

• 胸部影像学 •

基于肺磨玻璃结节 CT 征象的诊断模型列线图评估肺癌浸润性

郑慧, 李建玉, 王珊, 钟飞扬, 王彬宸, 安文婷, 廖美焱

【摘要】 目的:探讨 CT 影像征象鉴别磨玻璃结节(GGNs)型肺腺癌浸润程度的价值。**方法:**搜集 2017 年 6 月—2019 年 10 月在本院行手术切除的 166 例 GGNs 样肺癌患者的病例资料,其中浸润前组 24 例、浸润组 142 例。比较两组间影像学特征的差异,通过二项 logistic 回归分析筛选浸润性肺癌的危险因素并建立联合诊断模型,利用 ROC 曲线分析模型的诊断效能,采用 nomogram 图量化独立风险因素。**结果:**浸润前组中纯磨玻璃结节比例更高;两组间影像学比较,显示浸润前组直径更小、密度更低,而浸润组中胸膜改变、空气支气管征、脐凹征、血管改变、毛刺征及分叶征的出现率更高($P<0.05$)。进一步行二项 logistic 回归分析显示血管改变($OR=4.319, P=0.01$)、毛刺($OR=3.664, P=0.016$)和脐凹征($OR=3.36, P=0.047$)是浸润性肺癌的独立危险因素。ROC 分析显示联合诊断模型的 AUC 为 0.805(95%CI:0.713~0.898; $P<0.05$),最大约登指数 0.893,对应的最佳截取值为 2.121,敏感度为 62.0%,特异度为 87.5%。利用 Nomogram 图量化 3 个影像特征, C 指数为 0.828(95%CI:0.732~0.924)。**结论:**GGNs 浸润性肺癌更容易出现血管改变、毛刺征和脐凹征,基于 CT 影像学特征建立的 GGNs 浸润性肺癌诊断模型具有较好的诊断效能, Nomogram 图有助于量化诊断。

【关键词】 磨玻璃结节; 腺癌; 浸润性; 诊断模型; 体层摄影术, X 线计算机; 列线图

【中图分类号】 R445.3; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)04-0470-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.04.010

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Evaluation on the invasion of lung cancer by diagnostic model nomogram based on the CT characteristics of pulmonary ground glass nodules ZHENG Hui, LI Jian-yu, WANG Shan, et al. Department of Radiology, the Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

【Abstract】 Objective: To explore the value of CT imaging characteristics in differentiating the infiltration degree of lung adenocarcinoma manifested as ground glass nodules (GGNs). **Methods:** From June 2017 to October 2019, the clinical data of 166 patients with pulmonary carcinoma appearing as ground-glass nodules (GGNs) confirmed by pathology were collected in this study. 166 GGNs were divided into pre-invasion group ($n=24$) and invasion group ($n=142$). The difference of imaging characteristics between the two groups were compared and diagnostic model was then established by univariate analysis and multivariate logistic regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve were used to evaluate the diagnostic efficacy of CT features. Nomogram was used to quantify the independent risk factors. **Results:** The proportion of pure GGNs was higher in pre-invasion group. The imaging features of the two groups showed that the diameter of the pre-invasion group was smaller with lower density. The invasion group was more prone to appear as pleural changes, air bronchogram, vascular notch sign, vessel changes, spiculation and lobulation. Multivariate logistic regression analysis showed that vascular changes [odds ratio (OR) = 4.319, $P=0.01$], spiculation ($OR=3.664, P=0.016$) and vascular notch sign ($OR=3.36, P=0.047$) were independent risk factors. ROC analysis revealed the AUC of the diagnostic model was 0.805 (95% CI: 0.713~0.898; $P<0.05$), with sensitivity of 62.0% and specificity of 87.5%. Nomogram analysis showed that C index of the three imaging features was 0.828 (95% CI: 0.732~0.924). **Conclusion:** Invasive GGNs are significantly associated with vascular changes, spiculation and vascular notch sign. The invasion diagnostic model based on CT ima-

作者单位: 430071 武汉武汉大学中南医院放射科

作者简介: 郑慧(1995-), 女, 江西上饶人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事胸部影像及影像组学。

通信作者: 廖美焱, E-mail: liaomy@whu.edu.cn

基金项目: 湖北省卫生健康委员会联合基金(WJ2019H066)

ging features is of good diagnostic efficacy. Nomogram is helpful for quantitative diagnosis.

【Key words】 Ground glass nodule; Adenocarcinoma; Invasive; Diagnostic model; Tomography, X-ray computed; Nomogram

肺磨玻璃结节 (ground glass nodules, GGNs) 的诊断和治疗已成为临床关注的焦点, 国际肺癌研究协会 (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)/美国胸科学会 (American Thoracic Society, ATS)/欧洲呼吸学会 (European Respiratory Society, ERS) 病理分类中将肺腺癌分为非典型腺瘤样增生 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH)、原位腺癌 (adenocarcinoma in situ, AIS)、微浸润性腺癌 (minimally invasive adenocarcinoma, MIA) 和浸润性腺癌 (invasive adenocarcinoma, IAC)。有学者提出 AAH、AIS 和 MIA 是肿瘤逐步进展的假设^[1-2], AAH 和 AIS 为浸润前病变, MIA 和 IAC 为浸润性病变。目前对肿瘤进展过程的准确病理机制尚不明确, 浸润前病变与浸润性病变的治疗方式不同且术后 5 年无病生存率可达 100%, 因此术前准确判断十分必要。薄层 CT 是术前诊断肺部 GGNs 的主要手段。本研究拟对浸润前组与浸润组 GGNs 的薄层 CT 影像资料和临床特点进行回顾性分析, 利用多因素 logistic 回归分析建立 GGNs 浸润性肺癌诊断模型, 并通过 nomogram 图进行量化, 旨在为临床治疗提供建议。

材料与方法

1. 临床资料

对 2017 年 6 月—2019 年 10 月在本院手术切除的 GGNs 的病例资料进行回顾性分析。纳入标准: ①术前薄层 CT 肺窗图像 (窗位 -600 HU, 窗宽 1600 HU) 上显示为纯磨玻璃结节或混合磨玻璃结节; ②均获得病理确诊且有完整的临床资料; ③图像质量满足诊断要求。

2. CT 影像资料

CT 扫描采用 Siemens Somatom Definition 64 排 CT 扫描仪, 扫描参数: 120 kV, 150 mA, 螺距 1.0, 层厚 1.0 mm。采用锐利算法对原始扫描数据进行高分辨重建。由两位有丰富胸部影像诊断经验的放射科医师对每个 GGN 的 CT 征象进行评估, 通过讨论达成统一意见。主要评估内容包括结节类型 (纯磨玻璃结节、混合磨玻璃结节)、长径、平均 CT 值、位置、分布区域 (周围区, 中央区)、形态 (圆形或椭圆形, 不规则)、边界 (清晰, 模糊)、空泡征、空气支气管征、胸膜改变、脐凹征、血管改变 (血管扩张、扭曲或纠集)、毛刺征和分叶征。在横轴面图像上使用依图分析软件测量病变的长径和 CT 值 (图 1)。区域划分方法: 肺实质的外周三分之一

区域为周围区、内侧的三分之二的区域为中央区。脐凹征是指支气管、血管进入结节引起的近肺门侧肿瘤生长受阻而形成的凹陷 (图 2)。

3. 统计分析

统计分析使用 SPSS 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY) 和 R4.0.1 软件 (R Statistical Computing Foundation, Vienna, Austria)。计量资料符合正态分布时采用平均值±标准差的形式进行描述, 组间比较使用独立样本 *t* 检验; 非正态分布时使用中位数 (四分位数) 表示, 组间比较使用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料的比较采用卡方检验或 Fisher 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用二项 logistic 回归分析来确定浸润组的独立危险因素, 并建立回归诊断模型, 使用 ROC 曲线分析其诊断效能。使用 R 语言软件分析独立危险因素, 构建浸润性肺癌预测风险的 nomogram 列线图, 通过校正曲线和 C 指数对 nomogram 图进行内部验证, 评估模型的准确性和一致性。

结 果

166 例患者共 166 个 GGNs 符合纳入标准。其中, 男 48 例, 女 118 例, 年龄 (58.33 ± 10.11) 岁。浸润前组 24 例, 包括 AAHs 13 例, AISs 11 例; 浸润组 142 例, 包括 MIAs 56 例, IACs 86 例。浸润前组和浸润组的临床资料和 CT 影像学特征的比较见表 1。单因素分析结果显示浸润前组纯磨玻璃结节的占比高, 两组病灶的直径、平均 CT 值及胸膜改变、空气支气管征、脐凹征、血管改变、毛刺征和分叶征出现率的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

二项 logistic 回归分析结果见表 2。两组间血管变化、毛刺征和脐凹征的差异有统计学意义。建立的影像诊断模型为 $\text{logit}(P) = 1.212 \times \text{脐凹征} + 1.463 \times \text{血管改变} + 1.299 \times \text{毛刺征}$ 。此诊断模型的 ROC 曲线见图 3, AUC 为 0.805 (95% CI: 0.713 ~ 0.898; $P < 0.05$), 最大约登指数为 0.893, 对应的最佳截取值为 2.121, 敏感度为 62.0%, 特异度为 87.5%。

根据二项 logistic 回归的结果, 构建包含 3 个与浸润性相关的独立危险因素量化 nomogram 图 (图 4), 每个结节根据是否出现相应的征象在 0 到 100 的分数线上给出相应的分数, 将每个变量的分数相加计算总分, 然后将总分投影到总分风险标度轴上来预测浸润性的可能性。Nomogram 图可以对每个结节进行良好评估, 计算浸润性的风险度。校正曲线显示预测概率

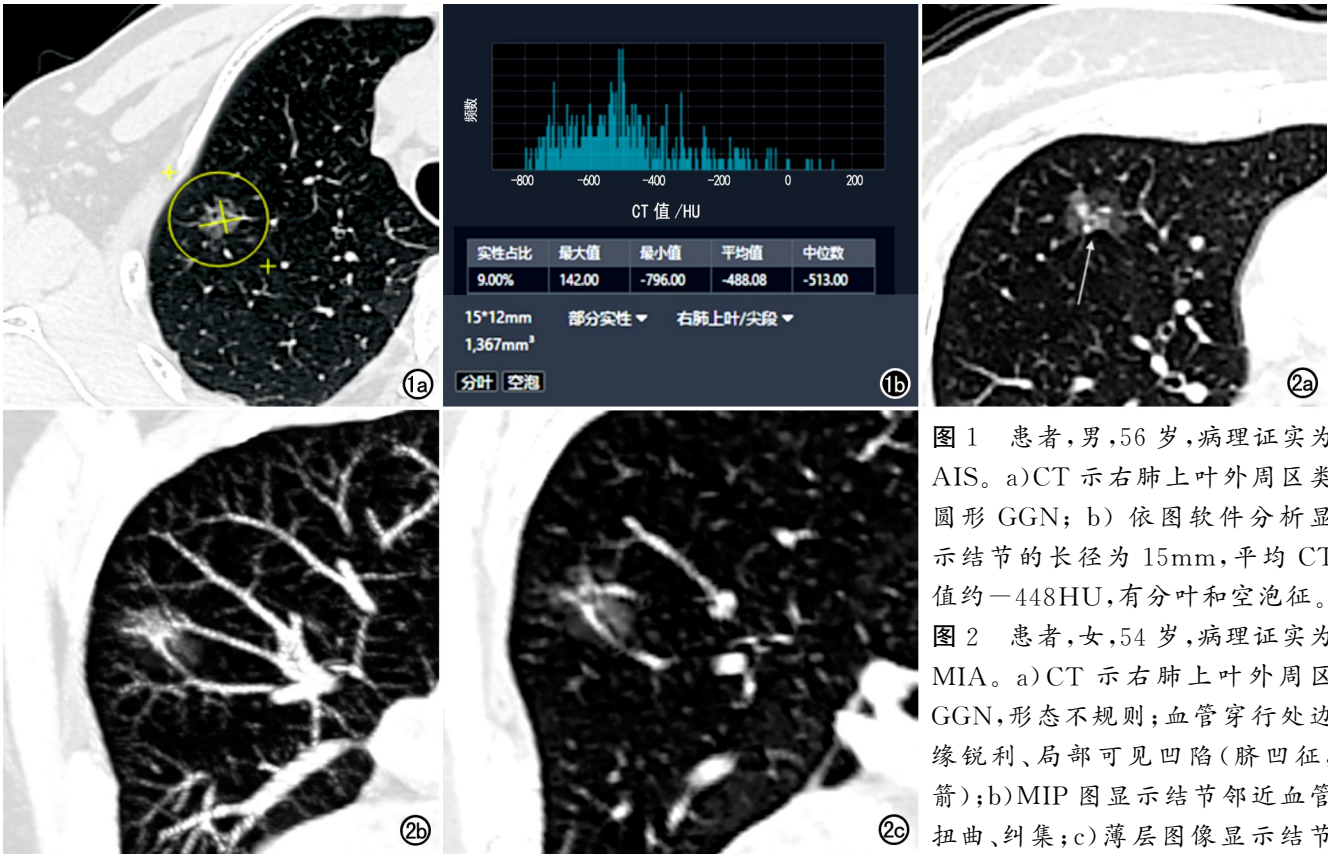


图 1 患者,男,56 岁,病理证实为 AIS。a)CT 示右肺上叶外周区类圆形 GGN; b) 依图软件分析显示结节的长径为 15mm,平均 CT 值约-448HU,有分叶和空泡征。图 2 患者,女,54 岁,病理证实为 MIA。a)CT 示右肺上叶外周区 GGN,形态不规则;血管穿行处边缘锐利、局部可见凹陷(脐凹征,箭);b)MIP 图显示结节邻近血管扭曲、纠集;c)薄层图像显示结节邻近血管扭曲、纠集。

表 1 浸润前组和浸润组的临床和影像特征的比较

项目	总体 (n=166)	浸润前组 (n=24)	浸润组 (n=142)	统计量	P 值
女/例	118(71.1%)	19(79.%)	99(69%)	0.892 ^d	0.345
年龄/岁	58.33±10.11	55.21±9.39	58.85±10.17	-1.884 ^b	0.060
直径 ^a (mm)	16.0(11.7~20.0)	12.5(9.0~14.0)	16.5(12.7~20.0)	-3.332 ^c	0.001
CT 值 ^a (HU)	-374.1(-517.1~-235.9)	-497.7(-574.2~-396.9)	-364.9(-502.0~-224.1)	-2.920 ^c	0.003
位置				2.660 ^d	0.714
右肺上叶	66(39.8%)	9(37.5%)	57(40.1%)		
右肺中叶	15(9.0%)	1(4.2%)	14(9.9%)		
右肺下叶	27(16.0%)	4(1.6%)	23(16.2%)		
左肺上叶	44(26.5%)	9(37.%)	35(24.6%)		
左肺下叶	14(8.4%)	1(4.2%)	13(9.2%)		
区域				1.141 ^d	0.375
周围	140(84.3%)	22(91.7%)	118(95.2%)		
中央	26(15.7%)	2(8.3%)	24(4.8%)		
纯 GGN	54(32.5%)	16(66.7%)	38(26.8%)	14.896	<0.001
形态				3.586 ^d	0.058
圆形或椭圆	81(48.8%)	16(66.7%)	65(45.8%)		
不规则	85(51.2%)	8(33.3%)	77(54.2%)		
边界				0.099 ^d	0.754
清晰	81(48.8%)	11(45.8%)	70(49.3%)		
不清晰	85(51.2%)	13(54.2%)	72(50.7%)		
胸膜凹陷征	70(42.2%)	5(20.8%)	65(45.8%)	5.237 ^d	0.022
空泡征	38(22.9%)	3(12.5%)	35(24.6%)	1.716 ^d	0.190
空气支气管征	75(45.2%)	6(25.0%)	69(48.6%)	4.613 ^d	0.032
脐凹征	68(41.0%)	4(16.7%)	64(45.1%)	6.849 ^d	0.009
血管改变	100(60.2%)	5(20.8%)	95(66.9%)	18.191 ^d	<0.001
毛刺征	96(57.8%)	6(25.0%)	90(63.4%)	12.401 ^d	<0.001
分叶征	104(62.7%)	9(37.5%)	95(66.9%)	7.584 ^d	0.006

注:^a 样本的数据呈非正态分布,采用中位数(四分位数间距)的形式表示。表格内计数资料的数据采用例数(构成比)的形式表示。统计量栏下各数据后的^{b,c,d}分别表示相应统计量为 t 、 Z 和 χ^2 值。

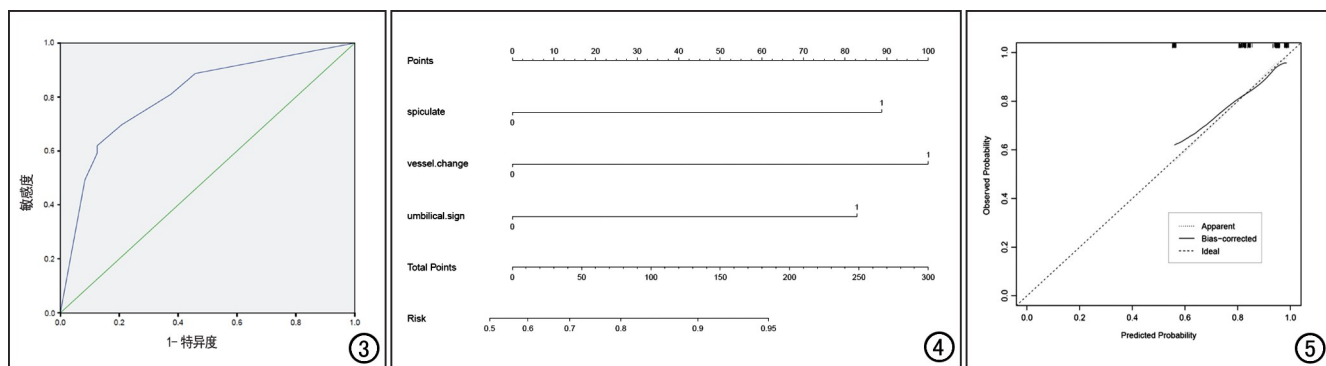


图3 浸润前组和浸润组二项 logistic 回归分析模型的 ROC 曲线,曲线下面积为 0.805。图4 浸润前组和浸润组二项 logistic 回归分析模型的 nomogram 图。毛刺、血管改变、脐凹征这三个变量的值在 Point 轴上给出分数 0 到 100 的分数,通过将每个因子的分数相加来计算总分,然后将总分投影到 Total Point 标度轴上来预测浸润性的可能性。图5 Nomogram 图的校正曲线。横坐标为预测概率,纵坐标为实际概率,45°虚线为标准曲线,表示实际(Y 轴)和列线图预测(X 轴)之间的完美匹配,实线为模型的预测曲线,该曲线越贴近标准曲线,则说明列线图的预测能力越好。

与实际概率关系的校准图(图 5),C 指数为 0.828 (95% CI:0.732~0.924),表明预测的可靠性高。

表2 两组病变 CT 征象的二项 logistic 回归分析结果

项目	B 值	OR	95% CI	P 值
脐凹征	1.212	3.360	1.014~11.127	0.047
血管改变	1.463	4.319	1.428~13.063	0.010
毛刺征	1.299	3.664	1.268~10.593	0.016

讨论

肺癌结节的临床及影像特点可见诸多报道^[3],表现为实性结节的肺癌病灶的特点较明显;而表现为磨玻璃结节的肺癌多为早期肺腺癌,其临床及影像特点不显著,采用亚肺叶切除的浸润前病变的术后 5 年生存率较高,因此术前通过 CT 准确判断肺结节的浸润性对临床治疗和预后具有重要意义。对浸润前和浸润性肺癌的影像征象进行鉴别的相关文献报道比较多^[4]。病灶直径对鉴别浸润前和浸润性肺癌具有重要意义^[5-6],病变至今>10 mm 的纯磨玻璃结节有助于区分浸润性和浸润前病变,AUC 为 0.773,敏感度和特异度分别为 53.33%和 100%^[6]。另有有研究者分析了 209 例 GGN 病变,发现直径>8.9 mm 预测浸润性病变的 AUC 为 0.683^[7]。纯磨玻璃结节病理上多提示为早期肺癌,本研究中浸润前病变中纯磨玻璃结节占比为 66.7%,明显高于浸润组,亦提示纯磨玻璃结节多为浸润前期病变。实性成分的出现常提示为浸润性肿瘤,5 mm 的固体成分对 IAC 判断的敏感度达 100%^[8]。二项 logistic 回归分析显示空气支气管征不是判断磨玻璃结节浸润性的重要诊断因素^[6,9],我们的结果与之前研究一致。

本研究中二项 logistic 回归结果显示毛刺征、血

管改变和脐凹征是浸润性肺癌的独立危险因素,具有重要鉴别诊断价值。这 3 个征象所建立的诊断模型分析预测浸润性病变的 AUC 为 0.805,敏感度 62.0%,特异度 87.5%。毛刺征是恶性肿瘤的重要影像学表现,这与之前的大量研究结果一致。浸润前组和浸润组结节的血管表现不同,浸润前组病变更多表现为血管通过但没有明显形态学改变,浸润组中出现血管僵硬、扭曲、扩张或纠集征象的病灶更多^[10]。脐凹征的形成可能与肺小叶间质、血管和支气管等结构阻碍瘤体生长有关,导致肿瘤各部分生长或浸润的速度不一致,在影像上表现为血管穿行处病灶局部凹陷,脐凹征的出现提示浸润性肿瘤的可能性大。

Nomogram 图广泛应用于对癌症的诊断和预后评估,其能够将统计预测模型简化为针对单个病例单个事件的概率估计^[11]。有研究者基于瘤体大小、肿瘤消失率(tumour disappearance rate, TDR)和最大标准化摄取值(maximum standard uptake value, SUV-max)三个变量开发了预测肿瘤分级继而预测三年无病生存可能性的列线图,结果显示 TDR、肿瘤越大则 SUVmax 越高, TDR 越小则患者的三年无病生存率越低^[12]。本研究中基于毛刺征、血管改变和脐凹征这 3 个可预测肿瘤浸润性的独立危险因素来建立 nomogram 图,可直观地量化肺癌浸润性的风险度,显示了较好的预测能力,可以无创性的对单个 GGNs 进行术前风险评估。

本研究尚存在不足之处:①本研究为单中心回顾性研究,可能存在病例的选择偏倚;②建立的模型尚缺少外部验证,需要进一步进行大样本的验证分析。

总之,表现为肺磨玻璃结节的浸润性肺癌更容易出现血管改变、毛刺征和脐凹征,nomogram 图可量化

分析肺结节的浸润性,为临床鉴别诊断提供帮助。

参考文献:

- [1] Hironori I, Yoshihiko S, Hirozo S, et al. Distinctive clinicopathological features of adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma of the lung: a retrospective study [J/OL]. Lung Cancer, 2019, 129: e16-e21. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.12.020.
- [2] Masayuki N. Stepwise progression of pulmonary adenocarcinoma—clinical and molecular implications [J]. Cancer Metast Rev, 2010, 29(1): 15-21.
- [3] 朱冬勇, 陈杰, 王艳芳, 等. 直径 ≤ 3 cm 的周围型小细胞肺癌 CT 影像学表现 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(3): 443-446, 450.
- [4] Dai J, Yu G, Yu J. Can CT imaging features of ground-glass opacity predict invasiveness? A meta-analysis [J]. Thorac Cancer, 2018, 9(4): 452-458.
- [5] 代平, 何其舟, 王思凯, 等. 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 [J]. 放射学实践, 2019, 34(10): 1108-1112.
- [6] Lee SM, Park CM, Goo JM, 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.
- [7] Mao H, Labh K, Han F, et al. Diagnosis of the invasiveness of lung adenocarcinoma manifesting as ground glass opacities on high-resolution computed tomography [J]. Thorac Cancer, 2016, 7(1): 129-135.
- [8] Cohen JG, Reymond E, Lederlin M, et al. Differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients [J]. Eur J Radiol, 2015, 84(4): 738-744.
- [9] Xue X, Yang Y, Huang Q, et al. Use of a Radiomics model to predict tumor invasiveness of pulmonary adenocarcinomas appearing as pulmonary ground-glass nodules [J/OL]. Biomed Res Int, 2018: e6803971. DOI: 10.1155/2018/6803971.
- [10] Gao F, Sun Y, Zhang G, et al. CT characterization of different pathological types of subcentimeter pulmonary ground-glass nodular lesion [J/OL]. Br J Radiol, 2019, 92: e20180204. DOI: 10.1259/bjr.20180204.
- [11] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8): 1364-1370.
- [12] Song SH, Ahn JH, Lee HY, et al. Prognostic impact of nomogram based on whole tumour size, tumour disappearance ratio on CT and SUVmax on PET in lung adenocarcinoma [J]. Eur Radiol, 2016, 26(6): 1538-1546.

(收稿日期: 2020-08-26 修回日期: 2020-12-22)

下期要目

DWI 表观扩散系数值预测乳腺癌预后的价值
扩散峰度成像在评估宫颈癌病理类型及分化程度中的价值

CTA 在儿童重症支原体肺炎合并血管栓塞中的
诊断价值

双能 CT 碘摄取对良恶性肺结节的鉴别诊断价值
侧支循环对于 FLAIR 高信号血管征评估急性
脑梗死预后的影响

MSCT 对成人小肠套叠的诊断及鉴别诊断价值
超声引导下两种肝癌模型建立效果的比较分析

3.0T MR 扩散加权成像及动态增强诊断直肠癌神经管
侵犯的价值

传统影像特征与多序列影像组学模型对上皮性卵巢癌
分型的价值

胃混合性神经内分泌——非神经内分泌肿瘤 CT 表现及
病理分析

多模式 CT 检查在缺血性脑卒中侧支循环评估中的价值
DSC-PWI 联合常规 MRI 特征在预测高级别胶质瘤
MGMT 启动子甲基化状态中的价值

基于超声造影建立列线图预测前列腺癌治疗后生化复发的
价值