·影像组学与人工智能专题 ·

影像组学模型对肺腺癌谱病变病理侵袭性的诊断价值

孙希子,周舒畅,夏黎明

【摘要】目的:探讨针对肺腺癌谱病变的影像组学模型对其病理侵袭性的诊断效能。方法:回顾性 分析我院经手术病理证实的 172 例肺腺癌谱病变(5~30 mm)患者的术前 CT 影像资料。采用 Pyradiomics 包提取术前 CT 图像病灶的影像组学特征,通过组间相关系数和带 L2 惩罚项的逻辑回归进行 特征筛选,根据所选特征建立逻辑回归、随机森林、极致梯度提升分类器模型并绘制 ROC 曲线。由两 位高年资放射科医生在不知道病理结果的情况下对结节侵袭性概率进行评分。采用 Delong 检验将三 种分类器的诊断效能与年龄、ROI 体积、高年资医生的诊断效能进行比较。结果:从每一个感兴趣区提 取、筛选后得到 420 个影像组学特征。逻辑回归、随机森林和极致梯度提升分类器模型在测试集上的 ROC 曲线下面积分别为 0.921、0.956 和 0.958。年龄、ROI 体积和高年资放射科医生在测试集的 ROC 曲线下面积分别为 0.921、0.956 和 0.958。年龄、ROI 体积和高年资放射科医生在测试集的 ROC 曲线下面积分别为 0.620、0.863 和 0.896。Delong 检验提示三种分类器间的诊断效能差异无统计学意 义(P>0.05),三种分类器与 ROI 体积、高年资医生的诊断效能差异亦无统计学意义(P>0.05)。 结论:影像组学分类器模型进行肺腺癌谱病变的术前病理诊断具有较高的准确性,其诊断效能与 ROI 体积以及高年资医生相当。

【关键词】 肺腺癌; 肺结节; 影像组学; 体层摄影术, X 线计算机; Delong 检验; 人机竞赛 【中图分类号】R734.2; R814.42 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2024)01-0017-05 DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.01.004 开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Diagnostic value of radiomics models for histological invasiveness of adenocarcinoma spectrum lesions of lung SUN Xi-zi, ZHOU Shu-chang, XIA Li-ming. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

(Abstract) Objective: To investigate the diagnostic performance of the radiomics model for pathological invasiveness of adenocarcinoma spectrum lesions of the lung. Methods: Preoperative CT imaging data of 172 patients with pathologically proven adenocarcinoma spectrum lesions of the lung in our hospital were retrospectively analyzed.Radiomics features were extracted from the preoperative CT images via Pyradiomics package and selected via intra-class correlation and logistic regression with L2 penalty. Logistic regression, random forest and extreme gradient boosting (XGboost) classifier model were established according to the selected features, and receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted. Two senior radiologists scored the probability of nodule invasiveness without knowing the pathological findings. Delong test was used to compare the diagnostic performance of the three classifiers with that of age, volume of region of interest (ROI) and the senior radiologists. Results: 420 radiomics features were obtained from each ROI after feature extraction and selection. On test set, the area under the ROC curve of logistic regression, random forest and XGboost was 0.921, 0.956 and 0.958, respectively, and that of age, ROI volume and the senior radiologists was 0.620, 0.863 and 0.896, respectively. Delong test indicated that there was no significant difference among the three radiomics classifiers and no significant difference in diagnostic performance between the three classifiers and ROI volume or the senior radiologists either (P > 0.05). Conclusion: The radiomics classifier models have high accuracy in preoperative pathological diagnosis of adenocarcinoma spectrum lesions of the lung, the diagnostic performance of which is comparable to that of ROI volume and senior radiolo-



基金项目:国家自然科学基金资助项目(82001785)



gists.

(Key words) Lung adenocarcinoma; Lung nodule; Radiomics; Tomography, X-ray computed; Delong test; Man-machine competition

随着低剂量肺部 CT 筛查的广泛开展,肺结节的 检出率越来越高。现有肺结节管理指南都是基于临床 信息、影像学随访资料、PET/CT 结果、活检结果预测 恶性概率而决定进一步管理方式[1]。对于高度怀疑恶 性的结节,活检和手术是需要选择的管理方式。通过 活检和血清学肿瘤标志物检测,可鉴别小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 与非小细胞肺癌(nonsmall cell lung cancer, NSCLC),并可通过免疫组织化 学染色进一步区分肺鳞癌与肺腺癌。然而不管是细针 抽吸活检还是切割针活检都无法区分肺腺癌疾病谱。 根据世界卫生组织(WHO)2021年第五版肺肿瘤分 类[2],病理分型上肺腺癌谱分为腺体前驱病变-非典型 腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)、原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)和腺 癌-微浸润性腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)、浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IAC),腺体前驱病变可逐步演变为肺腺癌^[3]。AAH 常在 5 mm 以内,很少被切除送检,在此不作讨论。据 文献报道,AIS和 MIA 患者术后的5年无病生存率 (disease free survival, DFS)为 100%^[4,5], 而 IAC 术后 5年无病生存率为 54.0%~94.9%(P<0.001)^[6],取 决于占主导的组织学亚型。由于有极佳的预后,AIS 和 MIA 被研究者称为"惰性病变"[7]。尽管尚有争议, 大多数研究者认为定期随访或亚肺叶切除(楔形切除 或节段性切除)适用于 AIS 和 MIA, 而对 IAC 患者应 该施行肺叶切除术[8-10]。因此术前非侵入性地鉴别 "惰性病变"与 IAC, 对于存在肺腺癌谱病变患者的治 疗指导和预后预测都有重要意义。

影像组学的概念首先由荷兰学者 Lambin 于 2012 年提出^[11],是指应用自动化数据特征化算法,将从影 像特征中提取的医学影像数据转化为高分辨率可挖掘 的特征空间数据^[12],即将医学影像转化为可进一步分 析的高维数据,探索医学影像特征与疾病诊断或预后 之间的关联。本研究旨在探讨肺腺癌谱病变的影像组 学模型对其侵袭性的预测价值,以及影像组学模型与 一般指标、人工判读能力的比较。

材料与方法

1.研究对象

回顾性分析我院 2019 年 1 月至 2023 年 2 月肺腺 癌切除术后 169 例患者(172 个结节)的临床、病理及 影像资料,其中男 56 例,女 113 例,年龄 21~75 岁,平 均(51.87±11.06)岁。病例纳入标准:①薄层 CT 图像 上表现为 5~30 mm 的肺结节;②术前 1 个月内进行 直接增强 CT 检查;③术中或术后病理证实为 AIS、 MIA、IAC;④年龄>18 岁;⑤不限制有无淋巴结转 移;⑥不限制有无毛刺征、分叶征、胸膜牵拉征等恶性 征象。

2.CT 扫描和图像分割

所有患者入院后均常规行胸部薄层 MSCT 检查, 层厚 1 mm,矩阵 512×512,标准算法重建。为增加研究的鲁棒性,纳入本研究的图像摄自不同厂家不同扫描参数的设置。将最终获得的数据和图像,通过 3D Slicer 软件完成结节的手动逐层分割。上述操作均由本院具有多年胸部影像学诊断经验的医师完成(工作 年限 3 年左右),并进行观察者内和观察者间的可重复 性研究-6 个月后由该医师和具备 5 年临床经验的医 生再次分割,以评估组内和组间的一致性。

3.特征提取

提取的特征可分为肿瘤强度、纹理、形状及小波特 征四类。对体素大小重采样至1mm×1mm×1mm, 将体素强度值使用64 HU的固定间隔宽度进行离散 化,对像素进行归一化处理后,提取包括形状特征、一 阶特征、灰度共生矩阵(gray level cooccurrence,GL-CM)特征、灰度区域大小矩阵(grey level size zone matrices,GLSZM)特征、灰度游程长度矩阵(gray level run length matrices,GLRLM)特征、邻域灰度差矩 阵(neighbourhood gray-tone difference matrix,NGT-DM)特征、灰度依赖矩阵(gray level dependence matrix,GLDM)特征和小波特征在内的特征用于进一步 统计分析。采用组内相关系数(intra-class correlation coefficient,ICC)评估组间和组内一致性(ICC>0.75 说明具有较好的一致性)。

4.影像组学模型构建和人机竞赛

数据预处理:随机选择 60%的样本用于训练模型,40%的样本用于测试。划分好数据集后,首先对各数据集分别标准化,然后在训练集上通过带 L2 惩罚项的逻辑回归进行嵌入式特征筛选。

模型构建与评价:构建模型所使用的3种分类器 分别为逻辑回归(logistic regression)、随机森林(random forest)和极致梯度提升(extreme gradient boosting,XGboost)。绘制对应的受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线并计算曲线下 面积(area under curve,AUC)以评价模型的诊断效 能。通过 Delong 检验比较不同分类器之间 AUC 的 差异。

人机竞赛:由另 2 位事先不知道病理结果的高年 资放射科医生对所有图像进行侵袭性概率评分(0~1 分)。医生对于侵袭性的评价主要结合患者年龄、实性 成分比例、毛刺征、胸膜凹陷等,根据临床经验对侵袭 性概率进行主观评分,医生对侵袭性概率的最终评分 为两高年资医生的评分均值。通过 Delong 检验比较 医生与最优分类器的诊断效能。

5.统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。t 检验用 于正态分布的两独立样本的均值比较,皮尔逊卡方检 验用于样本间构成比的比较,曼-惠特尼 U 检验用于 非正态独立样本中位数的比较。采用组内相关系数 (ICC)以及带 L2 惩罚项的逻辑回归进行特征筛选。 通过逻辑回归(LG)、随机森林(RF)、极致梯度提升 (XGboost)分别构建鉴别肺腺癌谱分型的影像组学模 型。采用 ROC 曲线及 AUC 评价单个特征及模型的 预测效能,Delong 检验比较不同诊断途径的诊断效 能。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结果

1.一般资料

本研究共纳入 169 例患者,172 个结节,其中 AIS37个,MIA47个,IAC88个。惰性病变组(AIS/ MIA)与 IAC 组的患者年龄差异有统计学意义(P < 0.05),而两组在性别、有无吸烟史、病灶部位上差异无 统计学意义(P > 0.05)。其中,惰性病变组无实性结 节,而 IAC 组有 16个实性结节,纯磨玻璃结节(pure ground glass nodule,pGGN)在惰性病变组中的比例 显著高于 IAC 组,两组的病灶性质差异有统计学意义 (P < 0.05)。惰性病变组的 ROI 体积显著小于 IAC 组,差异有统计学意义(P < 0.05,表1)。

2.分类器预测效能

通过特征提取和 ICC 筛选共得到 863 个特征,通 过进一步嵌入式特征筛选(对 ICC>0.75 的特征进行 带 L2 惩罚项的逻辑回归),共筛选得到 420 个特征。 三种分类器的 ROC 曲线见图 1,逻辑回归、随机森林 以及 XGboost 的 AUC 分别为 0.921、0.956 和 0.958。 XGboost 模型在测试集上的混淆矩阵见图 2。Delong 检验结果提示三种分类器的诊断效能差异无统计学意 义(P>0.05,表 2)。

表1 惰性病变组与 IAC 组的一般资料比较 (n,%)

特征	AIS/MIA (n=84)	IAC (n=88)	统计量	P 值
年龄(岁)	48.71 ± 11.48	55.09 ± 9.60	-3.959(t)	0.022
性别			$1.188(\chi^2)$	0.276
男	24(28.6%)	32(36.4%)		
女	60(71.4%)	56(63.6%)		
吸烟史			$1.320(\chi^2)$	0.251
有	10(11.9%)	16(18.2%)		
无	74(88.1%)	72(81.8%)		
病灶部位			$1.627(\chi^2)$	0.202
右肺	52(61.9%)	46(52.3%)		
左肺	32(38.1%)	42(47.7%)		
病灶性质			58.13(χ^2)	0.000
磨玻璃结节	64(76.2%)	16(18.2%)		
实性/部分实性结节	20(23.8%)	72(81.8%)		
病灶体积(mm ³)	398.44(274.60~627.93)	1525.62(807.15~2960.57)	7.640(Z)	0.000



图 1 三种分类器的 ROC 曲线和人机竞赛。 体积、XGboost 诊断的 ROC 曲线。

图 2 XGboost 在测试集上的混淆矩阵。 图 3 年龄、ROI

ま	Ę	2	De	long	怂	⊷	仕	里	
1	ζ.	4	De	nong	迎	迎	汩	へ	

诊断方法1 (AUC 更大)	诊断方法2	Delong 检验 P 值
XGboost	年龄	0.000
ROI体积	年龄	0.001
XGboost	ROI体积	0.062
XGboost	逻辑回归	0.090
XGboost	高年资医生	0.111
随机森林	高年资医生	0.149
随机森林	逻辑回归	0.166
逻辑回归	高年资医生	0.569
XGboost	随机森林	0.936

3.各种诊断方法比较与人机竞赛

单独用年龄以及 ROI 体积诊断的 ROC 曲线见图 3,AUC 分别为 0.620 和 0.863,两者诊断效能差异有 统计学意义(P<0.05)。ROI 体积与 XGboost 的诊断 效能差异无统计学意义(P>0.05)。高年资医生诊断 的 AUC 为 0.896,Delong 检验结果提示高年资医生与 三种分类器的诊断效能差异均无统计学意义(P 均> 0.05,表 2)。

讨 论

本研究探讨了 CT 影像组学对肺腺癌谱病变侵袭性的诊断价值,并将其与一般诊断指标以及人工判读进行客观比较,研究结果表明 CT 影像组学用于术前判断肺腺癌谱病变侵袭性的准确性较高,与 ROI 体积及人工判读的诊断效能相当。

CT 作为临床上应用最为广泛的诊断技术之一, 可为肺腺癌的诊断提供瘤体形态、边缘形态、瘤-肺界 面、内部结构、瘤周征象等信息。传统的诊断方法依赖 于这些肉眼可分辨的特征,而影像组学则利用大量可 重复性强且精确的特征数据进行准确诊断。已有的对 肺腺癌谱病变侵袭性诊断的影像组学研究集中于磨玻 璃结节[13-15]或部分实性结节[16,17]。将实性结节和亚 实性结节综合在一起的研究较少-She 等^[7] 通过最小 绝对收缩选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)-逻辑回归构建了基于 402 例肺腺癌谱病变的病理分型 CT 影像组学模型,发现 模型评分和性别是预测肺腺癌谱病变侵袭性的独立因 素。该研究模型的诊断效能较高,也更适用于临床情 境。不过有基于分层分析的研究结果表明影像组学在 预测磨玻璃结节/肿块浸润性中的效能高于在预测实 性结节良恶性中的效能[18]。因此,影像组学在不同类 型肺结节/肿块中的独立及综合诊断效能有待进一步 研究。

多项研究表明 CT 图像中肺腺癌谱结节实性成分 含量与肿瘤浸润性显著相关^[19,20],这与本研究中纯磨 玻璃结节(pGGN)在惰性病变中比例显著高于 IAC 组 的结论相符。根据 Fleischner 指南^[21],临床上常使用 肺结节同一平面的长径和短径的均值作为球的直径计 算结节体积。影像组学则是将 ROI 内体素的个数与 体素的体积相乘得到结节体积,这种原理得出的体积 更接近于结节的实际体积。本研究首次将影像组学中 的 ROI 体积单独用于诊断效能评估,并得到 ROI 体 积 AUC 与最优机器学习算法 AUC 差异无统计学意 义的结论。

本研究所采用的三种分类器--逻辑回归、随机森林、XGboost 均属于常规广泛应用的算法,其中 XGboost 被最晚提出(2016 年),也表现出了最优的性能。 Delong 检验是用于不同 ROC 曲线下面积差异显著性 检验的算法,该算法不断被优化以适用于更多的科研 场景^[22]。基于此,笔者在 Python 3.7.6 中编写了相应 的程序以实现不同诊断方法之间 AUC 客观便捷的比 较。

本研究存在以下局限性:①样本量较少且为单中 心回顾性研究,而提取分析的特征相对较多;②图像分 割均由人工手动实现,耗时耗力;③从 XGboost 在测 试集上的混淆矩阵来看,影像组学的预测准确率还不 够理想,但随机森林和 XGboost 算法在训练集上均无 一例误判,说明这两种影像组学模型可能存在一定过 拟合的情况;④图像来自多组参数的多台设备,对图像 质量有一定影响。在今后的研究中,需要扩大样本量 开展多中心前瞻性研究,并开发自动勾画感兴趣区的 软件以及更优化的算法,更加深入便捷地探讨影像组 学特征在肺腺癌谱病变术前病理诊断中的价值,早日 实现影像组学在临床诊断中的应用。

综上所述,影像组学分类器模型进行肺腺癌谱病 变的术前病理诊断具有较高的准确性,其诊断效能与 ROI体积及高年资医生相当,能为临床诊疗提供一定 依据。

参考文献:

- [1] 刘春全,崔永.肺结节评估四大指南比较分析[J].中国肺癌杂志, 2017,20(7):490-498.
- [2] Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors; impact of advances since 2015[J].J Thorac Oncol, 2022, 17(3): 362-387.
- [3] Succony L, Rassl DM, Barker AP, et al. Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: detection, pathology and treatment strategies
 [J].Cancer Treat Rev, 2021, 99(9):102237.
- [4] Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma:prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases[J]. Mod Pathol, 2011, 24 (5):653-664.
- [5] Woo T, Okudela K, Mitsui H, et al. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in stage I disease of Japanese cases[J].Pathol Int, 2012, 62(12):785-791.

- [6] Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, et al. New IASLC/ATS/ERS classification and invasive tumor size are predictive of disease recurrence in stage I lung adenocarcinoma[J].J Thorac Oncol,2013, 8(5):612-618.
- [7] She Y, Zhang L, Zhu H, et al. The predictive value of CT-based radiomics in differentiating indolent from invasive lung adenocarcinoma in patients with pulmonary nodules[J]. Eur Radiol, 2018, 28 (12):5121-5128.
- [8] Behera M, Owonikoko TK, Gal AA, et al. Lung adenocarcinoma staging using the 2011 IASLC/ATS/ERS classification: a pooled analysis of adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma[J].Clin Lung Cancer, 2016, 17(5):e57-e64.
- [9] Van Schil PE, Asamura H, Rusch VW, et al. Surgical implications of the new IASLC/ATS/ERS adenocarcinoma classification [J]. Eur Respir J. 2012. 39(2):478-486.
- [10] Dembitzer FR, Flores RM, Parides MK, et al. Impact of histologic subtyping on outcome in lobar vs sublobar resections for lung cancer: a pilot study[J].Chest,2014,146(1):175-181.
- [11] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J].Eur J Cancer, 2012, 48(4):441-446.
- [12] 吴珊珊,沈桂权,高波.肺癌影像组学研究进展[J].中华放射学杂志,2017,51(12):986-989.
- [13] Zhao FH, Fan HJ, Shan KF, et al. Predictive efficacy of a radiomics random forest model for identifying pathological subtypes of lung adenocarcinoma presenting as ground-glass nodules [J].Front Oncol,2022,12(12):872503.
- [14] Fan L, Fang M, Li Z, et al. Radiomics signature: a biomarker for

the preoperative discrimination of lung invasive adenocarcinoma manifesting as a ground-glass nodule[J].Eur Radiol, 2019, 29 (2):889-897.

- [15] Son JY.Lee HY,Lee KS, et al.Quantitative CT analysis of pulmonary ground-glass opacity nodules for the distinction of invasive adenocarcinoma from pre-invasive or minimally invasive adenocarcinoma[J].PloS one,2014,9(8);e104066.
- [16] Weng Q, Zhou L, Wang H, et al. A radiomics model for determining the invasiveness of solitary pulmonary nodules that manifest as part-solid nodules[J].Clin Radiol, 2019, 74(12):933-943.
- [17] Chae HD, Park CM, Park SJ, et al. Computerized texture analysis of persistent part-solid ground-glass nodules: differentiation of preinvasive lesions from invasive pulmonary adenocarcinomas [J].Radiology,2014,273(1):285-293.
- [18] 黄雪梅,孙英丽,高盼,等.分层分析影像组学模型在肺腺癌诊断 中的价值[J].放射学实践,2022,37(2):191-199.
- [19] 张耀允,余建群.影像组学在磨玻璃结节型肺腺癌的应用研究进 展[J].中国医疗设备,2021,36(2):167-171.
- [20] 胡红梅,冯峰.肺磨玻璃结节 CT 影像组学研究进展[J].放射学实 践,2020,35(11):1472-1475.
- [21] 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.
- [22] Sun X, Xu WC. Fast implementation of DeLong's algorithm for comparing the areas under correlated receiver operating characteristic curves[J].IEEE Signal Process Lett, 2014, 21(11); 1389-1393.

(收稿日期:2023-04-13 修回日期:2023-09-20)