提取 1~20 个变量的纹理模型,发现分类 1 在选择 6 个特征时,模型达到最优效能,分类 2 在选择 14 个特征时,模型达到最优效能。

分类 1 与分类 2 选择的特征见表 3。

表 3 分类 1 与分类 2 选择的模型特征

分类 1	分类 2
GLRLM_LRHGES2Q2N2	GLCM_SumAverageS1Q2N3、NGTDM_ComplexityS1Q2N4
GLCM_SumAverageS1Q2N3	GLRLM_LRHGES1Q1N1、GLRLM_LRES1Q1N1、
GLRLM_LRLGES1Q2N1	GLRLM_RLNS1Q1N1、
GLCM_autocorrelationS1Q2N2	GLRLM_SRHGES1Q1N1、NGTDM_StrenghS3Q2N3、
GLRLM_GLVS1Q2N3	GLCM_EntropyS1Q2N1、GLCM_VarianceS1Q1N3、
GLCM_EntropvS1Q2N3	GLRLM_GLNNS1Q2N4、NGTDM_ComplexityS2Q2N3、GLRLM_RPS1Q1N1、GLCM_EnergySQ2N3、GLSZM_SZES1Q1N1

3. 影像组学模型判断结果

应用影像组学分类 1 模型,在所有 315 个结节中输出值与实际情况一致的结节有 288 个。准确判断的实性结节 97 个,亚实性结节 191 个,其中部分实性结节 106 个,纯磨玻璃密度结节 85 个。

应用影像组学模型分类 2 模型,在 209 个亚实性结节中输出值与实际情况一致的的结节有 169 个,其中部分实性结节 83 个,纯磨玻璃密度结节 86 个(图 4)。

4. 影像组学效能

分类 1 的敏感度、特异度分别达到 90.0% 及

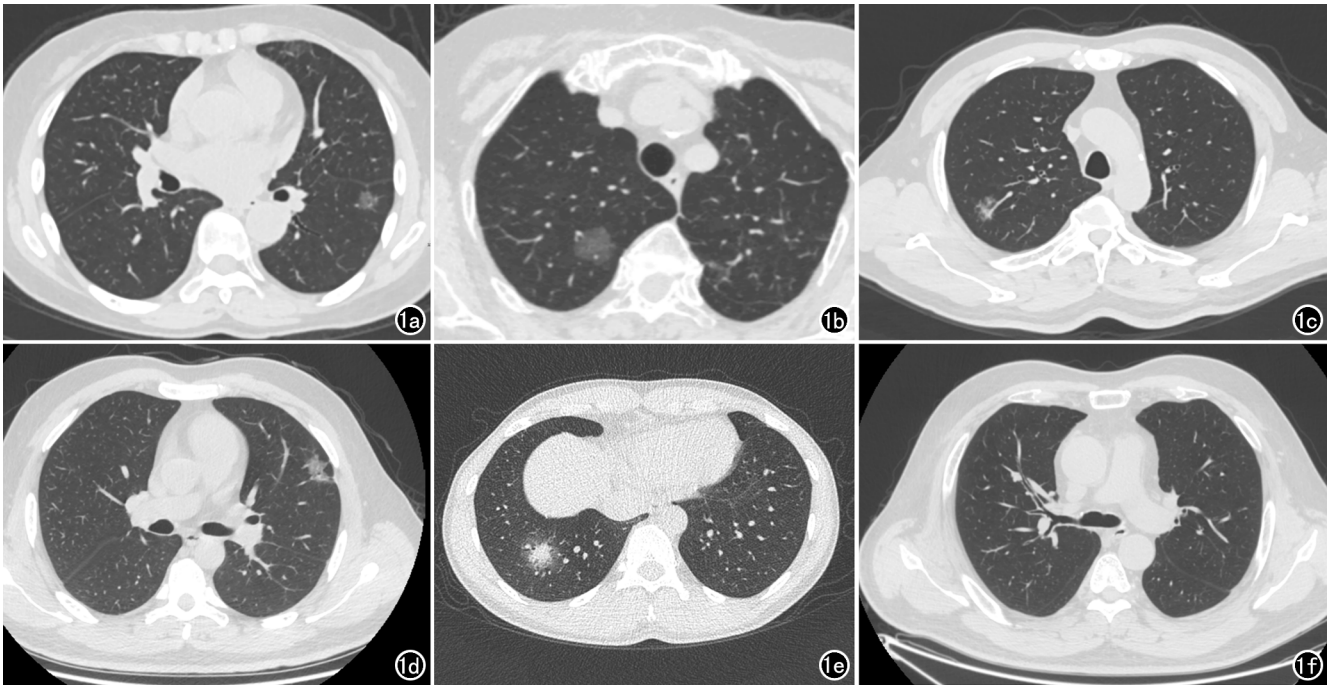


图 1 结节影像学性质 6 分类。a) 1 类;b) 2 类;c) 3 类;d) 4 类;e) 5 类;f) 6 类。

90.2%，符合率达到 90.1%，其 AUC 值为 0.961，可信度极高。

分类 2 的敏感度、特异度分别达到 73.2% 及 75.6%，符合率达到 74.2%，其 AUC 值为 0.822，可信度较高。

影像组学模型对实性结节中的大结节有最高的预测效能，在两个组学模型中，大结节均较同分类中的小结节有更高的预测效能(表 4)。

讨 论

1. 影像组学模型对肺结节影像学性质判断能力的整体分析

分类 1 作为区分实性与亚实性结节的模型有很好的效能,判断的符合率高达 90.1%，其 AUC 值也高达 96.1%，可信度极高。其敏感度(对实性结节的判断)为 90.0%，略低于特异度(对亚实性结节的判断) 90.2%，仍然处于较高的水平。在临床工作中,亚实性结节作为一种特殊的肺结节亚群,其特征与实性结节

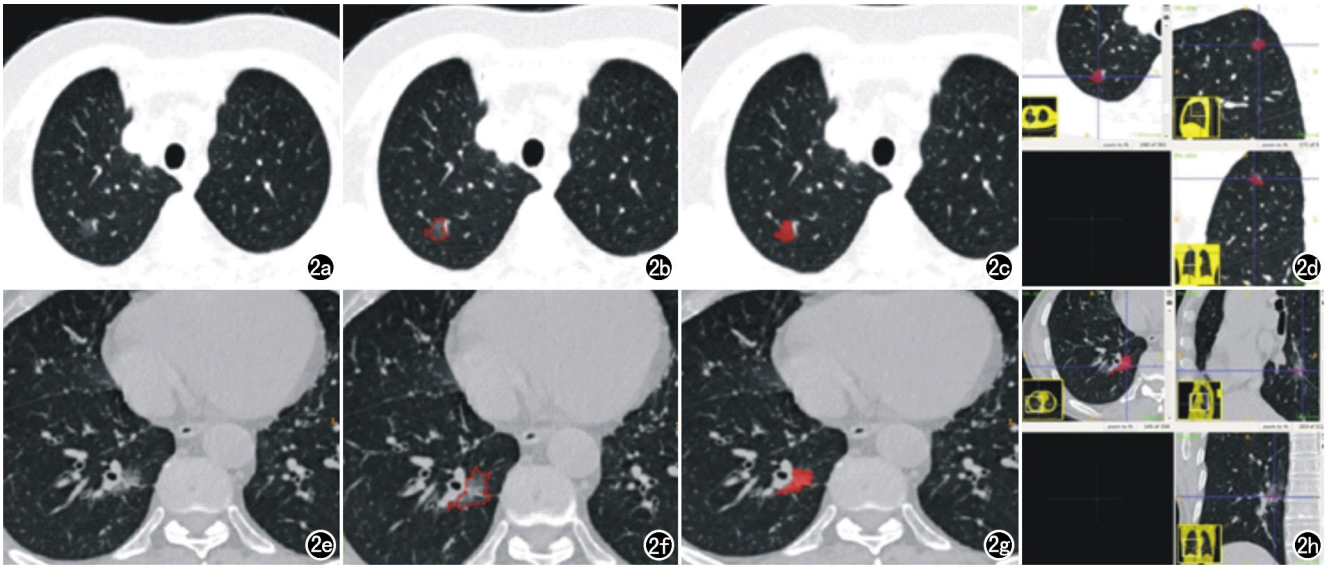


图 2 结节影像学性质判断的兴趣区分割方法。a~d 为小结节组,e~h 为大结节组。a) 右肺上叶磨玻璃密度结节;b) 沿结节边缘勾画;c) 确定兴趣区;d) 病灶的整体情况显示;e) 右肺下叶部分实性结节;f) 沿结节边缘勾画;g) 确定兴趣区;h) 病灶的整体情况显示。

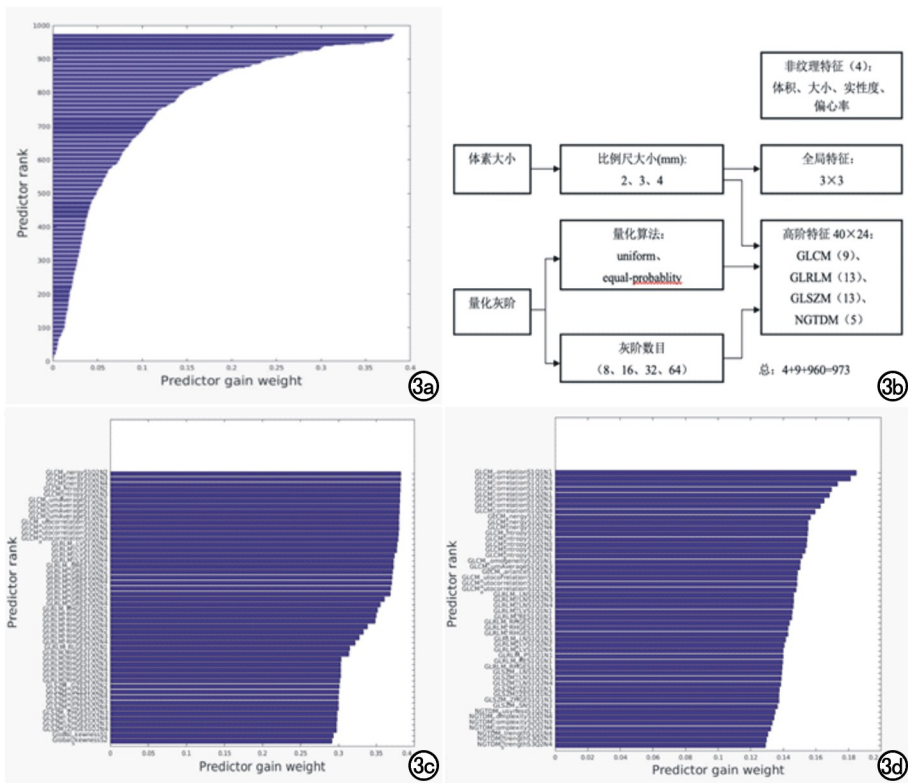


图 3 肺结节影像学性质分类研究,分类 1 与分类 2 分别提取的影像特征及不同特征的预测能力排序。a)分类 1 及分类 2 提取同样数目的影像组学特征;b)分类 1 及分类 2 的特征计算方法;c)分类 1 研究中不同特征预测能力排序;d)分类 2 研究中不同特征预测能力排序。

不同,尤其在生长速度和恶性风险方面^[7],因而准确地将亚实性结节与实性结节区分的意义更为重要。而在后续研究中,由于分类 1 效能较高,探讨在分类 1 模型使用后得到亚实性结节的基础上,进一步使用分类 2 模型来区分纯磨玻璃密度结节及部分实性结节的方法是可行的。分类 2 作为区分纯磨玻璃密度结节与部分实性结节的模型也有较好的效能,其 AUC 值为 82.2%,可信度较高。其特异度(对纯磨玻璃密度结节的判断)75.6%略高于敏感度(对部分实性结节的判断)73.2%。

2. 影像组学模型对不同体积肺结节判断能力的分析

分类 1 中,输出结果与金标准对照,判断错误的结节共 27 个,其中大结节仅 4 个,其中 1 例为部分实性结节,3 例为纯磨玻璃密度结节。判断错误的实性结节全部为小结节。

分类 2 中,输出结果与金标准对照,判断错误的结节共 40 个,其中 27 例部分实性结节中,9 例为大结节,18 例为小结节;磨玻璃密度结节 13 例判断错误,5 例为大结节,8 例为小结节。

分类 1 与分类 2 中大结节与小结节判断的情况具体见表 4。从该表中可以看出实性结节中的大结节组预测效能最好,高达 100%,在每一分类中,其内部的大结节组均较同分类中的小结节组有更高的预测准确数目。这可能与大结节有更多的体素,能够提取到更多纹理信息有关。

3. 临床应用价值分析

当前随着肺结节计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CAD)软件的开发及应用,临床工作中可以由机器辅助识别肺内病灶。CAD 辅助诊断软件有较好的检出效能^[8],能够较准确地检出病灶,测量病灶大小,但在病灶的影像学性质分类上,其能力尚不足以准确判断。

本研究使用影像组学的方法,对肺结节的影像学性质进行判断,并将结果输入结构式报告中(图 5),并结合 CAD 辅助诊断软件自动判断结节位置及大小的结果,从而自动得到该结节的 Lung-RADS 分类,并将 Lung-RADS 指南对应的处理意见或复查时间自动反馈在报告中,给患者一个清晰明了的指导方案,同时大大提升影像科医师的工作效率及判断的符合率。

肺结节的影像学性质在肺结节的诊断、评估及处理方式选择中有极重要的意义。相同大小的病灶,在不同的影像学性质下,其背后的组织学成分也有很大的差异。以 Lung-RADS 指南为代表的多个肺结节处理指南,都需要对肺结节的大小及影像学性质进行评估。

随着肺结节计算机辅助诊断软件的开发及应用,在机器能够自动检出病灶,并测量病灶大小的基础上,

表 4 结节大小与预测符合率的关系

结果判断	分类 1 模型		分类 2 模型	
	大结节组	小结节组	大结节组	小结节组
全部结节准确判断	144/148(97.3%)	144/167(86.2%)	83/97(85.6%)	86/112(76.8%)
0 准确判断	93/97(95.9%)	98/112(87.5%)	40/45(88.9%)	46/54(85.2%)
1 准确判断	51/51(100%)	46/55(83.6%)	43/52(82.7%)	40/58(69.0%)

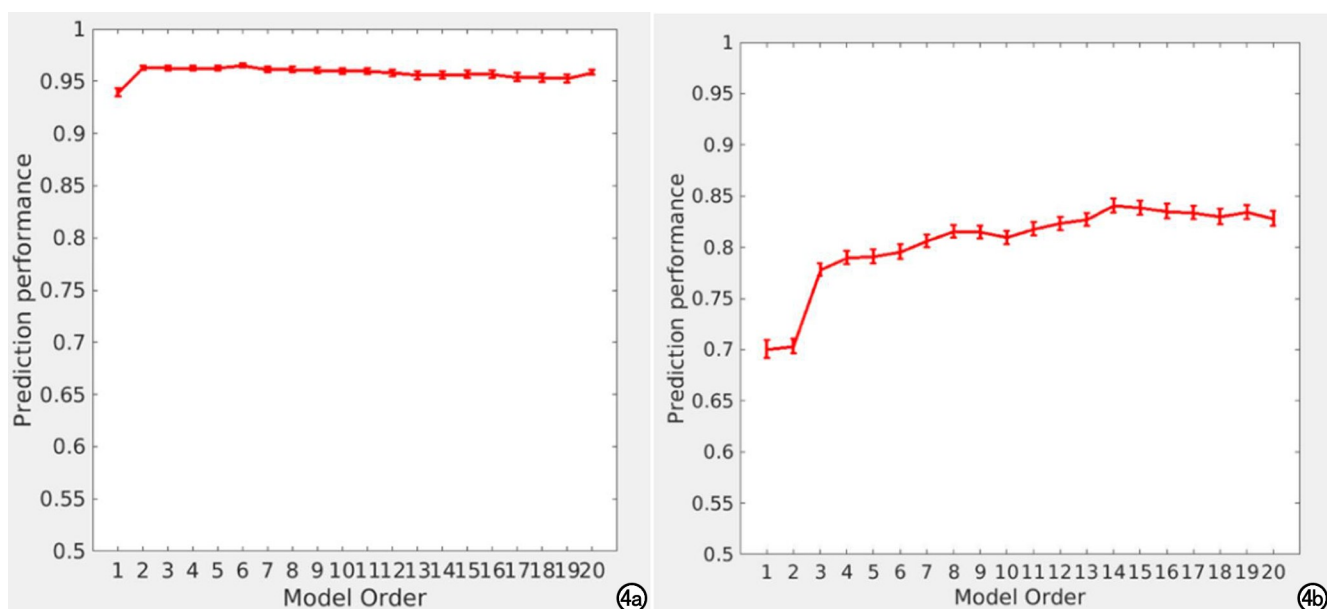


图 4 肺结节影像学性质分类研究。a) 分类 1 在不同模型阶数下的预测效能; b) 分类 2 在不同模型阶数下的预测效能。

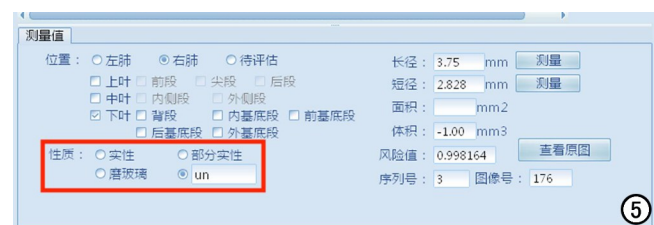


图 5 肺结节影像学性质分类研究的结果在结构式报告中的输出部位。

可以结合判断肺结节影像学性质的组学模型,对肺结节的影像学性质进行判断,从而自动得到该结节的 Lung-RADS 分类,实现机器对病灶的初步识别与判断,这将是人工智能在胸部 CT 筛查与诊断方面的一大进步。

参考文献:

[1] Truong MT, Ko JP, Rossi SE, et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule[J]. Radiographics, 2014, 34(6): 1658-1679.

[2] Suzuki K, Kusumoto M, Watanabe SI, et al. Radiologic classification of small adenocarcinoma of the lung: radiologic-pathologic correlation and its prognostic impact[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81(2): 413-419.

[3] Bankier AA, Macmahon H, Goo JM, et al. Recommendations for measuring pulmonary nodules at CT: a statement from the Fleischner society[J]. Radiology, 2017, 285(2): 584-600.

[4] Mets OM, DE Jong PA, Scholten ET, et al. Subsolid pulmonary nodule morphology and associated patient characteristics in a routine clinical population[J]. Eur Radiol, 2017, 27(2): 689-696.

[5] Zhou H, Vallières M, Bai HX, et al. MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas[J]. Neuro Oncology, 2017, 19(6): 862-870.

[6] Bradley AP. The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms[J]. Pattern Recogn, 1997, 30(7): 1145-1159.

[7] Mets OM, DE Jong PA, Scholten ET, et al. Subsolid pulmonary nodule morphology and associated patient characteristics in a routine clinical population[J]. Eur Radiol, 2017, 27(2): 689-696.

[8] Wormanns D, Fiebich M, Saidi M, et al. Automatic detection of pulmonary nodules at spiral CT: clinical application of a computer-aided diagnosis system[J]. Eur Radiol, 2001, 12(5): 1052-1257.

(收稿日期: 2019-06-09 修回日期: 2019-10-14)