

• 肺结节影像诊断新技术专题 •

CT 直方图分析鉴别肺良恶性纯磨玻璃结节的价值

蔡雅倩, 周小君, 张正华, 李浚利, 闵蕊, 韩丹, 范木英

【摘要】 目的:探讨 CT 直方图分析对肺良恶性纯磨玻璃结节(pGGO)的鉴别诊断价值。**方法:**回顾性分析经组织病理学证实的 52 例 pGGO 的 CT 平扫图像,其中恶性 28 例,良性 24 例。选取横轴面图像中结节最大层面勾画感兴趣区(避开血管、支气管)生成结节的 CT 像素直方图。比较良恶性组间直方图参数及直方图分布特点的差异,采用 Logistic 回归法分析 pGGO 恶变的最佳预测指标及阈值。**结果:**良、恶性组的直方图参数中跨度分别为(590.3 ± 141.5)和(907.2 ± 298.0)HU,最大 CT 值分别为(-333.5 ± 140.4)和(-105.1 ± 244.4)HU,峰度对应 CT 值分别为(-675.1 ± 145.3)和(-468.4 ± 187.0)HU,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$);良性 pGGO 的直方图主要表现为“速升缓降”型,恶性 pGGO 主要表现为“缓升速降”型,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。鉴别良恶性 pGGO 的峰度值临界值为 -553 HU,相应的诊断敏感度和特异度分别为 64.3% 和 87.5%。**结论:**基于像素的 CT 直方图分析技术可为肺良恶性 pGGO 的鉴别诊断提供重要参考依据。

【关键词】 肺结节;磨玻璃影;体层摄影术,X 线计算机;直方图

【中图分类号】 R814.42;R732.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)08-0949-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.08.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of CT histogram analysis in the differentiation of benign and malignant lung pure ground glass opacity nodules CAI Ya-qian, ZHANG Zheng-hua, ZHOU Xiao-jun, et al. Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

【Abstract】 Objective: The objective of this study was to explore the value of CT histogram analysis in the differentiation diagnosis of benign and malignant lung pure ground-glass opacity nodules (pGGO). **Methods:** CT plain scan images of 52 patients with pGGOs confirmed by histopathology were retrospectively analyzed. There were 28 malignant and 24 benign pGGOs. The largest axis of the nodule was selected to outline the region of interest (avoiding blood vessels and bronchi) to generate a CT pixel histogram. The differences of histogram parameters and distribution characteristics were compared using independent sample *t* test or Chi-square test between benign and malignant groups. Logistic regression method was used to analyze the optimal predictive index and threshold of pGGO malignant transformation. **Results:** In the histogram parameters of benign and malignant groups, spans were (590.3 ± 141.5) and (907.2 ± 298.0) HU, respectively; the maximum CT value were (-333.5 ± 140.4) and (-105.1 ± 244.4) HU, respectively; CT values corresponding to kurtosis were (-675.1 ± 145.3) and (-468.4 ± 187.0) HU, respectively; the differences of the three parameters above between the two groups were all statistically significant ($P < 0.05$). The histogram of benign pGGOs mainly showed "rapid rising and slow falling" type, and the malignant pGGOs histogram mainly showed "slow rising and rapid falling" type, there was statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The best cut-off value of kurtosis was -553 HU for differentiating the benign and malignant pGGOs, and the corresponding sensitivity and specificity were 64.3% and 87.5%, respectively. **Conclusion:** Pixel-based CT histogram analysis technology can provide important reference basis for the differential diagnosis of benign and malignant lung pure ground glass opacity.

作者单位: 650032 昆明,昆明医科大学第一附属医院医学影像科(蔡雅倩,周小君,张正华,李浚利,闵蕊,韩丹),肺功能室(范木英)

作者简介: 蔡雅倩(1991-),女,湖北荆州人,硕士研究生,主要从事胸部影像诊断工作。

通讯作者: 韩丹, E-mail: kmhandan@sina.com

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2019J1229)

【Key words】 Pulmonary nodules; Ground-glass opacity; Tomography, X-ray computed; Histogram

近年来,随着高分辨率 CT 在肺部应用的普及,对肺磨玻璃结节(ground-glass opacity, GGO)的检出率不断增高。准确的定性诊断对于选择合适的治疗方案、改善患者预后至关重要。国际早期肺癌行动计划(International Early Lung Cancer Action Program, I-ELCAP)筛查结果显示 GGO 中纯磨玻璃结节(pure ground-glass opacity, pGGO)的检出率为 4.2%^[1]。因恶性形态学征象(分叶、毛刺征、空泡征等)在肺 pGGO 中的出现率较低,故 pGGO 的定性诊断较难,目前国内外对 pGGO 的主要处理办法是将影像评估的结节大小、密度及随访改变作为判断手术时机的重要因素^[2-3],pGGO 的大小与良恶性的关系尚无明确定论,而其内出现实性成分则为恶性的可能性较大,尤其是随访过程中如 pGGO 变成混杂磨玻璃结节(mixed ground-glass opacity, mGGO),则提示为恶性的可能性更大。影像科医师肉眼观察结节的密度变化有一定限度,临床上常用指标为平均 CT 值,但常规 CT 值测量可能受到容积效应的影响。而 CT 直方图可以对病灶内每个像素点的 CT 值进行客观、准确的判断,发现病灶内肉眼无法观察到的细微密度改变。因此,本研究将探讨基于像素的 CT 直方图分析技术在鉴别肺内良、恶性 pGGO 中的价值。

材料与方法

1. 临床资料

将本院 2016 年 6 月—2019 年 1 月收治的经手术病理证实的 52 例单发 pGGO 患者纳入研究。根据病理结果将 pGGO 分为 2 组:恶性组 28 例,包括原位腺癌 9 例、微浸润性腺癌 12 例和浸润性腺癌 7 例;良性组 24 例,包括不典型腺瘤样增生 15 例、肺纤维化及玻璃样变 4 例、慢性炎症 5 例。纳入标准:①胸部 HRCT 平扫发现直径大于 5mm 的 pGGO,避免因病灶过小勾画结节轮廓引起误差;②经手术病理证实;③患者资料完整。排除标准:①CT 图像质量不佳;②患者有基础肺疾病,如慢性阻塞性肺疾病、结核和尘肺等。52 例中男 14 例,女 38 例,年龄 28~88 岁,平均(51.92±12.89)岁。7 例有吸烟史。

2. CT 检查方法

使用 Siemens Somatom Definition AS 128 层螺旋 CT 机进行胸部 HRCT 扫描,扫描范围自肺尖至肺底,扫描参数:Care

kV Semi 和自动管电流调制技术,100 kV,80 mAs,螺距 0.938,重建层厚 1.0 mm,层间距 1.0 mm,重建卷积函数为 B70f。图像分析时肺窗窗宽 1500 HU、窗位 -400 HU,纵隔窗窗宽 350 HU、窗位 40 HU^[4]。

3. 图像后处理及分析

将重建后的 1 mm 肺窗薄层传入联影后处理工作站 uWS-CT(ROO4),在 CT 薄层横轴面图像上选取病灶最大层面,由一位从事胸部影像诊断的医师沿病灶边缘勾画 ROI,避开可分辨的血管和支气管,每个病灶勾画 3 次 ROI,取 3 次的平均值。根据手工勾画的 ROI,软件可自动生成基于像素的病灶 CT 值直方图(图 1),记录直方图分布特点,并可获得直方图参数,包括跨度、峰度、均值、峰度对应 CT 值、最小和最大 CT 值。直方图的分布特点间接反映其偏度,是描述变量分布对称性的统计量,分为速升缓降、缓升速降、缓升缓降和速升速降四种类型。

4. 统计学方法

使用 SPSS 21.0 软件包进行数据处理,使用独立样本 *t* 检验和 χ^2 检验比较良、恶性组间临床资料及直方图参数的差异,使用二元 Logistic 回归分析筛选 pGGO 恶变的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

良、恶性组 pGGO 测量值及患者临床资料的比较结果见表 1。两组间年龄、性别、有无吸烟史和病灶大小的差异无统计学意义($P > 0.05$)。直方图参数中平均 CT 值、峰值和最小 CT 值在两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$),而跨度、峰度对应 CT 值及最大 CT 值的组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

两组病变的 CT 直方图分布特点的比较结果见表

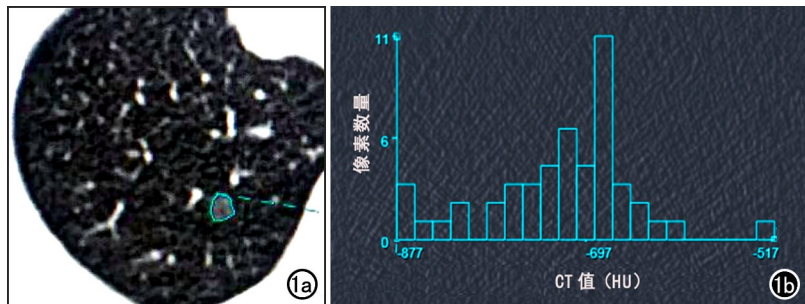


图 1 右上肺 pGGO。a)选取结节最大层面,勾画结节轮廓,获得测量 ROI,注意避开血管和支气管等;b)软件自动生成 ROI 的 CT 值直方图,横轴代表 CT 值,纵轴代表像素点个数。

速降型,两组间直方图分布特点的差异有统计学意义($\chi^2=28.534, P<0.001$)。

表1 两组的临床资料及直方图参数值的比较

指标	良性组	恶性组	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	50.6±13.9	53.1±12.1	-0.690 ^a	0.493
性别比(男/女)	6/18	8/20	0.084 ^a	0.772
吸烟史(有/无)	4/20	3/25	0.393 ^a	0.531
病灶大小(cm)	1.13±0.42	1.29±0.63	-1.030	0.308
最小 CT 值(HU)	-936.0±68.3	-965.6±64.3	1.605	0.115
最大 CT 值(HU)	-333.5±140.4	-105.1±244.4	-4.201	<0.001
平均 CT 值(HU)	-641.6±107.9	-611.3±98.6	-1.057	0.295
峰度	30.3±6.5	32.0±6.2	-0.970	0.337
峰度对应 CT 值(HU)	-675.1±145.3	-468.4±187.0	-4.396	<0.001
跨度(HU)	590.3±141.5	907.2±298.0	-5.013	<0.001

注:^a 为卡方值,其它统计量为 t 值。

表2 良、恶性组 pGGO 直方图分布特点的比较 (例)

分型	良性	恶性
缓升速降	2	19
速升缓降	18	2
缓升缓降	4	5
速升速降	0	2

2. 良性组多表现为速升缓降型,恶性组多表现为缓升诊断效能分析:将组间差异有统计学意义的 3 个直方图参数(跨度、峰度对应 CT 值、最大 CT 值)纳入 Logistic 回归模型,筛选恶性 pGGO 的独立危险因素,结果显示峰度对应 CT 值对预测 pGGO 的恶变有一定价值($B=0.006, P=0.019$),其它两个指标无预测意义。经 ROC 曲线分析,峰度对应 CT 值预测肺良、恶性 pGGO 的曲线下面积为 0.799(图 2),截断值、敏感度和特异度分别为-553 HU、64.3%和 87.5%。

讨 论

肺 pGGO 的影像表现无特异性,常见于多种病理异常,如炎症、出血、水肿、局灶性纤维化和肿瘤等^[5],pGGO 中大部分属于 TNM 分期的非 I a 病灶, I a 类

病灶占比为 12%~40%^[6]。目前,对于恶性征象不典型的 pGGO 常建议患者长期随访,但有可能耽误了患者的最佳治疗时间窗。有研究结果表明, I a 期患者术后 5 年生存率接近 100%^[7-8]。因此,快速、有效地明确结节性质,尽早切除恶性结节是治疗的关键所在。病理上 pGGO 从不典型腺瘤样增生逐渐演变发展至浸润性腺癌的过程中,由于肿瘤细胞扩散能力逐渐增强,其内会出现实性成分,病灶内 CT 值可出现一定程度的升高。

近几年来随着 HRCT 的不断发展和普及,影像图片所能反映的信息越来越多元化、精准化,但影像医师的肉眼观察能力有限,计算机辅助诊断系统和人工智能仍处于研究和试用阶段,尚未形成行业准则。本研究中采用的直方图技术是目前运用较为广泛的一种定量分析技术,可以较准确地定量分析病灶内的组织成分,通过测量病灶内每个像素点的 CT 值,能客观准确地反映病灶内肉眼无法观察到的细微结构改变,而且此技术具有操作简单、获取信息方便、快捷等优点^[9]。已有不少学者将直方图分析应用于乳腺肿块、甲状腺结节、胆管肿瘤和腮腺肿瘤的鉴别诊断^[10-13];在呼吸系统方面,也有文献报道将此项技术应用于肺灌注成像和肺实性结节的鉴别诊断^[14-15],但这项技术在良、恶性肺 pGGO 的鉴别诊断方面的应用相关报道较少且结果不尽相同。本研究将探讨 CT 直方图分析在良、恶性肺 pGGO 鉴别诊断中的价值。

本研究结果显示,良、恶性肺 pGGO 组之间最小 CT 值、平均 CT 值差异无统计学意义($P>0.05$)。而曹恩涛等^[2]报道良恶性 pGGO 组间平均 CT 值的差异有统计学意义($P<0.05$)。笔者认为结果不一致的原因可能是由于平均 CT 值即使避开血管、肺纹理等结构,仍受到患者年龄、呼吸程度、基础疾病等多种因素的影响^[16]。直方图参数中峰度是指病灶内占比最大的 CT 值区间的像素点个数,本研究中这一参数在两组间的差异无统计学意义($P>0.05$),可能的原因是像素点的个数与病灶大小有关。而峰度对应的 CT 值、最大 CT 值、直方图的跨度及分布特点在两组间的差异有统计意义($P<0.05$)。直方图的跨度是描述变量变化范围的参数,跨度越大表明 CT 值波动范围越大,提示结节内密度不均,本研究中恶性组的直方图跨度值较良性组大,是因为恶性 pGGO 内出现了部分肉眼难以观察到的实性成分;而良性结节由于其内密度通常比较均匀,因此跨度值小。峰度对应 CT 值反映了病灶内占比最大的 CT 值区间,反映的是病变内主体 CT 值的密度范围,恶性 pGGO 的峰度对应 CT 值较良性 pGGO 大,表明恶性结节的主体密度高于良性结节,也提示其内可能出现了实性成分,与曹勇等^[17]

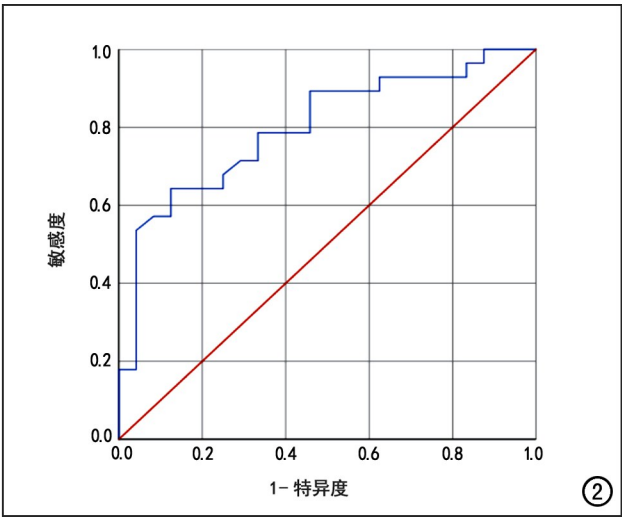


图2 峰度对应 CT 值的 ROC 曲线,曲线下面积为 0.799。

的研究结果一致。本研究中最大 CT 值在两组间的差异有统计学意义($P < 0.05$),与张宏等^[16]的研究结果一致。直方图的分布特点间接反映了直方图的偏度,表示其分布相对于平均值的不对称性,速升缓降和缓升速降均表明直方图分布形态偏移程度较大,恶性 pGGO 多为缓升速降型,表明其峰度偏向正轴方向,病灶内密度趋于较高的一侧,这种改变与恶性 pGGO 内成分混杂(出现较多实性成分)有关;良性 pGGO 则多为速升缓降型,表明结节内密度均匀,CT 值较小。本组研究结果与 Kamiya 等^[9]的研究结果一致。直方图的分布特点也可为良、恶性 pGGO 的鉴别诊断提供重要依据。Logistic 回归分析结果显示,仅峰度对应 CT 值是预测 pGGO 恶变的独立风险因素,当阈值取 -553HU 时,AUC 为 0.799,相应的鉴别诊断敏感度和特异度分别为 64.3% 和 87.5%,表明该指标在预测 pGGO 恶变上有一定参考价值。

综上所述,基于像素的 CT 直方图分析技术可为肺良、恶性 pGGO 的鉴别诊断提供重要参考依据,且操作简便,较人工分析的准确性及客观性更好。本研究的不足之处:(1)需扩大样本量,进一步对结果进行验证;(2)仅考虑了密度因素,未引入形态学、大小和随访等相关指标,尚需在今后的研究中进一步深入分析。

参考文献:

- [1] Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, et al. CT screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds[J]. *Radiology*, 2015, 277(2): 555-564.
- [2] 曹恩涛,于红,范丽,等.纯磨玻璃密度结节肺腺癌的 CT 三维定量分析[J]. *中华放射学杂志*, 2016, 50(12): 940-945.
- [3] 王群.肺部磨玻璃结节的诊治策略[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(3): 160-162.
- [4] 谢超,谢晓东,娄可心,等.肺磨玻璃结节的 CT VAL-plus 在预测肿瘤病理侵袭性中的应用[J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37(2): 234-238.
- [5] 许海兵,沈孝翠,吉玉刚.肺部磨玻璃样结节的影像学表现与其良

- 恶性的相关性[J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(7): 1006-1009.
- [6] Ichinose J, Kohno T, Fujimori S, et al. Invasiveness and malignant potential of pulmonary lesions presenting as pure ground-glass opacities[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20(5): 347-352.
- [7] Wilshire CL, Louie BE, Manning KA, et al. Radiologic evaluation of small lepidic adenocarcinomas to guide decision making in surgical resection[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(3): 979-988.
- [8] Zhou J, Li Y, Zhang Y, et al. Solitary ground-glass opacity nodules of stage IA pulmonary adenocarcinoma: combination of ¹⁸F-FDG PET/CT and high-resolution computed tomography features to predict invasive adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 23312-23321.
- [9] Kamiya A, Murayama S, Kamiya H, et al. Kurtosis and skewness assessments of solid lung nodule density histograms: differentiating malignant from benign nodules on CT[J]. *Jap J Radiol*, 2014, 32(1): 14-21.
- [10] 李晓峰,刘彩云,石岩,等.基于 Tirm 序列联合直方图及纹理特征分析鉴别乳腺良恶性病变[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(12): 1009-1013.
- [11] 张雨,范雪,娜迪热·铁列吾汗.三维彩色直方图在鉴别甲状腺良恶性结节中的应用[J]. *生物医学工程与临床*, 2018, 22(1): 34-37.
- [12] 于泳,丁玉芹,花村,等.多期增强 MRI 和表观扩散系数直方图鉴别肝内胆管囊腺瘤及囊腺癌的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(6): 442-446.
- [13] 宋承汝,程敬亮,张勇,等.高分辨率 DWI 表观扩散系数直方图鉴别腮腺常见肿瘤[J]. *放射学实践*, 2019, 34(7): 749-754.
- [14] Okada M, Nomura T, Nakashima Y, et al. Histogram-based comparison between dynamic and static lung perfusion blood volume images using dual energy CT[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 108: 269-275. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.08.012.
- [15] 迟淑萍. CT 灰度直方图对实性肺结节的鉴别诊断价值[J]. *放射学实践*, 2016, 31(9): 866-869.
- [16] 张宏,丁必彪,魏恒乐,等.高分辨率 CT 对肺纯磨玻璃结节侵袭性的预测价值[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38(3): 436-440.
- [17] 曹勇,曹斌.基于 CT 直方图定量分析技术鉴别肺磨玻璃结节良恶性的临床应用价值[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2018, 16(10): 72-74.

(收稿日期:2019-10-08 修回日期:2020-02-26)

• 肺结节影像诊断新技术专题 •

能谱 CT 成像评价晚期非小细胞肺癌化疗近期疗效的价值

朱巧,任翠,张艳,李美娇,王晓华

【摘要】 目的:探讨能谱 CT 定量参数评价晚期非小细胞肺癌(NSCLC)化疗近期疗效的临床应用价值。**方法:**前瞻性搜集 34 例拟行化疗的晚期非小细胞肺癌患者,在化疗前、后均行能谱 CT 双期增强扫描,测量治疗前、后病变在动脉期(AP)和静脉期(VP)的 CT 值、能谱定量参数值及能谱曲线的斜率(λ)。根据 RECIST 1.1 标准将患者分为两组:有效组(完全缓解及部分缓解)15 例和无效组(疾病稳定及疾病进展)19 例,比较两组患者治疗前、后病变的强化程度及能谱参数值的差异。将治疗前组间差异有统计学意义的参数纳入 logistic 回归方程,筛选出对疗效有预测价值的参数,并生成预测化疗有效的新变量(new variable, NV),对进入方程的参数及 NV 进行 ROC 曲线分析,并比较其预测化疗疗效的能力。**结果:**有效组与无效组之间患者的人口学资料、临床分期、肿瘤的病理类型和分化程度的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前有效组的动脉期和静脉期标准化碘浓度(NIC_{AP} 、 NIC_{VP})、能谱曲线斜率(λ_{AP} 、 λ_{VP})均高于无效组(15.53 ± 4.34 vs. 12.20 ± 4.00 , 32.86 ± 7.96 vs. 23.29 ± 6.03 , 2.26 ± 0.65 vs. 1.81 ± 0.47 , 2.49 ± 0.52 vs. 1.85 ± 0.40 ; P 均 <0.05)。有效组治疗后 NIC_{AP} 、 NIC_{VP} 均较治疗前降低(12.64 ± 3.80 vs. 15.53 ± 4.34 , 27.09 ± 7.48 vs. 32.86 ± 7.96 ; P 均 <0.05)。治疗前 NIC_{VP} 及 λ_{VP} 进入 Logistic 回归方程, NIC_{VP} 、 λ_{VP} 和 NV 预测进展期 NSCLC 化疗疗效的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.832、0.823 和 0.898,两两比较结果显示 3 个参数之间 AUC 的差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** NIC_{VP} 及 λ_{VP} 值能够预测晚期 NSCLC 化疗疗效,两者联合可以提高预测效能。

【关键词】 非小细胞肺癌; 化疗; 体层摄影术, X 线计算机; 能谱成像

【中图分类号】 R734.2; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)08-0953-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.08.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Spectral CT imaging in evaluating the short-term efficacy of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer ZHU Qiao, REN Cui, ZHANG Yan, et al. Department of Radiology, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China

【Abstract】 Objective: To study the value of quantitative parameters of spectral CT imaging in evaluating the short-term efficacy of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 34 patients with advanced NSCLC received chemotherapy were prospectively collected. According to RECIST 1.1, the patients were divided into two groups: 15 cases in the effective group (the tumor showed complete or partial remission after therapy) and 19 cases in the ineffective group (the tumor showed stable or progressive after therapy). All patients underwent dual phase contrast enhanced spectral CT scan before and after chemotherapy. The CT value, spectral CT quantitative parameters and slope of spectral curve (λ) of the lesions in arterial phase (AP) and venous phase (VP) before and after treatment were measured and compared. The parameters with statistical differences between the two groups before treatment were studied using logistic regression analysis to find out the valuable parameters and establish equation [could be regarded as a new variable (NV)]. The parameters included into the equation and the NV were analyzed by ROC curve, and their ability to predict the efficacy of chemotherapy was compared. **Results:** There was no significant difference in clinical data between the two groups ($P>0.05$). Before therapy, the normalized iodine concentration (NIC) and λ in AP and VP (named NIC_{AP} and NIC_{VP} , λ_{AP} and λ_{VP}) of the effective group were higher than those in the ineffective group (15.53 ± 4.34 vs. 12.20 ± 4.00 , 32.86 ± 7.96 vs. 23.29 ± 6.03 , 2.26 ± 0.65 vs. $1.81\pm$

作者单位: 100083 北京, 北京大学第三医院放射科

作者简介: 朱巧(1987-), 女, 湖北黄冈人, 博士, 住院医师, 主要从事胸部影像诊断工作。

通讯作者: 王晓华, E-mail: wxhmed@126.com

0.47, 2.49 $\pm$ 0.52 vs. 1.85 $\pm$ 0.40, respectively; all $P < 0.05$). The NIC_{AP} and NIC_{VP} of the effective group after chemotherapy were all lower than those before chemotherapy (12.64 $\pm$ 3.80 vs. 15.53 $\pm$ 4.34, 27.09 $\pm$ 7.48 vs. 32.86 $\pm$ 7.96; all $P < 0.05$). NIC_{VP} and λ_{VP} were finally included into the logistic regression equation. The areas under the ROC curve (AUC) of NIC_{VP} , λ_{VP} and NV for predicting the chemotherapy efficacy of advanced NSCLC were 0.832, 0.823 and 0.898, respectively. The AUC of NV were the largest, but there was no significant difference compared to the AUC of NIC_{VP} and λ_{VP} ($P > 0.05$).

Conclusion: NIC_{VP} and λ_{VP} has potential benefit in predicting chemotherapy response of advanced NSCLC. The combination of NIC_{VP} and λ_{VP} can improve the prediction efficacy.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Tomography, X-ray computed; Spectral imaging

肺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤,也是癌症死亡的主要病因之一,占总癌症死亡率的 18.4%。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的 80%~85%^[1-2],多数患者确诊时已属晚期,化疗是不可切除的Ⅲ期及Ⅳ期 NSCLC 患者综合治疗的主要治疗方法之一^[3]。及时准确地评价化疗疗效,对患者治疗方案的选择及预后判断具有重要的临床意义。

基于治疗前、后肿瘤最大长径变化情况的实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 版是目前临床上评价肺癌疗效的主要方法^[4],但存在一定的局限性。由于肿瘤体积的变化往往需要数周甚至数月,肿瘤在治疗后形成的瘢痕和局部水肿可掩盖其真实的体积变化情况,导致评价滞后或不准确。肿瘤内血管生成是肿瘤生长及转移的重要因素,靶向药物及化疗等治疗过程中,肿瘤内微循环的改变早于肿瘤大小的改变,因此对疗效的评估应结合可以反映肿瘤内血管生成等功能改变方面的相关信息^[5]。可用于评价肿瘤血流灌注的影像学检查主要包括 CT 灌注成像、MR 灌注成像、能谱 CT 成像、PET-CT/MRI 等。已有研究发现,利用能谱 CT 扫描获得肿瘤内碘浓度比 CT 值能更准确地区分病灶的强化程度,且与肿瘤血流灌注参数、最大标准化摄取值等参数之间均有一定的相关性^[6-7]。碘浓度可以评估肿瘤的血供,并在靶向治疗或化疗前后有明显变化^[8-9]。因此,本研究通过比较晚期 NSCLC 化疗有效组与无效组治疗前、后的能谱 CT 参数值的差异,旨在探讨能谱 CT 评价并预测晚期 NSCLC 化疗疗效的价值,并筛选出能预测化疗疗效的能谱参数及其阈值等。

材料与方法

1. 研究对象

将 2018 年 4 月—2019 年 6 月在北京大学第三医院进行化疗并在治疗前后行双能 CT 增强扫描的晚期 NSCLC 患者观察。纳入标准:①经病理证实为 NSCLC;②基线及随访复查均行能谱 CT 成像;③基

线检查在治疗开始前 4 周内进行。排除标准:①图像质量不佳,临床资料不全;②化疗前已行手术或放疗;③无可测量的靶病灶。最终本研究共纳入 34 例 NSCLC 患者,年龄 47~81 岁,平均(60.9 $\pm$ 8.5)岁;其中男 25 例,女 9 例;腺癌 16 例,鳞癌 10 例,其它病理类型(包括腺鳞癌、大细胞癌等)8 例;TNM 分期Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 22 例。

2. 化疗方案

33 例患者行含铂两药联合方案化疗,其中采用培美曲塞+顺铂者 10 例,培美曲塞+卡铂 8 例,吉西他滨+顺铂 8 例,吉西他滨+奈达铂 3 例,紫杉醇+顺铂 3 例,紫杉醇+卡铂 1 例;1 例患者行多西他赛单药化疗。所有患者均化疗 2 个周期,每个周期 21 天,在第 2 次化疗结束后 1 周行能谱 CT 检查。

3. 检查方法

使用 GE Revolution 双能 CT 行胸部增强扫描。患者取仰卧位,扫描范围自肺尖至肺底,采用能谱成像(gemstone spectral imaging, GSI)模式,80/140 kVp 瞬时管电压切换技术,扫描参数:200 mA, 0.5 s/r, 螺距 0.992, 层厚 5 mm, 层间距 5 mm。使用高压注射器按照 1.5 mg/kg 的剂量经肘静脉注入非离子型对比剂碘海醇(300 mg I/mL)及生理盐水 20 mL,注射流率 3 mL/s。注射对比剂后约 25 s 行动脉期(arterial phase, AP)扫描、50 s 行静脉期扫描(venous phase, VP)。扫描后对原始数据进行薄层重建(层厚 1.25 mm, 层间距 1.25 mm),重建数据传送至 GE AW 4.7 工作站,对能谱成像数据进行分析 and 图像后处理。

4. 数据分析和图像后处理

由 2 位放射医师独立采用 GSI Viewer 软件对成像数据进行分析。选取横轴面图像上显示病变的最大层面,测量病变的短径(S)和长径(L),并勾画感兴趣区域(region of interest, ROI)测量能谱参数。病变密度均匀时 ROI 面积超过病灶面积的 2/3;病变密度不均匀时,取病变实性部分测量,避开坏死、空洞、钙化及血管等,尽可能绘制较大的 ROI,尽量使平扫及增强

两期图像上所勾画的 ROI 的大小、形态及位置保持一致。测量指标:动脉期 (AP) 和静脉期 (VP) 图像上病变的碘浓度 (iodine concentration of lesion, LIC)、同层面主动脉的碘浓度 (iodine concentration of aorta, AIC) 和 70keV 单能图像上病变的 CT 值。所有指标测量 3 次后取平均值。测量过程中保存由系统自动分析生成的.csv 数据文件,导入电脑中用 Microsoft Office Excel 软件打开并进行数据分析。计算标准化碘浓度 (normalized iodine concentration, NIC)、能谱曲线斜率 (slope of spectral curve, λ) 和强化程度 (即增强后 CT 值较平扫 CT 值的变化量, Δ CT):

$$NIC = \frac{LIC}{AIC}$$

(1)

$$\lambda = \frac{CT_{40keV} - CT_{100keV}}{60}$$

(2)

$$\Delta CT_{AP} = CT_{\text{动脉期}} - CT_{\text{平扫}}$$

(3)

$$\Delta CT_{VP} = CT_{\text{静脉期}} - CT_{\text{平扫}}$$

(4)

CT_{40keV} 、 CT_{100keV} 分别为 40keV、100keV 单能量下 ROI 的 CT 值。

5. 疗效评价

根据基线及复查能谱 CT 图像上病灶的表现,按照 RECIST 1.1 标准进行疗效评价,按疗效将病灶分为有效组和无效组,有效组包括完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR),无效组包括疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD)。CR:目标病灶消失。PR:病灶长径比基线缩小 $\geq 30\%$ 。PD:病灶长径比基线增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。SD:病灶长径比基线有缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。

6. 统计分析

使用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计学分析。对数据进行正态分布及方差齐性检验,符合正态分布的计量资料的组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前、后能谱参数的变化采用配对样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料采用非参数检验。性别、临床分期、病理类型及分化程度构成比的比较采用 Fisher 精确概率法。对差异有统计学意义的能谱参数建立 Logistic 回

归模型,获得联合参数方程,并使用 Medcalcversion18.11.6 统计学软件绘制其受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线,评价各参数和联合参数方程预测化疗疗效的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料

34 例入组患者中无效组 19 例,有效组 15 例,两组间年龄分布、基线与复查的时间间隔、病变最大径及性别、病理类型、临床分期和分化程度的构成比的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 研究对象的临床资料

指标	无效组 (n=19)	有效组 (n=15)	t 值	P 值
年龄* (岁)	61.9 $\pm$ 8.6	59.7 $\pm$ 8.5	0.729	0.471
性别 (例)			—	0.462
男	15(77.8%)	10(66.7%)		
女	4(22.2%)	5(33.3%)		
间隔时间* (周)	8.5 $\pm$ 2.2	8.1 $\pm$ 2.6	0.463	0.647
最大径* (cm)	3.89 $\pm$ 1.45	4.59 $\pm$ 1.99	1.194	0.241
病理类型 (例)			—	0.804
腺癌	8(42.1%)	8(53.3%)		
鳞癌	6(31.6%)	4(26.7%)		
其它	5(26.3%)	3(20.0%)		
临床分期 (例)			—	0.724
Ⅲ期	6(31.6%)	6(40.0%)		
Ⅳ期	13(69.4%)	9(60.0%)		
分化程度 (例)			—	0.299
中~低	18(94.7%)	12(80.0%)		
高	1(5.3%)	3(20.0%)		

注:* 组间比较采用 t 检验;— 组间比较采用 Fisher 精确检验,无统计量的具体数值。

2. 两组治疗前、后 CT 值及能谱参数的比较

有效组治疗后 NIC_{AP} 和 NIC_{VP} 均较治疗前降低,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);而治疗前、后病灶的强化程度 (ΔCT_{AP} 、 ΔCT_{VP})、碘浓度 (IC_{AP} 、 IC_{VP}) 和能谱曲线斜率 (λ_{AP} 、 λ_{VP}) 的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 2、图 1。

无效组中各指标在治疗前、后的变化均无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 2、图 2。

3. 治疗前、后两组病灶的 CT 值及能谱参数的比较

表 2 两组在治疗前、后能谱 CT 参数值的比较

指标	有效组		t 值	P 值	无效组		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
ΔCT_{AP} (HU)	31.90 $\pm$ 20.34	23.55 $\pm$ 15.55	1.807	0.092	25.85 $\pm$ 13.01	29.00 $\pm$ 21.25	0.699	0.494
ΔCT_{VP} (HU)	32.98 $\pm$ 15.62	28.03 $\pm$ 13.56	1.447	0.170	26.20 $\pm$ 10.52	27.27 $\pm$ 21.53	0.208	0.837
IC_{AP} (100 μ g/mL)	16.66 $\pm$ 5.65	13.62 $\pm$ 4.90	2.052	0.059	13.81 $\pm$ 4.90	13.03 $\pm$ 4.17	0.870	0.396
NIC_{AP} ($\times 10^{-2}$)	15.53 $\pm$ 4.34	12.64 $\pm$ 3.80	2.274	0.039	12.20 $\pm$ 4.00	11.79 $\pm$ 3.03	0.622	0.542
IC_{VP} (100 μ g/mL)	21.24 $\pm$ 7.75	18.27 $\pm$ 5.87	2.005	0.065	16.12 $\pm$ 4.67	16.06 $\pm$ 4.27	0.045	0.965
NIC_{VP} ($\times 10^{-2}$)	32.86 $\pm$ 7.96	27.09 $\pm$ 7.48	2.605	0.021	23.29 $\pm$ 6.03	26.58 $\pm$ 5.44	1.727	0.101
λ_{AP}	2.26 $\pm$ 0.65	2.06 $\pm$ 0.87	0.689	0.502	1.81 $\pm$ 0.47	1.73 $\pm$ 0.41	0.630	0.537
λ_{VP}	2.49 $\pm$ 0.52	2.30 $\pm$ 0.66	1.380	0.189	1.85 $\pm$ 0.40	1.81 $\pm$ 0.71	0.206	0.839

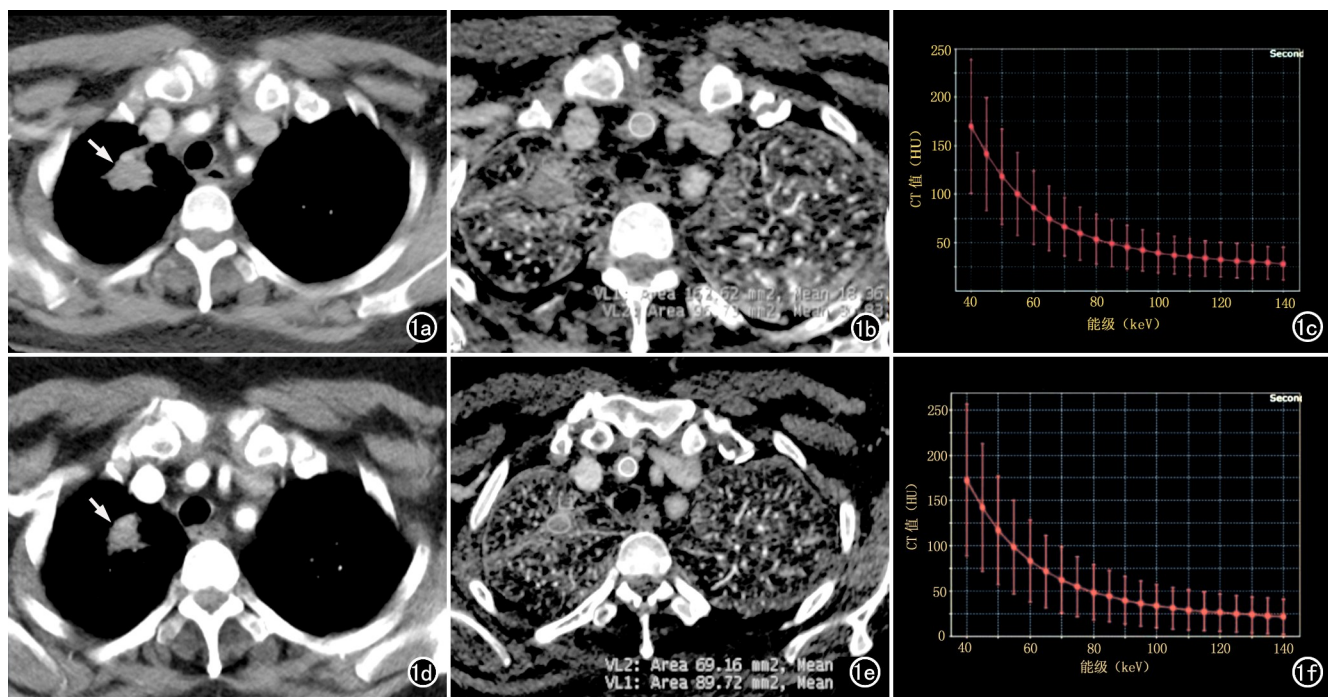


图1 肺腺癌患者,女,54岁。a)化疗前增强扫描静脉期图像,示右肺上叶类圆形肿块(箭),最长径2.57cm; b)能谱成像静脉期碘(水)基物质图,示病变的IC为 $18.36 \times 10^2 \mu\text{g/mL}$,同层面主动脉的IC为 $30.83 \times 10^2 \mu\text{g/mL}$, NIC_{VP} 为 59.6×10^{-2} ; c)静脉期能谱曲线示 λ 值为2.25; d)化疗8周后复查,增强扫描静脉期图像示右肺上叶肿块(箭)最长径为1.77cm,疗效评价为PR; e)静脉期碘(水)基物质图,病变的IC为 $21.30 \times 10^2 \mu\text{g/mL}$,同层面主动脉的IC为 $44.04 \times 10^2 \mu\text{g/mL}$,NIC为 48.3×10^{-2} ,较治疗前减小; f)静脉期能谱曲线示 λ 值为2.33。

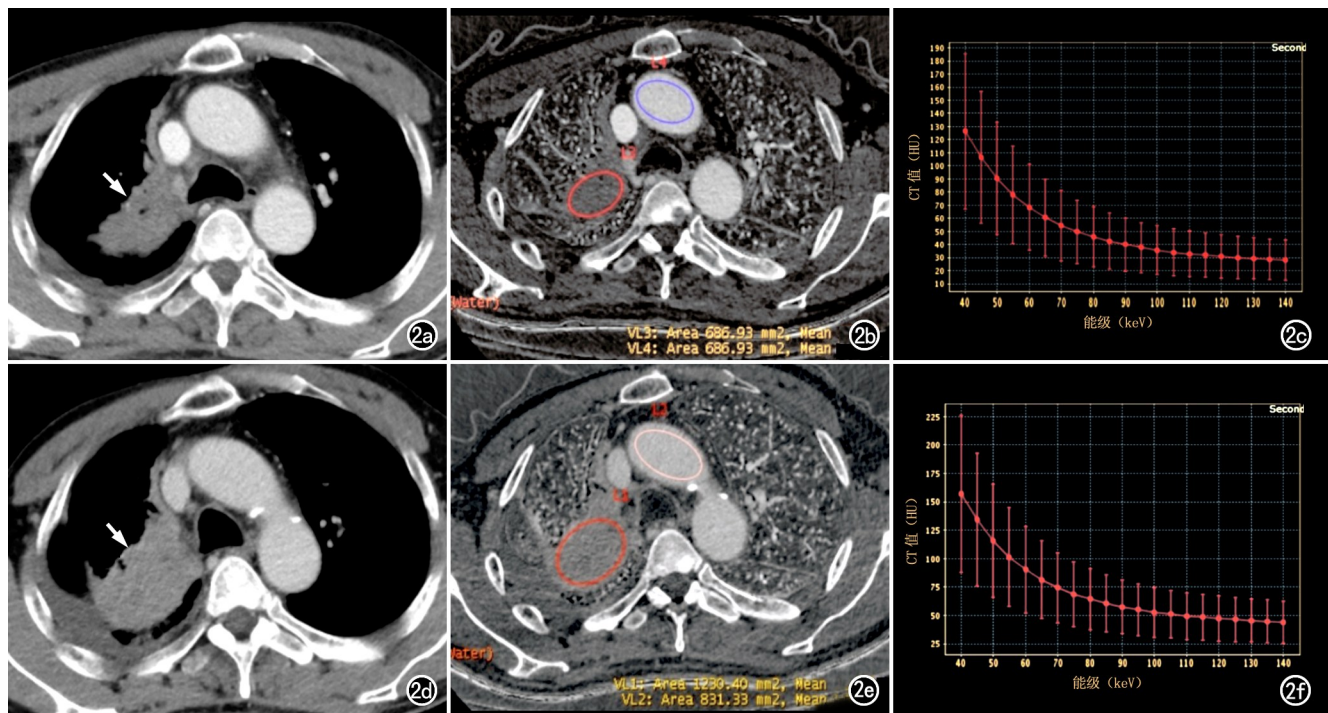


图2 肺腺癌患者,男,60岁。a)化疗前增强扫描静脉期图像,示右肺上叶类圆形肿块(箭),最长径为4.43cm; b)能谱成像静脉期碘(水)基物质图,示病变的IC为 $12.77 \times 10^2 \mu\text{g/mL}$,同层面主动脉的IC为 $58.56 \times 10^2 \mu\text{g/mL}$,NIC为 21.8×10^{-2} ; c)静脉期能谱曲线示 λ 值为1.50; d)化疗后9周复查,增强扫描静脉期示右肺上叶肿块(箭)最长径为5.94cm,疗效评价为PD; e)静脉期碘(水)基物质图示病变 IC_{VP} 为 $18.26 \times 10^2 \mu\text{g/mL}$,同层面主动脉碘浓度为 $46.15 \times 10^2 \mu\text{g/mL}$, NIC_{VP} 为 39.5×10^{-2} ,较治疗前升高; f)静脉期能谱曲线示 λ 值为1.72。

治疗前,有效组的 NIC_{AP} 、 NIC_{VP} 、 λ_{AP} 和 λ_{VP} 均高于无效组(表 2、图 3),差异均有统计学意义(t 值分别为 2.315、3.995、2.361 和 4.031, P 值分别为 0.027、 <0.001 、0.024 和 <0.001);而有效组的 ΔCT_{AP} 、 ΔCT_{VP} 、 IC_{AP} 和 IC_{VP} 与无效组比较,差异均无统计学意义(t 值分别为 1.575、1.552、1.054 和 1.511, P 均 >0.05)。治疗后,有效组的 NIC_{AP} 、 NIC_{VP} 、 λ_{AP} 、 λ_{VP} 、 ΔCT_{AP} 、 ΔCT_{VP} 、 IC_{AP} 和 IC_{VP} 与无效组比较,差异均无统计学意义(t 值分别为 0.727、0.229、1.428、2.015、0.119、0.831、0.378 和 1.268, P 均 >0.05)。

4. 能谱参数预测化疗疗效的 ROC 曲线分析

以治疗前 NIC_{AP} 、 NIC_{VP} 、 λ_{AP} 和 λ_{VP} 为自变量,疗效作为因变量建立 logistic 回归模型,经逐步拟合, NIC_{VP} 和 λ_{VP} 进入模型($P<0.05$),其偏回归系数分别为 0.185 和 2.549,优势比(odds ratio, OR)分别为 1.203 和 12.796,回归方程为 $Logit(P) = -10.875 + 0.185NIC_{VP} + 2.549\lambda_{VP}$ 。将 NIC_{VP} 和 λ_{VP} 代入 logistic 回归方程产生预测疗效的新变量(new variable, NV),对治疗前 NIC_{VP} 、 λ_{VP} 以及 NV 进行 ROC 曲线分析。结果见表 3、图 4。 NIC_{VP} 、 λ_{VP} 和 NV 预测进展期 NSCLC 化疗疗效的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.832、0.823 和 0.898,以 NV 的 AUC 最大。进一步两两比较,结果显示 3 个参数间 AUC 的差异均无统计学意义(λ_{VP} 与 NIC_{VP} : $Z = 0.102$, $P = 0.919$; λ_{VP} 与 NV: $Z = 1.523$, $P = 0.128$; NIC_{VP} 与 NV: $Z = 1.330$, $P = 0.183$)。

表 3 治疗前 NIC_{VP} 、 λ_{VP} 和 NV 预测进展期 NSCLC 化疗疗效的分析结果

变量	AUC	95%CI	标准误	P 值	阈值	敏感度	特异度
NIC_{VP}	0.832	0.664~0.937	0.071	0.001	0.2778	73.3%	84.2%
λ_{VP}	0.823	0.654~0.932	0.073	0.001	2.29	66.7%	84.2%
NV	0.898	0.746~0.975	0.054	<0.001	0.57	80.0%	94.7%

讨 论

能谱 CT 通过单个 X 线球管瞬时高、低能切换达

到双能量成像,可以同时得到 40~140 keV 范围内不同 keV 的单能量图像并获得相应 keV 下组织结构的 CT 值,经过后处理可以绘制能谱曲线,计算有效原子序数,对扫描图像进行物质分离。能谱曲线反映物质的能量衰减特征,由组织本身的理化性质所决定,能谱曲线的形状类似或走行一致则反映 2 个部位具有相似的组织结构和病理类型^[10]。临床上可根据不同的诊断目的选择基物质对,如碘/水基物质图,可量化测量增强检查后局部组织内的碘浓度(IC),进而反映病灶的强化程度和血供特点^[11]。已有研究表明,能谱参数中碘浓度、能谱曲线的斜率,与肺癌分化程度、病理类型、生物学行为、EGFR 基因突变和 Ki-67 表达水平等具有相关性,有助于鉴别肺结节的良恶性及淋巴结转移,并且在肿瘤靶向药物治疗、放化疗和射频消融等非手术治疗前、后有显著差异,具有评估肺癌疗效的潜力^[12]。

1. 晚期 NSCLC 化疗前后能谱 CT 参数的变化

目前国内外使用能谱 CT 成像评估肺癌非手术治疗疗效的研究相对较少,且增强后测量 IC 的时相不同,但都发现肺癌治疗后有效组的 IC 较治疗前降低。Baxa 等^[13] 比较了晚期 NSCLC 患者抗 EGFR 靶向药物治疗后动脉期 IC、静脉期 IC 的变化,发现反应组其动脉期 IC 均较治疗前降低,其中静脉期 IC 治疗前后降低较为显著且有统计学意义,认为静脉期 IC 更能反映肿瘤内部血供情况及治疗的有效性。国内余花艳等^[14] 和包如意等^[15],分别选取动脉期、静脉期图像进行测量,结果均显示 IC 可反映肿瘤治疗的疗效。

本文结果显示晚期 NSCLC 化疗后有效组的 NIC_{AP} 、 NIC_{VP} 较化疗前均显著降低, ΔCT_{AP} 、 ΔCT_{VP} 、 IC_{AP} 和 IC_{VP} 在化疗后均降低,但与治疗前的差异无显著统计学意义。增强 CT 图像上对病灶 CT 值的测量以及在能谱 CT 图像上对 IC 的测量,都会受到对比剂用量、增强扫描延迟时间、患者体重及血流动力学状态等因素的影响,CT 值的测量还会受到病变内出血和

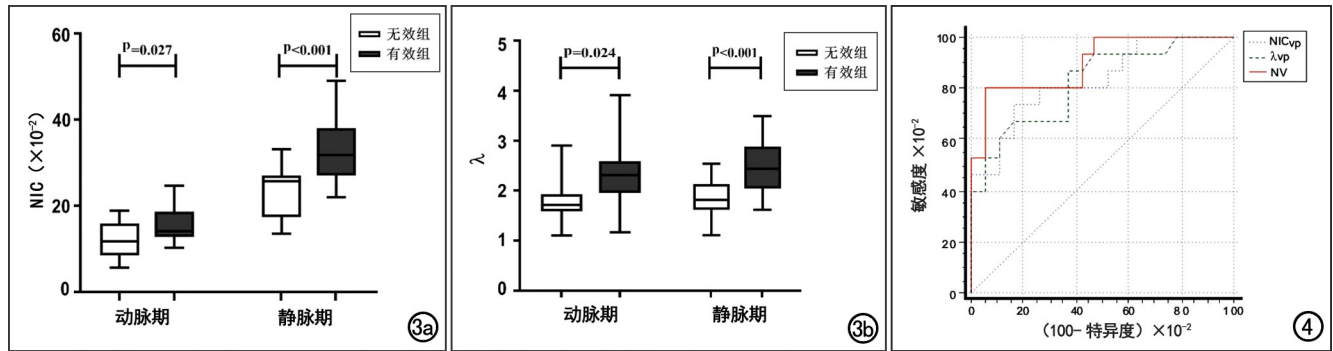


图 3 治疗前两组中能谱参数均值比较的箱式图。a)有效组的 NIC_{AP} 和 NIC_{VP} 显著高于无效组;b)有效组的 λ_{AP} 和 λ_{VP} 显著高于无效组。图 4 治疗前 NIC_{VP} 、 λ_{VP} 及 NV 预测进展期 NSCLC 化疗疗效的 ROC 曲线,以 NV 的 AUC 最大,提示其诊断效能最高。

钙化等因素的影响。NIC 是肿瘤与同层面主动脉 IC 的比值,相对而言可以在一定程度上减少个体差异的影响,故相对于 CT 值和 IC 的绝对值, NIC 是更客观的评价指标^[16],与本文的研究结果一致。

传统化疗可能影响肿瘤血管化,研究表明多种肿瘤(包括 NSCLC^[17]、直肠癌^[18]和胰腺癌^[19]等)在常规化疗后 CT 其灌注参数值降低。许多化疗药物是能够破坏血管内皮细胞的细胞毒性药物,血管内皮细胞死亡后血管生成因子的分泌减少,可能是导致化疗有效时肿瘤血管减少的机制^[20]。能谱 CT 成像可以确定组织中碘的分布及含量。对碘浓度的定量分析可间接反映组织的微循环状态,以及在特定时相的灌注水平,因此可反映组织的血管化程度^[21],进而反映肿瘤治疗的疗效^[22]。本研究结果显示, NIC_{VP} 在化疗前、后的变化更为显著,与 Baxa 等^[13]的结果一致。动脉期的强化程度和 IC 取决于血管内的对比剂含量,可以反映供血血管的数量及血流量;静脉期的强化程度和 IC 不仅受血管内对比剂的影响,更受血管外组织间隙的对比剂含量影响^[23]。恶性肿瘤的新生血管多不成熟,血管基底膜不完整,缺乏平滑肌、外皮细胞等的保护,微血管的通透性增加^[24],且引流的静脉和淋巴管较少,导致静脉期血管外对比剂增加且滞留,使病灶在静脉期的强化程度及 IC 更高。随着化疗的进程,治疗有效的肿瘤,肿瘤细胞被细胞毒性化疗药物杀死,肿瘤细胞增殖被抑制,肿瘤血管减少,血流灌注下降,血管内、外的对比剂含量减少。

2. 能谱参数预测化疗疗效的价值

化疗是进展期肺癌的重要治疗手段之一,但临床上有些患者会出现化疗后的毒副作用大于受益的情况,因此筛选出可以预测化疗疗效的影像学指标,对于选择合适的治疗方案,减少不必要的毒副作用具有重要价值。本研究发现,有效组治疗前的 NIC_{AP}、NIC_{VP}、 λ_{AP} 和 λ_{VP} 均明显高于无效组,同时采用二分类 Logistic 回归模型检验各参数与疗效的相关性,结果显示 NIC_{VP} 和 λ_{VP} 均进入 Logistic 回归模型,偏回归系数为正值,说明随着 NIC_{VP} 和 λ_{VP} 的增大,化疗有效的概率增加。已有研究表明,高灌注状态的肿瘤对化疗敏感性更高, Hong 等^[25]发现晚期肺腺癌化疗有效者治疗前的 IC 明显高于无效者,与本文的研究结果一致。肿瘤高灌注状态提示肿瘤内血供丰富,化疗药物易于肿瘤内聚集,更易杀伤细胞;肿瘤低灌注状态易导致组织缺氧,乏氧细胞易发生耐药,导致化疗治疗无效。 Lin 等^[26]发现高级别 NSCLC 增强后的能谱曲线斜率 λ_{VP} 显著低于低级别 NSCLC。增强后能谱曲线斜率受组织中对对比剂含量的影响,可放大高级别及低级别肿瘤的能谱曲线斜率差异。高级别 NSCLC 由于恶性度和

侵袭性高,肿瘤生长速度快,超出其血液供应,肿瘤内的微血管密度相对低,增强后组织内的对比剂浓度相对低,在低 keV 图像上的 CT 值较低,导致其能谱曲线的斜率较低。本研究中有有效组在治疗前的能谱曲线斜率最高,可能与肿瘤组织血供相对丰富,增强后组织内碘对比剂含量高,以及低 keV 时 CT 值更高有关。

本研究进一步比较了 Logsitic 回归分析生成的新变量 NV 与 NIC_{VP} 和 λ_{VP} 对化疗疗效的预测价值,结果显示 NV 预测化疗有效的 AUC 高于 NIC_{VP} 和 λ_{VP} ,但三者间差异无显著统计学意义,这表明 NV、NIC_{VP} 和 λ_{VP} 预测晚期 NSCLC 化疗疗效的作用近似。本研究中包含 NIC_{VP} 和 λ_{VP} 的 Logistic 回归模型产生的新变量 NV,以 ≥ 0.57 作为阈值时,预测 NSCLC 化疗有效的敏感度和特异度分别为 80.0% 和 94.7%。

3. 本研究的局限性

本研究存在一定的局限性:第一,样本量相对较小,没有对肺癌的具体病理类型及不同化疗方案进行分组,有必要进行大样本的研究,进一步更加全面准确的评估能谱 CT 成像评价晚期 NSCLC 的化疗疗效;第二,随访时间相对较短,未能通过长期随访证实疗效,未能对患者进行生存分析;第三,仅选取肿瘤最大层面勾画 ROI,不能反映整个肿瘤体积内的全部信息,小肿瘤或肿瘤边缘层面易受部分容积效应的影响;第四,能谱 CT 定量参数由两位医师共同测量,但未对测量者间的一致性进行评价。

综上所述,本研究结果表明能谱 CT 定量参数这 NIC_{VP} 和 λ_{VP} 的基线值,能够预测晚期 NSCLC 化疗疗效,化疗前 NIC_{VP} 及 λ_{VP} 值越高,化疗有效的概率越大;治疗后有效组的 NIC_{AP} 及 NIC_{VP} 值均显著低于无效组;两个参数联合可以提高预测的准确性。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018; GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.
- [3] 中华医学会, 中华医学学会肿瘤学分会, 中华医学杂志社. 中华医学学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.
- [4] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [5] Shanbhogue AK, Karnad AB, Prasad SR. Tumor response evaluation in oncology: current update[J]. J Comput Assist Tomogr, 2010, 34(4): 479-484.
- [6] Zhang LJ, Wu S, Wang M, et al. Quantitative dual energy CT measurements in rabbit VX2 liver tumors: comparison to perfusion CT measurements and histopathological findings[J]. Eur J

- Radiol, 2012, 81(8):1766-1775.
- [7] Schmid-Bindert G, Henzler T, Chu TQ, et al. Functional imaging of lung cancer using dual energy CT: how does iodine related attenuation correlate with standardized uptake value of ^{18}F FDG-PET-CT[J]. Eur Radiol, 2012, 22(1):93-103.
- [8] Knobloch G, Jost G, Huppertz A, et al. Dual-energy computed tomography for the assessment of early treatment effects of regorafenib in a preclinical tumor model: comparison with dynamic contrast-enhanced CT and conventional contrast-enhanced single-energy CT[J]. Eur Radiol, 2014, 24(8):1896-1905.
- [9] Kawamoto S, Fuld MK, Laheru D, et al. Assessment of iodine uptake by pancreatic cancer following chemotherapy using dual-energy CT[J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(2):445-456.
- [10] 宁先英, 李浩, 杨明, 等. CT 能谱定量分析对肺腺癌与鳞癌的鉴别诊断价值[J]. 放射学实践, 2017, 32(3):237-241.
- [11] 黄仁军, 李勇刚. 能谱 CT 的临床应用与研究进展[J]. 放射学实践, 2015, 30(1):81-83.
- [12] 徐晓莉, 宋伟, 隋昕, 等. 双能量 CT 在肺癌中的应用及发展前景[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(2):273-277.
- [13] Baxa J, Matouskova T, Krakorova G, et al. Dual-phase dual-energy CT in patients treated with Erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: possible benefits of iodine quantification in response assessment[J]. Eur Radiol, 2016, 26(8):2828-2836.
- [14] 余花艳, 任统伟. 肺癌化疗前后增强能谱 CT 成像中碘含量变化与疗效的关系[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(1):64-66.
- [15] 包如意, 李梦颖, 葛莹, 等. 能谱 CT 成像中碘(水)图在肺癌化疗疗效评估中的应用[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(12):1941-1943.
- [16] Chandarana H, Megibow AJ, Cohen BA, et al. Iodine quantification with dual-energy CT: phantom study and preliminary experience with renal masses[J]. AJR, 2011, 196(6):693-700.
- [17] Li XS, Fan HX, Fang H, et al. Value of whole-tumor dual-input perfusion CT in predicting the effect of multiarterial infusion chemotherapy on advanced non-small cell lung cancer[J]. AJR, 2014, 203(5):497-505.
- [18] Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, et al. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience[J]. Radiology, 2007, 244(2):486-493.
- [19] Kawamoto S, Fuld MK, Laheru D, et al. Assessment of iodine uptake by pancreatic cancer following chemotherapy using dual-energy CT[J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(2):445-456.
- [20] Prezzi D, Khan A. Perfusion CT imaging of treatment response in oncology[J]. Eur J Radiol, 2015, 84(12):2380-2385.
- [21] Lee HY, Lee KS, Ahn MJ, et al. New CT response criteria in non-small cell lung cancer: proposal and application in EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. Lung Cancer, 2011, 73(1):63-69.
- [22] Kim YN, Lee HY, Lee KS, et al. Dual-energy CT in patients treated with anti-angiogenic agents for non-small cell lung cancer: new method of monitoring tumor response[J]. Korean J Radiol, 2012, 13(6):702-710.
- [23] Baxa J, Vondráková A, Matoušková T, et al. Dual-phase dual-energy CT in patients with lung cancer: assessment of the additional value of iodine quantification in lymph node therapy response[J]. Eur Radiol, 2014, 24(8):1981-1988.
- [24] Yi CA, Lee KS, Kim EA, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density[J]. Radiology, 2004, 233(1):191-199.
- [25] Hong SR, Hur J, Moon YW, et al. Predictive factors for treatment response using dual-energy computed tomography in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. Eur J Radiol, 2018, 101(4):118-123.
- [26] Lin LY, Zhang Y, Suo ST, et al. Correlation between dual-energy spectral CT imaging parameters and pathological grades of non-small cell lung cancer[J]. Clin Radiol, 2018, 73(4):412-412.

(收稿日期:2019-10-02 修回日期:2020-01-15)

• 肺结节影像诊断新技术专题 •

基于薄层 CT 的三维影像组学在预测亚厘米磨玻璃样肺腺癌浸润程度的价值

谭明瑜, 赵伟, 马伟玲, 孙英丽, 金惊, 李铭

【摘要】 目的:探讨基于术前薄层 CT 的三维影像组学预测亚厘米磨玻璃样肺腺癌浸润程度的临床应用价值。**方法:**回顾性分析华东医院 2013 年 1 月—2017 年 7 月经病理证实的 394 例亚厘米肺腺癌患者(共 446 个结节)的术前肺部薄层 CT 和临床资料。选取 2013 年 1 月—2015 年 12 月的 253 例患者的 286 个结节为验证集;2016 年 1 月—2017 年 7 月 141 例患者的 160 个结节为训练集。所有病例参照病理金标准分为浸润前病变和浸润性病变,且所有结节均逐层勾画 ROI 而得到其容积感兴趣区(VOI)。采用 Matlab 2016b 软件从每个结节的 VOI 中提取 475 个影像组学特征,利用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)进行特征筛选,随后建立影像组学标签。采用单因素及多因素分析方法筛选出训练集中两组病变间差异有统计学意义的变量并建立回归模型,进一步在验证集中对此模型进行验证。采用 ROC 曲线评价模型对结节浸润性的预测效能。**结果:**经可重复性分析及 LASSO 降维,最终筛选出 13 个影像组学特征并建立影像组学标签。多因素分析结果显示影像组学标签和 CT 值是预测肺癌浸润程度的独立危险因素。在训练集中,回归方程、CT 值和影像组学标签的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.785(95%CI:0.730~0.840)、0.742(95%CI:0.681~0.802)和 0.696(95%CI:0.630~0.760)。在验证集中,回归模型、CT 值和影像组学标签的 AUC 分别为 0.704(95%CI:0.618~0.790)、0.683(95%CI:0.595~0.772)和 0.674(95%CI:0.588~0.761)。**结论:**基于薄层 CT 的三维影像组学特征联合临床资料建立的多因素 logistic 回归模型对预测亚厘米级磨玻璃结节样肺腺癌的浸润程度具有很好的临床应用价值及发展前景。

【关键词】 肺结节;磨玻璃密度影;体层摄影术,X 线计算机;影像组学;容积感兴趣区

【中图分类号】 R734.2;R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)08-0960-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.08.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



3D radiomics analysis based on thin-slice CT images for preoperatively predicting the invasiveness of pulmonary adenocarcinoma appearing as sub-centimeter ground-glass nodules TAN Ming-yu, ZHAO Wei, MA Wei-ling, et al. Department of Radiology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to investigate the value of 3D radiomics based on thin-slice CT images in preoperatively predicting the invasiveness of pulmonary adenocarcinoma appearing as sub-centimeter ground-glass nodules. **Methods:** A retrospective analysis of CT images and clinical data of 394 patients with 446 sub-centimeter GGNs from January 2013 to July 2017 was conducted in the study. A total of 253 patients (286 nodules) from January 2013 to December 2015 were included into a training set; and 141 patients (n=160) from January 2016 to July 2017 were selected as a validation set. Each case was divided into pre-invasive lesion group or invasive lesion group based on pathological results. And the area of interest (ROI) was delineated layer by layer in all the nodules and then volumetric ROI (VOI) was obtained for measurement. Matlab 2016b software was used to extract 475 radiomic features from each VOI, and then the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) was used to select features and construct a radiomic signature. Univariate and

作者单位:200040 上海 复旦大学附属华东医院放射科(谭明瑜,马伟玲,孙英丽,金惊,李铭);410011 湖南,中南大学湘雅二医院放射科(赵伟)

作者简介:谭明瑜(1996—),女,重庆人,硕士研究生,住院医师,主要从事肺小结节的诊断工作。

通讯作者:李铭, E-mail: minli77@163.com

基金项目:上海卫健委智慧医疗医学影像重大项目(2018ZHYL0103);国家科技部国家重点研发计划(2017YFC0112905)

multi-variate analyses were used to train statistically significant variables between the two groups and to establish a model, and the model was validated in the validation set. The model performance was assessed by the area under the curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC). **Results:** After reproducibility analysis and LASSO logistic regression, 13 robust radiomic features were selected to establish the radiomic signature. After multivariate analysis, radiomic signature and CT values were identified as independent risk factors for predicting the invasiveness of sub-centimeter GNNs. In the training set, the AUCs of the regression model, CT value and radiomics signature were 0.785 (95% CI: 0.730~0.840), 0.742 (95% CI: 0.681~0.802) and 0.696 (95% CI: 0.630~0.706), respectively. In the validation set, the AUCs for the predictive power of the regression model, CT value, radiomics signature were 0.704 (95% CI: 0.618~0.790), 0.683 (95% CI: 0.595~0.772) and 0.674 (95% CI: 0.588~0.761), respectively. **Conclusion:** The multivariate logistic regression model based on the 3D radiomic signature of thin-slice CT images and clinical data performs well in predicting the invasiveness of sub-centimeter GNNs.

【Key words】 Lung nodules; Ground-glass opacity; Tomography, X-ray computed; Radiomics; Volumetric region of interest

随着低剂量 CT (low-dose computed tomography, LDCT) 肺部疾病筛查的广泛推广, 临床上表现为磨玻璃样的肺小结节 (ground-glass nodules, GGNs) 越来越常见^[1], 其中很大一部分结节的直径小于 10 mm。大多数亚厘米大小的 GGNs 最后被病理证实为早期肺腺癌, 但目前对这类病变的治疗方案以及管理策略还存在较大的争议。一般来讲, 不典型腺瘤样增生 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH) 和原位腺癌 (adenocarcinomas in Situ, AIS) 等浸润前期病变的生长速率较慢, 只需要定期随访即可, 即使后期需行手术治疗, 患者的 5 年生存率也接近 100%; 而微浸润性腺癌 (minimally invasive adenocarcinoma, MIA) 和浸润性腺癌 (invasive adenocarcinoma, IA) 等浸润性病变一般需要择期或立即手术治疗^[2-3]。因此, 在术前准确诊断肺腺癌的浸润程度显然十分重要。

尽管以往已经有多位研究者推荐以 10 mm 为界值来区分 GGNs 肺腺癌的浸润前病变与浸润性病变^[4-5], 但仍有不少亚厘米级的 GGNs 最后被证实为 MIA 或 IA^[6-7]。由于亚厘米大小的肺腺癌处于肿瘤的早期阶段, 发展缓慢, 较少出现传统的提示为恶性的影像学征象, 临床上诊断相对困难。近年来通过挖掘隐藏在图像之中的大量肉眼不可见、具有很大临床价值的信息来辅助临床决策制定、进而达到精准医疗的方法, 也就是影像组学, 已经成为研究热点^[8-9]。

目前, 关于影像组学鉴别肺腺癌浸润程度的研究相对较少, 尤其是针对亚厘米级的 GGNs。本研究旨在探讨基于术前薄层 CT 图像的三维影像组学分析在预测亚厘米级磨玻璃样肺腺癌浸润程度中的临床应用价值。

材料与方法

本研究为回顾性分析, 已经我院伦理委员会批准, 豁免患者知情同意书。

1. 研究对象

回顾性分析华东医院 2013 年 1 月—2017 年 7 月符合本研究要求的 394 例患者共 446 个亚厘米大小磨玻璃结节的影像学资料。纳入标准: ①具有完整的肺部薄层 CT 平扫图像; ②CT 图像上结节最大直径 ≤ 10 mm; ③在 CT 图像上表现为磨玻璃结节, 包括纯磨玻璃结节和部分实性结节; ④经手术病理证实为肺腺癌。排除标准: ①术前接受过新辅助放化疗等相关治疗; ②图像质量不佳, 影响定量分析。记录患者的临床资料, 包括年龄、性别、吸烟史等。

将 2013 年 1 月—2015 年 12 月收治的 253 例患者共 286 个结节作为训练集: 男 74 例, 女 212 例; 年龄 22~77 岁, 平均 (54.4 ± 11.4) 岁。

将 2016 年 1 月—2017 年 7 月收治的 141 例患者共 160 个结节作为验证集: 男 45 例, 女 115 例; 年龄 16~80 岁, 平均 (54.5 ± 13.4) 岁。

2. CT 检查方法

CT 扫描机型包括 GE Discovery CT750 HD、GE LightSpeed VCT 64 排、Somatom Definition Flash、Somatom Sensation 16, 各 CT 机型的扫描参数及扫描的结节数量详见表 1。所有患者取仰卧位, 在深吸气后屏气状态下进行扫描。本研究选用距手术时间最近的一次 CT 平扫图像进行后续的分析, 两者的间隔时间为 1~96 天, 中位数为 7 天。

2. 结节分割以及标注

所有的 CT 图像先由 PACS 以 DICOM 格式

表 1 各 CT 机型的扫描参数及结节数量

参数	GE Discovery CT750 HD	Light Speed VCT	Somatom Definition Flash	Somatom Sensation 16
管电压(kV)	120	120	120	120
管电流(mA)	200	200	200	200
螺距	0.984	0.984	1.000	0.800
准直器宽度(mm)	0.625×64	0.625×64	0.60×64	0.750×16
旋转时间(s/r)	0.50	0.50	0.33	0.35
扫描视野(cm ²)	50×50	50×50	50×50	50×50
重建层厚(mm)	1.25	1.25	1.00	1.00/1.50
重建间距(mm)	1.25	1.25	1.00	1.00/1.50
重建算法	标准	标准	中度锐利	中度锐利
结节数量	82	145	86	129

出,然后导入开源医疗图像处理及导航软件 3D Slicer 4.8.0(Brigham and Women’s Hospital),对肺结节进行标注(图 1~2)。先由一位低年资医师使用软件内标注工具在所有肺结节所在层面的 CT 图像上逐层对结节进行感兴趣区(ROI)的勾画,尽可能剔除结节外的血管、支气管以及胸膜等结构,随后由一位高年资医师对标注结果进行审核、修改,包括位置、边界等信息,最后每个结节所有层面的 ROI 融合成其容积感兴趣区(volume of interest, VOI),所有结节的 VOI 内的全部 CT 数据以 NII(脱敏格式)格式导出用于后续影像组学特征的提取。

3. 影像组学特征提取

使用 Matlab 2016b 软件对 446 个 GGNs 进行像素归一化处理后,每个结节共提取了 475 个影像组学特征,包括灰度直方图特征、灰度共生矩阵特征(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)和灰度游程矩阵

特征(gray-level run lengths matrix, GLRLM)^[10]。所有计算影像组学特征的公式详见以往的研究^[11]。

4. 可重复性分析

对提取的 475 个特征进行可重复性分析,分析方法:总样本的 446 个结节中随机选取 60 个 GGNs,让两位分别有 7 年和 16 年胸部影像诊断经验的放射科医师分别独立进行病灶的分割和标注。一个月后,有 7 年经验的医师再对这 60 个结节进行分割。采用组内相关系数(inter-class correlation, ICC)对 2 位医师勾画的不同 ROI 所得到的 475 个特征进行一致性分析,ICC>0.75 认为其一致性较好。其余的 386 个结节均由具有 7 年经验的医师进行分割,由具有 16 年经验的医师进行审核(具体实验流程图见图 3)。

5. CT 形态学特征的评估

所有患者的 CT 图像均由 2 位放射科医师(分别有 25 年和 15 年胸部影像诊断经验)独立进行评估,对

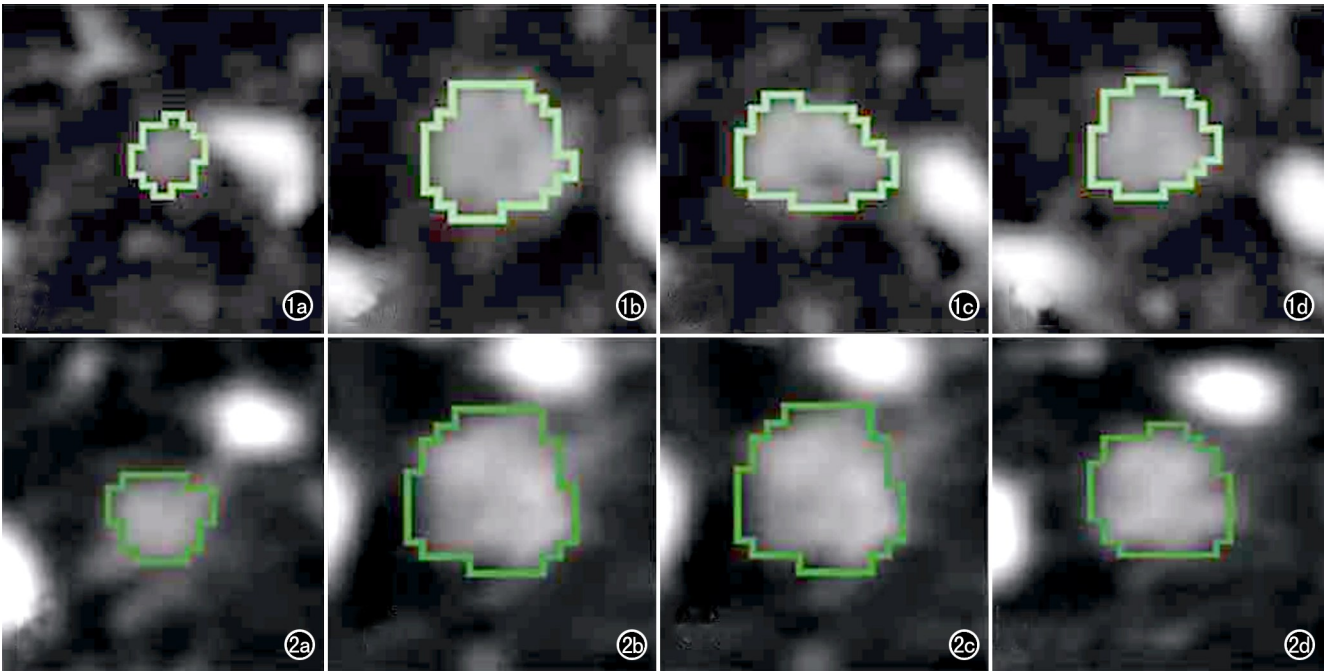


图 1 a~d) 患者,女,22 岁,右肺上叶 GGO,经病理证实为原位癌,采用 3D-slicer 软件逐层对结节进行分割和标注。图 2 a~d) 患者,男,58 岁,左肺上叶 GGO,经病理证实为浸润性腺癌,采用 3D-slicer 软件逐层对结节进行分割和标注。

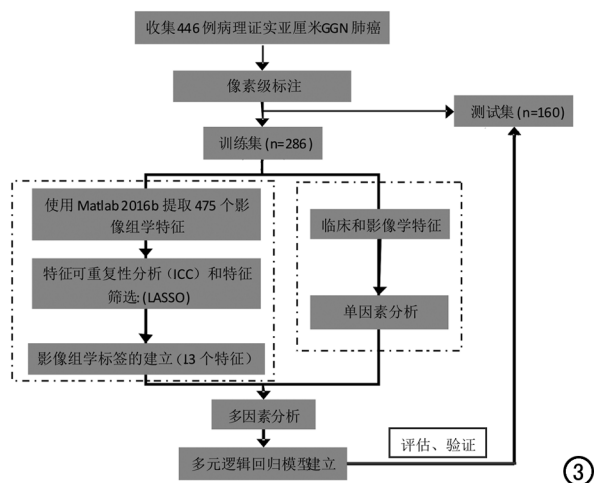


图3 研究步骤和流程示意图。

CT 形态学特征的评估内容: 结节的大小、类型(窗位-700HU, 窗宽 1500HU)、形态、边界、CT 值及邻近血管改变等。结节大小的测量取横轴面的最大径, 类型分为纯磨玻璃结节和混合磨玻璃结节, 形态包括圆形、卵圆形和不规则形, 边界分为清晰(定义为无分叶和毛刺)和不清晰, 胸膜牵拉定义为连结结节和胸膜之间的细小纤维灶, 血管改变定义为穿过病灶的血管增粗、扭曲或病灶周围血管聚集^[12], 支气管改变定义为穿过病灶的支气管增粗、扭曲或者支气管阻塞。CT 值为 3 次 ROI 测量值的平均值, 勾画 ROI 是尽可能避开血管和支气管。

6. 术后病理检查

所有 GGNs 的病理结果均由具有 5 年以上临床经验的病理科医师按照最新的指南进行评估^[3], 分为 AAH、AIS、MIA 和 IA, 其 AAH 和 AIS 定义为浸润前病变, MIA 和 IA 定义为浸润性病变。

7. Logistic 回归模型分析

本研究中采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)的方法在训练集中筛选出具有鉴别意义的特征^[13], 随后基于筛选出的特征来计算影像组学标签值。分析临床特征、传统影像学征象以及影像学标签在训练集的两组病变之间的差异, 将差异有统计学意义的特征纳入多因素回归分析, 建立 Logistic 回归模型。对回归模型的独立验证在验证集上进行, 内部验证在低年资医师第二次标注的 60 例数据和高年资医师第一次标注的 60 例数据上进行。使用 AUC 值来评价列线图的效能。

8. 统计学分析

分别使用 R 3.4.3 (<http://www.Rproject.org>)、SPSS 23.0 和 MedCalc 软件对数据进行统计学分析。

对连续变量使用独立样本 t 检验或克瓦氏 H 检验(Kruskal-Wallis H)检验, 对分类变量使用卡方检验。LASSO 算法使用“glmnet”工具包进行特征降维, 筛选出具有鉴别诊断价值的影像组学特征。多因素回归分析用于模型的建立, ROC 曲线用于评价多变量 logistic 回归模型的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床资料和 CT 征象的组间比较

446 个 GGNs 中, 134 个(30.04%)为浸润前病变, 312 个(69.96%)为浸润性病变。训练集和验证集中患者的基本临床信息和影像学征象详见表 3。统计分析结果显示, 训练集和验证集中结节的大小、类型、边界、形态、血管改变及 CT 值在浸润前病变及浸润性病变间的差异均有统计学意义($P < 0.05$), 其余临床特征及传统影像学征象的组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 影像组学特征的分析

对医师提取的影像组学特征进行可重复性分析, 低年资医师两次标注获得的各项纹理参数值的一致性均较好, ICC 为 0.7883~0.9914; 低年资医师与高年资医师对同一组结节(60 例)进行标注后获得的各项纹理参数比较, 一致性均较好, ICC 为 0.7513~0.9787。由此得到的 127 个较为稳定的特征被纳入后续分析。随后, 在 286 个结节组成的训练集中, 采用 LASSO 算法筛选出 13 个对鉴别亚厘米肺腺癌浸润程度最具价值的特征(图 4)。每个结节可根据公式(1)计算得到相应的影像组学标签(radiomic signature, RS):

$$\begin{aligned} \text{RS} = & 3.037495 + 0.1483 \times \text{mean_50_0} + 6.75\text{E}-08 \times \text{Correlation_45_90_0} + 0.00211967 \times \text{mean_50_1} - 1.36\text{E}-05 \times \text{LRE_0_1} \\ & - 0.0002457 \times \text{Contrast_45_90_1} + 0.00166204 \times \text{SD_25_1.5} - 0.0087193 \times \text{LRE_0_1.5} - 0.0513177 \times \text{LRE_90_1.5} + 1.72\text{E} \\ & - 05 \times \text{Contrast_0_135_1.5} - 1.68\text{E}-05 \times \text{Contrast_45_90_1.5} \\ & + 0.00417945 \times \text{SD_10_2} + 2.53\text{E}-05 \times \text{Contrast_45_45_2} + 6.69\text{E}-05 \times \text{RLN_135_2.5} \end{aligned} \quad (1)$$

训练集和验证集中浸润性病变的影像组学标签值均高于浸润前期病变(表 2), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 在训练集和验证集中影像组学标签的 AUC 值分别为 0.696(95%CI: 0.630~0.760)和 0.674(95%CI: 0.588~0.761)。

3. 多变量 logistic 回归分析

在 GGOs 的临床资料、常规 CT 征象及影像组学标签中, 有 7 个特征在浸润性和非浸润性 GGOs 组间的差异有统计学意义(表 2), 将这 7 个特征纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示, CT 值和影像组学标

表 2 训练集和验证集中基本临床信息和影像学征象

指标	训练集(n=286)				验证集(n=160)			
	浸润前病变	浸润性病变	t/χ ² 值	P 值	浸润前病变	浸润性病变	t/χ ² 值	P 值
性别			0.206	0.650			0.017	0.897
男	23 (27.7%)	51 (25.1%)			14 (27.5%)	31 (28.4%)		
女	60 (72.3%)	152 (74.9%)			37 (72.5%)	78 (71.6%)		
年龄	53.78±11.48	54.68±11.40	-0.602	0.547	52.47±12.35	55.43±13.85	-1.303	0.194
位置			2.905	0.574			4.943	0.293
右肺上叶	39 (47.0%)	75 (36.9%)			21 (41.2%)	35 (32.1%)		
右肺中叶	6 (7.2%)	18 (8.9%)			1(2.0%)	10 (9.2%)		
右肺下叶	14 (16.9%)	34 (16.7%)			8 (15.7%)	19 (17.4%)		
左肺上叶	16 (23.9%)	51 (25.1%)			15 (29.4%)	27 (24.8%)		
左肺下叶	8 (9.6%)	25 (12.3%)			6 (11.8%)	18 (16.5%)		
吸烟史	76(91.6%)	193 (95.1%)	0.745	0.388	51 (100.0%)	105 (96.3%)	0.709	0.400
大小(cm)	0.68±0.21	0.78±0.22	-3.567	<0.000	0.60±0.19	0.74±0.23	-4.263	<0.000
类型			14.289	<0.000			6.665	0.010
纯磨玻璃	60 (72.3%)	97 (47.8%)			35 (68.6%)	51 (46.8%)		
部分实性	23 (27.7%)	106 (52.2%)			16 (31.4%)	58 (53.2%)		
边界清晰	61 (73.5%)	118 (58.1%)	5.940	0.015	39 (76.5%)	52 (47.7%)	11.720	0.001
形态			10.441	0.005			22.118	<0.000
圆形	29 (34.9%)	41 (20.2%)			17 (33.3%)	16 (14.7%)		
卵圆形	34 (41.0%)	77 (37.9%)			25 (49.0%)	31 (28.4%)		
不规则形	20 (24.1%)	85 (41.9%)			9 (17.6%)	62 (56.9%)		
胸膜牵连	19 (22.9%)	56 (27.6%)	0.671	0.413	6 (11.8%)	17 (15.6%)	0.414	0.520
空泡征	20 (24.1%)	59 (29.1%)	0.727	0.394	9 (17.6%)	24 (22.0%)	0.406	0.524
血管改变	11 (13.3%)	66 (32.5%)	11.107	0.001	7 (13.7%)	57 (52.3%)	21.534	<0.000
支气管改变	4 (4.8%)	13 (6.4%)	0.057	0.811	2 (3.9%)	16 (14.7%)	4.027	0.045
CT 值(HU)	-582.60±109.94	-461.86±149.97	-7.540	<0.000	-596.51±123.65	-507.26±138.40	-3.747	<0.000
影像组学标签	0.593±0.704	1.192±0.860	-5.618	<0.000	0.499±0.754	1.054±0.923	-3.929	<0.000

签为独立预测因素(表 3)。基于这 2 个独立危险因素建立 logistic 回归模型:

logit(P)=3.170+0.06×CT 值+1.068×影像组学标签 (2)

在训练集中(图 5),回归模型、CT 值和影像组学标签鉴别浸润性和非浸润性 GGOs 的 AUC 分别为 0.785(95%CI:0.730~0.840,敏感度为 72.9%,特异度为 71.1%)、0.742(95%CI:0.681~0.802,敏感度为 72.4%,特异度为 68.7%)和 0.696(95%CI:0.630~0.760,敏感度为 52.7%,特异度为 78.3%),回归方程的预测效能优于 CT 值和影像组学标签,且差异有统计学意义($P=0.0392$; $P=0.0007$)。在验证集中(图 6),回归模型、CT 值和影像组学标签鉴别浸润性和非浸润性 GGOs 的 AUC 分别为 0.704(95%CI:0.618~0.790,敏感度为 62.4%,特异度为 70.6%)、0.683(95%CI:0.595~0.772,敏感度为 65.1%,特异度为 64.7%)、0.674(95%CI:0.588~0.761,敏感度为 55.0%,特异度为 72.5%),回归模型的预测效能优于 CT 值,两者间的差异有统计学意义($P=0.0074$)。

表 3 影像表现及影像组学标签的多因素回归分析结果

特征	OR (95%CI)	P 值	B 值	Wald
大小	1.088 (0.211~5.626)	0.920	0.085	0.010
类型	1.146 (0.580~2.266)	0.695	0.136	0.154
形态	0.997 (0.592~1.680)	0.992	-0.003	<0.000
边界	0.853 (0.364~1.997)	0.715	-0.159	0.134
血管改变	0.722 (0.307~1.699)	0.456	-0.325	0.556
CT 值	1.006 (1.003~1.009)	<0.000	0.006	17.002
影像组学标签	2.794 (1.584~4.930)	<0.000	1.028	12.582

讨 论

本研究结果显示,基于 CT 值和影像组学标签建立的回归模型能较好地无创性预测亚厘米大小肺腺癌的浸润程度,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.704,高于 CT 值及影像组学标签的 AUC(分别为 0.683 和 0.674),回归模型的预测效能优于 CT 值($P<0.05$)。虽然验证集中回归模型的 AUC 值与影像组学标签间的差异无统计学意义,但仍可见影像组学标签预测效能相对较高的趋势。

本研究分析了影像组学特征、临床特征以及传统影像学征象在鉴别亚厘米大小磨玻璃样肺腺癌浸润程度方面的价值,结果显示,大部分临床特征及影像特征在浸润前期病变及浸润性病变之间的差异无统计学意义,笔者分析可能的原因:首先,对这些形态学特征鉴别 GGNs 的浸润程度的价值,尚存在一定的争议^[14],有研究表明直径不能作为判定良、恶性的依据^[15-16];圆形磨玻璃结节为恶性的可能性要大于多边形^[17];另有研究发现大约有 50%的炎性病变中也会出现空洞征^[18]。此外,以磨玻璃结节为主要表现的肺腺癌,往往处于肿瘤早期阶段,提示恶性可能的影像学征象往往出现较少。本研究中经多因素分析,最终仅 CT 值和影像组学标签为独立预测因素,CT 值增高与病变的良、恶性有关,这与以往的研究结果基本一致^[19-20],通常认为 CT 值的升高是肿瘤细胞增多所致^[21]。

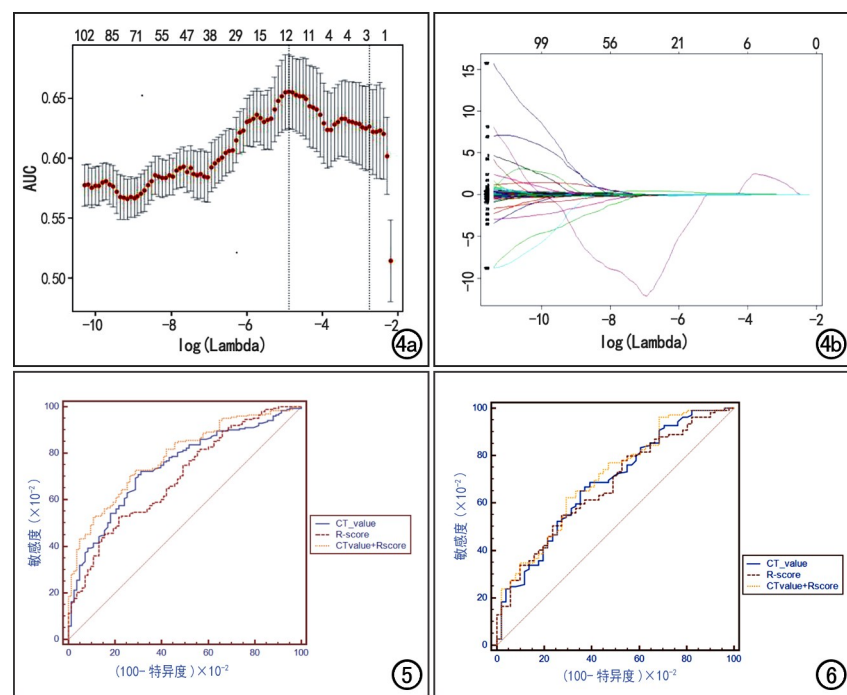


图4 利用 Lasso 算法筛选有鉴别意义的影像组学特征。a)lasso 模型中使用十倍交叉验证方法,筛选出效能最好的特征集合,垂直虚线表示最佳 λ 取值对应的 $\log(\lambda)$ 值,本研究共选出 13 个特征;b)lasso 模型中使用十倍交叉验证方法筛选出的组学特征的特征系数收敛图,图中的每一条曲线代表了每一个自变量系数的变化轨迹。图5 训练集中 logistic 回归模型的 ROC 曲线。图6 验证集中 logistic 回归模型的 ROC 曲线。

尽管影像组学在医学中的应用十分广泛,但特征的稳定性(主要与扫描参数、病灶的分割等因素有关)以及冗余性都是研究者需要关注的问题。本研究中所纳入的均为亚厘米大小的磨玻璃结节,手动分割病灶不仅受到主观因素的影响,病灶本身也给分割带来了难度,比如直径过小、边界欠清等。此外,本研究提取的影像组学特征为三维特征,容易受到像素之间空间位置的影响。因此,本研究中采用了像素大小归一化处理、可重复性分析以及 LASSO 降维等措施来避免特征不稳定以及冗余性带来的影响,最终筛选出 13 个稳定且预测效能较好的影像组学特征来建立影像组学标签,其 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.674(95%CI: 0.630~0.760)。Xue 等^[22]学者也进行了类似的研究,所建立的影像组学列线图预测磨玻璃结节浸润程度的 AUC 为 0.79(95%CI: 0.71~0.88)。而本研究中的研究对象是亚厘米级的磨玻璃结节,诊断难度更大。根据影像组学理论,我们所提取的特征能够反映肿瘤的空间异质性、微环境和基因表达状态等^[23]。但是要准确解释影像组学特征与复杂生物学模式之间的确切联系仍然具有很大的挑战性。其实,将多个影像组学特征合并成一个影像组学标签的做法能够简化分析流

程,更有利于临床的实际应用^[11,24]。本研究中所建立的 logistic 回归模型能够很好地区分浸润前病变和浸润性病变,证明了这种方法的可行性。

本研究存在以下不足:其一,为单中心回顾性研究,仅仅纳入亚厘米大小的 GGNs,样本数量有限,不排除存在数据选择偏移的可能;其二,本研究纳入的病例采用了几种不同的 CT 机型进行扫描,扫描条件和参数存在一定的差异,也可能对分析结果产生一定的影响。因此,本研究的结论可能尚需要进一步采用前瞻性、多中心、标准化和大样本的研究来验证。

总之,本研究分析了 GGNs 的传统影像学 and 影像组学两方面的危险因素,在兼顾实用性和准确性的基础上,结合 CT 值和影像组学标签,建立了一个能够更好地预测亚厘米 GGNs 浸润程度的 logistic 回归模型,相比传统影像学方法,此模型具有较好的预测价值,有望用来辅助临床决策。

参考文献:

- [1] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. NEJM, 2011, 365(5): 395-409.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Nakata M, Sawada S, Saeki H, et al. Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(5): 1601-1605.
- [5] 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.
- [6] Sakurai H, Nakagawa K, Watanabe SI, et al. Clinic-pathologic features of resected subcentimeter lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99(5): 1731-1738.
- [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] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge

- between medical imaging and personalized medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12):749-762.
- [9] 胡玉川, 张欣, 崔光彬. 影像组学在肺癌中的应用研究进展[J]. *放射学实践*, 2017, 32(12):1239-1241.
- [10] Zhao W, Yang J, Ni B, et al. Toward automatic prediction of EGFR mutation status in pulmonary adenocarcinoma with 3D deep learning[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(7):3532-3543.
- [11] Wu S, Zheng J, Li Y, et al. A radiomics nomogram for the preoperative prediction of lymph node metastasis in bladder cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22):6904-6911.
- [12] Gao F, Li M, Ge X, et al. Multi-detector spiral CT study of the relationships between pulmonary ground-glass nodules and blood vessels[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(12):3271-3277.
- [13] Sauerbrei W, Royston P, Binder H. Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building[J]. *Stat Med*, 2007, 26(30):5512-5528.
- [14] Kim HY, Shim YM, Lee KS, et al. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT; histopathologic comparisons[J]. *Radiology*, 2007, 245(1):267-275.
- [15] Hattori I, Matsunaga T, Takamochi K, et al. Neither maximum tumor size nor solid component size is prognostic in part-solid lung cancer; impact of tumor size should be applied exclusively to solid lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(2):407-415.
- [16] Wu F, Tian SP, Jin X, et al. CT and histopathologic characteristics of lung adenocarcinoma with pure ground-glass nodules 10mm or less in diameter[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(10):4037-4043.
- [17] Felix L, Serra Tosio G, Lantuejoul S, et al. CT characteristics of resolving ground-glass opacities in a lung cancer screening programme[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 77(3):410-416.
- [18] Kohno N, Ikezoe J, Johkoh T, et al. Focal organizing pneumonia: CT appearance[J]. *Radiology*, 1993, 189(1):119-123.
- [19] Zhou QJ, Zheng ZC, Zhu YQ, et al. Tumor invasiveness defined by IASLC/ATS/ERS classification of ground-glass nodules can be predicted by quantitative CT parameters[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(5):1190-1200.
- [20] 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.
- [21] Zhang YP, Heuvelmans MA, Zhang H, et al. Changes in quantitative CT image features of ground-glass nodules in differentiating invasive pulmonary adenocarcinoma from benign and in situ lesions; histopathological comparisons[J]. *Clin Radiol*, 2018, 73(5):504.
- [22] 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]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:6803971. DOI:10.1155/2018/6803971.
- [23] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12):749-762.
- [24] Huang Y, Liu Z, He L, et al. Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of disease-free survival in early-stage (I or II) non-small cell lung cancer[J]. *Radiology*, 2016, 281(3):947-957.

(收稿日期:2019-11-08 修回日期:2020-03-04)

• 肺结节影像诊断新技术专题 •

基于 ASiR-V 算法的超低剂量 CT 应用于肺部非实性结节检出与测量的可行性研究

叶凯, 朱巧, 李美娇, 卢禹流, 袁慧书

【摘要】 目的:探讨基于 ASiR-V 算法的超低剂量 CT(ULDCT)在肺部非实性结节(NSN)的检出和测量中的临床应用价值。**方法:**对 65 例行胸部低剂量 CT(LDCT)扫描发现肺部 NSN 的患者,以选定结节为中心层面、3 cm 扫描范围行 ULDCT 局部扫描。LDCT 扫描采用噪声指数 14.1 的自动 kV(120/100 kV)和智能 mA 模式,ULDCT 扫描采用 120kV+2.8 mAs 的扫描条件,所有数据均采用 50% ASiR-V 算法及进行重建。分别记录 LDCT 和 ULDCT 图像上肺结节的长径,以 LDCT 检出结果为标准分析 ULDCT 的检出率,并对影响 ULDCT 结节检出的因素进行单因素及分组分析。**结果:**65 例患者 ULDCT 扫描的平均 CTDIvol 为 (0.19 ± 0.00) mGy,较 LDCT 扫描的 (1.77 ± 0.55) mGy 减少达 89.3% ($P < 0.001$)。LDCT 共检出 65 个 NSN,ULDCT 对结节的总体检出率为 83.1% (54/65),对 6 mm 以上结节的检出率为 96.4% (27/28)。LDCT 和 ULDCT 所测得的结节长径分别为 (6.6 ± 2.0) 和 (6.7 ± 2.1) mm,两者间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。单因素方差分析结果表明,平均长径对结节的检出有显著影响 ($P < 0.05$),而 BMI 对结节的检出无显著影响 ($P > 0.05$)。**结论:**在辐射剂量较 LDCT 降低约 90% 的条件下,可以尝试将基于 ASiR-V 算法的 ULDCT 应用于 BMI ≤ 30 kg/m² 患者肺部非实性结节的检出及测量。

【关键词】 非实性结节; 计算机体层成像; 辐射剂量; 迭代重建; 肺癌筛查

【中图分类号】 R734.2; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)08-0967-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.08.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



A feasibility study of ultra-low-dose CT scan based on adaptive statistical iterative reconstruction-V algorithm in detection and measurement of pulmonary non-solid nodules YE Kai, ZHU Qiao, LI Mei-jiao, et al. Department of Radiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical value of ultra-low-dose CT (ULDCT) scan based on adaptive statistical iterative reconstruction-V (ASiR-V) algorithm in detection and measurement of pulmonary non-solid nodules (NSN). **Methods:** Sixty-five patients with pulmonary nodules detected on low-dose chest CT (LDCT) underwent local ULDCT scan in a scan length of 3.0cm with the chosen nodules as the center. Tube voltage and current were set as assist-kV (120/100kV) and smart-mA for LDCT with a noise index (NI) of 14.1HU, and 120kV with 2.8mAs for ULDCT. All CT images were reconstructed using 50% ASiR-V afterwards. The long diameter of pulmonary nodules on LDCT and ULDCT images were measured and recorded respectively. The presence and types of lung nodules found on LDCT was taken as the reference standards, and then the sensitivity of ULDCT was calculated. Univariate and subgroup analysis were used to determine the independent predictors for nodule detection. **Results:** The mean CTDIvol in ULDCT was (0.19 ± 0.00) mGy, with decrease of 89.3% compared with (1.77 ± 0.55) mGy of LDCT, and there was statistical difference between the two methods ($P < 0.001$). 65 NSNs were showed on LDCT, the general sensitivity of ULDCT for nodule detection was 83.1% (54/65), and 96.4% (27/28) for nodules ≥ 6 mm. The mean diameter of NSNs was (6.6 ± 2.0) mm on LDCT and (6.7 ± 2.1) mm on ULDCT with no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). Univariate and subgroup analysis showed that the diameter was the indepen-

作者单位: 100191 北京, 北京大学第三医院放射科

作者简介: 叶凯(1992-)男, 湖北武汉人, 博士研究生, 主要从事心胸及骨骼系统影像诊断和研究工作。

通讯作者: 袁慧书, E-mail: huishuy@bjmu.edu.cn

dent predictor for detection rate ($P < 0.05$), and body mass index (BMI) had no effect on nodule detection ($P > 0.05$). **Conclusion:** ULDCT can be used in detection and measurement of pulmonary NSN at 10% radiation dose of LDCT for patients with BMI less than 30 kg/m^2 .

【Key words】 Non-solid nodule; Computed tomography; Radiation dose; Iterative reconstruction; Lung cancer screening

肺癌是一种发病率和死亡率极高的疾病,现阶段尚无治愈手段,早期发现和早期治疗是目前降低肺癌死亡率的最有效方法^[1]。早期肺癌主要表现为肺内结节,由于缺乏良好的定性手段,临床上主要靠长期低剂量 CT (low dose computed tomography, LDCT) 筛查的方法来进行肺内结节良、恶性的判定^[2]。目前,指南推荐用于肺癌筛查的 LDCT 剂量为 1.5 mSv 左右,远高于 X 线胸片的辐射剂量 ($0.03 \sim 0.10 \text{ mSv}$),连续多年筛查的累计辐射风险不容忽视^[3-4]。非实性结节 (non-solid nodule, NSN) 由于具有较高的恶性率和生长惰性,需长期复查,因此患者的辐射风险也更大^[5]。因此,能否采用超低剂量 CT (ultra-LDCT, ULDCT) 对肺部 NSN 进行检查已成为临床研究热点。基于多模型的自适应统计迭代重建-V (adaptive statistical iterative reconstruction Veo, ASiR-V) 是一种新开发的图像重建算法,具有良好的降噪能力,目前在临床研究中应用广泛,有望进一步减低 CT 检查的辐射剂量^[6-7]。本研究旨在探讨基于 ASiR-V 算法的 ULDCT 能否在辐射剂量低至 X 线胸片的水平对肺部 NSN 进行准确的检出和测量。

材料与方法

1. 研究对象

本研究属于单中心的前瞻性研究,研究方案 (M2017217) 已通过本院伦理委员会审核。所有受检者于检查前被告知整个检查过程及目的,且签署知情同意书。

选取 2017 年 9 月—2018 年 9 月在本院行胸部 LDCT 检查的患者纳入观察。患者入组标准:①年龄 ≥ 18 岁且 $\text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$;②胸部 LDCT 检查发现 1~3 个肺部 NSN,包括部分实性结节 (part-solid nodule, PSN) 及纯磨玻璃密度结节 (ground-glass nodule, GGN);③结节平均长径为 $5 \sim 20 \text{ mm}$,平均长径为结节最大长径与其垂直长径之和的均值;④ LDCT 检查中,肺内无广泛性实变和(或)大范围肺不张等影响结节观察的病变;⑤患者 LDCT 图像质量满足诊断要求。

本研究最终纳入符合标准的受试者 65 例,其中男 20 例,女 45 例;年龄 $26 \sim 87$ 岁,平均 (55.9 ± 15.9) 岁;体质指数 (body mass index, BMI) 为 $17.58 \sim$

28.76 kg/m^2 , 平均 $(23.2 \pm 2.7) \text{ kg/m}^2$ 。

2. CT 扫描方案

使用 GE Revolution 256 排 CT 机。患者取仰卧位、头先进,于深吸气后屏气相行螺旋 CT 扫描。先行 LDCT 扫描,扫描结束后以选定结节为中心层面,立即行 ULDCT 局部扫描。层面选择标准:①若仅有 1 个结节,则以此结节为中心进行局部扫描;②多个结节则优先选择 PSN,且优先选择长径较小的结节。LDCT 扫描参数:自动 kV ($120/100 \text{ kV}$),智能 mA ($50 \sim 680 \text{ mA}$),噪声指数 $14.1, 0.28 \text{ s/r}$,准直宽度 $64 \times 0.625 \text{ mm}$,螺距 0.984 ,显示野 $36 \text{ cm} \times 36 \text{ cm}$ 。ULDCT 扫描参数: 120 kV , 10 mA (为机器最低值),关闭噪声指数调节, 0.28 s/r ,扫描范围为以选定结节为中心层面、上下各 1.5 cm ,其它扫描参数同 LDCT。

3. 图像重建

LDCT 扫描和 ULDCT 局部扫描得到的数据均采用 ASiR-V 50% 算法进行图像重建,层厚与层间距均为 2.5 mm ,图像矩阵为 512×512 。根据美国国家综合癌症网络 2019 版肺癌筛查指南要求^[8],行 LDCT 肺癌筛查时,CT 图像重建层厚应 $\leq 2.5 \text{ mm}$,同时层间距 $\leq$ 层厚。考虑到临床常规诊疗中肺部 CT 检查多采用 5.0 mm 重建层厚及层间距的实际情况,以及本研究中结节长径为 $5 \sim 20 \text{ mm}$,因此本研究中重建层厚和层间距均采用 2.5 mm 。

4. 辐射剂量的计算

记录 LDCT 扫描的扫描长度 (length, L) 和容积 CT 剂量指数 (CT dose index volume, CTDIvol), 计算剂量长度乘积 (dose length product, DLP) 和有效辐射剂量 (effective dose, ED):

$$\text{DLP} = \text{CTDIvol} \times L \quad (1)$$

$$\text{ED} = \text{DLP} \times k \quad (2)$$

其中, k 为欧洲 CT 质量标准指南中胸部转换因子, $k = 0.014 \text{ mSv}/(\text{mGy} \cdot \text{cm})$ ^[9]。记录 ULDCT 局部扫描的 CTDIvol 和 DLP, 并依据 LDCT 检查的 L, 对 ULDCT 全肺扫描的 DLP 及 ED 进行虚拟计算^[10]。

4. 图像质量的评价

客观评价:放射诊断医师 A 在所选结节最大长径层面,于纵隔窗图像上对 LDCT 和 ULDCT 进行图像噪声 (noise index, NI) 的测量。感兴趣区 (region of interest, ROI) 置于结节同侧皮下脂肪及椎旁肌中,

ROI 面积为 40~60 mm², 注意避开边界区域, 以连续 3 个层面上勾画的 ROI 的 CT 值的标准差的均值为 NI。

主观评价: 由 2 位放射科医师 B 和 C (分别具有 5 年及 7 年诊断经验) 在未知实验设计及图像参数的情况下, 独立对两组肺重建图像 (窗位 -600 HU、窗宽 1600 HU) 的质量进行主观评分 (score, S), 采用 5 分制标准^[11]。1 分: 图像质量达不到诊断要求, 伪影十分严重, 无法进行诊断评价; 2 分: 有严重伪影, 无法给出确定的诊断评价; 3 分: 中等程度伪影, 使诊断受到部分限制; 4 分: 少许伪影, 诊断不受限制; 5 分: 图像质量非常好, 完全没有伪影。3 分及以上为图像质量满足诊断要求。

5. 结节分析

在图像质量主观评价结束一个月后, 医师 B 和医师 C 在 LDCT 重建图像上对结节进行独立分析。分别记录每一个结节的位置、类型及平均长径。当两位医师对结节类型有异议时, 由第三位高年资医师 D (20 年放射诊断经验) 进行评判。LDCT 图像上结节的平均长径取两位医师测量值的均值。

按结节平均长径, 将结节分为 3 组。A 组: 5 mm ≤ 平均长径 < 6 mm; B 组: 6 mm ≤ 平均长径 < 8 mm; C 组: 平均长径 ≥ 8 mm。此外, 按照受检者的 BMI, 将患者分为 D、E 和 F 三组, 分别为 BMI < 24 kg/m²、24 kg/m² ≤ BMI < 28 kg/m² 和 28 kg/m² ≤ BMI ≤ 30 kg/m²。

在 LDCT 阅片结束一个月后, 由同样两位医师在 ULDCT 图像上对结节进行独立分析, 分别记录两者的阅片结果。以 LDCT 阅片结果作为金标准。

6. 统计分析

使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差的形式表示, 图像质量的主观评分以均值表示。结节检出率的比较采用卡方检验, 平均长径的比较采用单因素方差分析, 进一步组间两两比较采用最小显著差异 (least-significant difference, LSD) 检验。DLP、ED、NI 及图像质量主观评分的比较采用配对 *t* 检验。通过计算组内相关系数 (intraclass correlation efficient, ICC 值) 来分析 2 位医师主观评分的一致性, ICC > 0.8 表示强相关, 0.4~0.8 表示中等程度相关, ICC < 0.4 表示弱相关。通过计算 Kappa 值来检验两位医师对结节检出率间的一致性, Kappa > 0.75 表示强相关, 0.40~0.75 表示中等程度相关, < 0.40 表示弱相关。采用 Bland-Altman 检验分析两位医师对结节平均长径测量值间的一致性。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 辐射剂量和图像噪声

两个扫描序列的辐射剂量相关参数值及图像噪声见表 1。ULDCT 的 CTDIvol、DLP 及 ED 值均明显低于 LDCT, 差异均具有统计学意义 (*P* < 0.001)。LDCT 图像皮下脂肪和椎旁肌的 NI 值均明显低于 ULDCT, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.001)。

表 1 两种扫描序列辐射剂量及图像噪声的比较

指标	LDCT	ULDCT	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
辐射剂量				
CTDIvol(mGy)	1.77±0.55	0.19±0.00	23.057	<0.001
DLP(mGy·cm)	63.13±19.93	6.83±0.40	22.861	<0.001
ED(mSv)	0.88±0.28	0.096±0.006	22.861	<0.001
噪声				
皮下脂肪(HU)	12.4±1.2	19.5±1.7	-30.144	<0.001
椎旁肌(HU)	14.9±2.1	21.4±2.5	-20.091	<0.001

2. 图像质量主观评价

两位医师对 ULDCT 图像质量主观评分的 ICC 值为 0.841 (95%CI: 0.752~0.900), 表明一致性良好。两位医师对 ULDCT 图像的主观评分均低于 LDCT ($\chi^2=49.787$ 和, *P* < 0.001; $\chi^2=44.227$, *P* < 0.001), 但主观评分满足最低诊断需求 (≥3 分) 的比例却高达 98.5% (表 2)。

表 2 两位医师对 LDCT 及 ULDCT 图像质量的评分情况 (例)

评分(S)	LDCT		ULDCT	
	医师 B	医师 C	医师 B	医师 C
S=5	59	56	0	0
4≤S<5	6	9	29	32
3≤S<4	0	0	35	32
S<3	0	0	1	1

3. 结节检出率分析

鉴于两位医师在 ULDCT 图像上对 NSN 的检出结果具有良好的一致性 (Kappa 值 = 0.947), 因此选用医师 B 的读片结果进行 ULDCT 结节检出率的分析。本研究于 LDCT 图像上共选定 65 个 NSN 进行分析, 包含 7 个 PSN 和 58 个 GGN。ULDCT 共检出 54 个 NSN, 包括 6 个 PSN 和 48 个 GGN (图 1~2)。ULDCT 图像上结节的总体检出率为 83.1% (95%CI: 74.0%~92.2%); 11 个未检出的 NSN 中, 有 10 个的平均长径 < 6 mm, 1 个平均长径为 9.1 mm。

4. 结节大小的测量

两位医师在 LDCT 与 ULDCT 图像上对结节平均长径的测量值间的 Bland-Altman 一致性分析见图 3。LDCT 图像上测得的 NSN 平均长径为 5.0~13.3 mm, 均值为 (6.6 ± 2.0) mm; ULDCT 图像上 NSN 的平均长径为 3.7~13.5 mm, 均值为 (6.7 ± 2.1) mm; 两组图像上结节平均长径测量值之间的差异无统计学意义 (*P* = 0.844)。两位医师在 ULDCT 图像上测得的结节平均长径间差值的均值为 0.02 mm, 平均长径差值 > 1 mm 的结节比例为 0%; LDCT 与 ULDCT 图像上结节平均长径测量值间差值

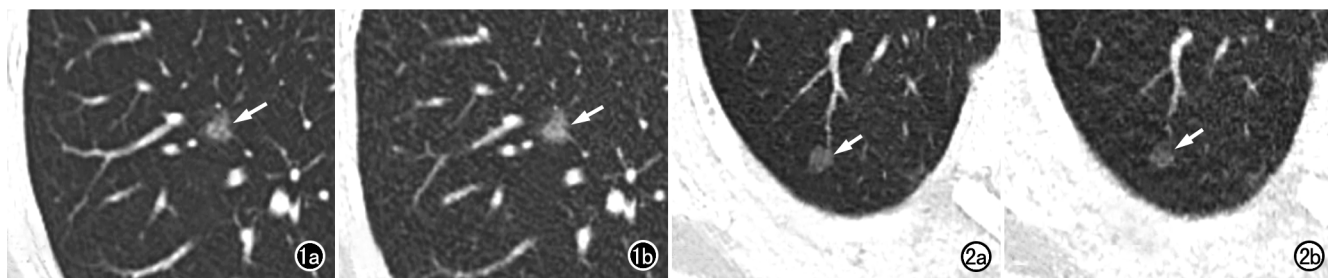


图 1 女, 33 岁, BMI 为 19.22 kg/m^2 , 右肺下叶 GGN(箭), 大小为 7.0 mm , 在两组图像中均显示清晰。a) LDCT(50% ASiR-V)重建图像; b) ULDCT(50% ASiR-V)重建图像。图 2 女, 68 岁, BMI 为 24.97 kg/m^2 , 右肺上叶 GGN(箭), 大小为 7.2 mm , 在两组图像上均显示良好。a) LDCT(50% ASiR-V)重建图像; b) ULDCT(50% ASiR-V)重建图像。

的均值为 0.13 mm , 平均长径差值 $> 1 \text{ mm}$ 的结节比例为 1.9% 。

5. 结节检出率影响因素分析

对 NSN 检出率影响因素的单因素方差分析结果显示, NSN 检出组的平均长径 $[(6.8 \pm 2.1) \text{ mm}]$ 显著大于未检出组 $[(5.6 \pm 1.2) \text{ mm}]$, 差异有统计学意义 ($t = 2.579, P = 0.016$); 而检出组的 BMI ($23.1 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$) 与未检出组 ($23.1 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$) 比较, 差异无统计学意义 ($t = -0.895, P = 0.374$)。

对于不同平均长径的 NSN 而言, A、B、C 三组的检出率分别为 73.0% ($27/37$)、 100% ($15/15$) 和 92.3% ($12/13$), 三组间差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.112, P = 0.032$)。进一步进行组间两两比较, 平均长径 $\geq 6 \text{ mm}$ 的结节组中检出率显著高于平均长径 $< 6 \text{ mm}$ 的结节组 ($\chi^2 = 4.680, P = 0.031$), 而 $6 \text{ mm} \leq$ 平均长径 $< 8 \text{ mm}$ 组与平均长径 $\geq 8 \text{ mm}$ 组之间结节检出率的差异无统计学意义 ($P = 0.464$)。

在 $\text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ 的 3 组 (D、E、F) 患者中, 在 ULDCT 图像上 NSN 检出率分别为 86.8% ($33/38$)、 76% ($19/25$) 和 100% ($2/2$), 三组间肺结节检出率的差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.492, P = 0.532$)。

讨论

1. ULDCT 辐射剂量及图像质量

有研究表明, 长期 LDCT 肺癌筛查可使患者患癌率提高 $0.2\% \sim 1.0\%$ [12]。因此, 在保证 LDCT 筛查图像质量的前提下, 尽可能地降低辐射剂量显得十分必要。本研究中基于 ASiR-V 算法的 ULDCT 肺部扫描的有效辐射剂量为 0.096 mSv , 明显低于现行 LDCT 肺癌筛查的 1.5 mSv , 较本研究中 LDCT 扫描的剂量 (0.88 mSv) 亦降低了近 90% , 仅与一次胸部 X 线检查的辐射剂量

($0.03 \sim 0.10 \text{ mSv}$) 相当 [3]。随着辐射剂量的显著降低, ULDCT 图像的噪声有所增大, 但其图像质量满足诊断要求的比例仍然高达 98.5% , 与 Miller 等 [13] 的研究结果一致。此外, 有研究中将深度学习应用于胸部 ULDCT 图像的重建, 结果显示在 0.35 mSv 的条件下, 基于深度学习的重建方法可以明显改善图像质量, 其图像质量与基于迭代重建的 ULDCT 扫描的图像质量相当 [14]。因此, 我们认为, 在辐射剂量低至 X 线胸片的条件下, 基于 ASiR-V 算法的 ULDCT 可以为肺部小结节的筛查提供满意的图像质量。

2. ULDCT 图像上结节平均长径的分析

在肺癌筛查中, 结节的平均长径是决定结节处理方案的重要因素, 不同长径结节的处理方式有明显差异。本研究中 LDCT 与 ULDCT 图像上测得的 NSN 平均长径差值的均值仅为 0.13 mm , 且两者测量值差值 $> 1 \text{ mm}$ 的结节的比例 $< 2\%$, 表明 ULDCT 与 LDCT 在 NSN 平均长径的测量上具有良好的一致性。何欣等 [15] 基于体模的研究结果亦显示出 ULDCT 图像上对 NSN 径线的测量具有较高的准确性, 与本研究结果一致。以上研究结果表明, 基于 ASiR-V 算法的 ULDCT 可以对肺部 NSN 的径线进行准确测量。

3. ULDCT 图像上结节检出率影响因素的分析

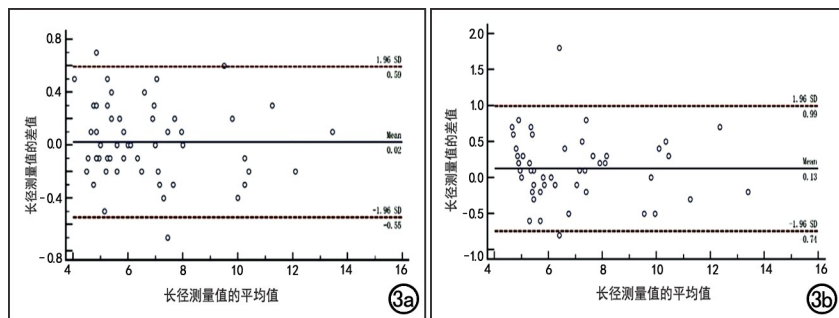


图 3 两位医师结节平均长径测量值间的 Bland-Altman 分析图。a) ULDCT 图像上两位医师对 NSN 平均长径测量值间的一致性比较; b) LDCT 与 ULDCT 图像上平均长径测量值间一致性的比较。

对 NSN 检出率的单因素分析及分组分析结果表明, 结节平均长径对结节的检出影响显著, 而受检者的 BMI 对结节检出率无显著影响。在结节较小时, 随着结节平均长径的增大, 结节的检出率升高, 本研究在 $6\text{ mm} \leq \text{平均长径} < 8\text{ mm}$ 组中 NSN 的检出率为 100.0%, 明显高于平均长径 $< 6\text{ mm}$ 组的 73% 的检出率; 但是, 平均长径 $\geq 6\text{ mm}$ 时, 结节平均长径的变化对结节的检出率并无显著影响。尽管 ULDCT 图像上平均长径在 6 mm 以下 NSN 的检出率略低, 但 6 mm 以上 NSN 的检出率高达 96.4%, 表明 ULDCT 对 6 mm 以上结节具有良好的检出能力, 与 Messerli 等^[16]的研究结果一致。随着结节长径的增加, 恶性的可能性增大, 但 6 mm 以下结节的恶性可能性很小, 2017 版的 Fleischner 学会指南甚至不推荐对 6 mm 以下的肺部小结节进行复查处理^[17]。同时有学者认为, 对于诊断实验而言, 能够被接受的最小检出敏感度为 80%^[18]。鉴于 ULDCT 对 6 mm 以上结节的检出敏感度大于 95%, 因此笔者认为, 在患者的 BMI $\leq 30\text{ kg/m}^2$ 的条件下, ULDCT 可以满足临床对于肺部小结节检出敏感度的要求。

本研究尚存在一些不足之处: 首先, 本研究仅纳入了平均长径 5 mm 及以上 NSN 和 BMI $\leq 30\text{ kg/m}^2$ 的患者, 研究样本量较小, 需要进一步增加样本量; 其次, 由于本研究是前瞻性研究, 因此仅对 NSN 进行小范围的 ULDCT 扫描, 缺乏对全肺 ULDCT 扫描质量的评估, 尚需在后期的研究中进一步进行相关研究; 第三, 本研究中图像重建层厚为 2.5 mm , 在后期研究中需对更薄层重建(如 1.25 mm 层厚)的图像质量等进行分析。

总之, 基于 ASiR-V 算法的 ULDCT 肺部扫描在辐射剂量低至 0.096 mSv 的条件下依然能够获得较高的图像质量, 并且对 6 mm 以上肺部小结节提供极高的检出率和良好的长径测量一致性。基于 ASiR-V 算法的 ULDCT 可以在 BMI $\leq 30\text{ kg/m}^2$ 的人群中应用于肺部非实性结节的检出和测量。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10):763-771.
- [3] Quaia E, Baratella E, Cernic S, et al. Analysis of the impact of digital tomosynthesis on the radiological investigation of patients with suspected pulmonary lesions on chest radiography[J]. Eur Radiol, 2012, 22(9):1912-1922.

- [4] Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review[J]. JAMA, 2012, 307(22):2418-2429.
- [5] 刘士远, 范丽, 萧毅. 加强肺内纯磨玻璃密度结节的影像学研究, 提升临床处理水平[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(7):481-483.
- [6] 贾慧娟, 魏里, 刘大亮, 等. 多模型自适应统计迭代重建算法对降低腰椎 CT 辐射剂量的作用[J]. 放射学实践, 2018, 33(10):1052-1056.
- [7] Afadzi M, Lysvik EK, Andersen HK, et al. Ultra-low dose chest computed tomography: effect of iterative reconstruction levels on image quality[J]. Eur J Radiol, 2019, 114:62-68. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.02.021.
- [8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2. 2019 Lung Cancer Screening[S/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default. Accessed 10 Dec 2019.
- [9] Deak PD, Smal Y, Kalender WA. Multisection CT protocols: sex- and age-specific conversion factors used to determine effective dose from dose-length product[J]. Radiology, 2010, 257(1):158-166.
- [10] Murugan VA, Kalra MK, Rehani M, et al. Lung cancer screening: computed tomography radiation and protocols[J]. J Thorac Imaging, 2015, 30(5):283-289.
- [11] Prakash P, Kalra MK, Ackman JB, et al. Diffuse lung disease: CT of the chest with adaptive statistical iterative reconstruction technique[J]. Radiology, 2010, 256(1):261-269.
- [12] McCunney RJ, Li J. Radiation risks in lung cancer screening programs: a comparison with nuclear industry workers and atomic bomb survivors[J]. Chest, 2014, 145(3):618-624.
- [13] Miller AR, Jackson D, Hui C, et al. Lung nodules are reliably detectable on ultra-low-dose CT utilising model-based iterative reconstruction with radiation equivalent to plain radiography[J/OL]. Clin Radiol, 2019, 74(5):409.e17-409.e22. DOI: 10.1016/j.crad.2019.02.001.
- [14] Lell MM, Kachelrieß M. Recent and upcoming technological developments in computed tomography: high speed, low dose, deep learning, multienergy[J]. Invest Radiol, 2020, 55(1):8-19.
- [15] 何欣, 张景东, 杨正汉, 等. 前置自适应统计迭代重建技术对超低剂量 CT 图像质量影响的模型研究[J]. 实用放射学杂志, 2019, 35(1):110-113, 125.
- [16] Messerli M, Kluckert T, Knitel M, et al. Ultralow dose CT for pulmonary nodule detection with chest X-ray equivalent dose—a prospective intra-individual comparative study[J]. Eur Radiol, 2017, 27(8):3290-3299.
- [17] Macmahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the fleischner society 2017[J]. Radiology, 2017, 284(1):228-243.
- [18] Miglioretti DL, Ichikawa L, Smith RA, et al. Criteria for identifying radiologists with acceptable screening mammography interpretive performance on basis of multiple performance measures[J]. AJR, 2015, 204(4):486-491.

(收稿日期: 2020-01-06 修回日期: 2020-04-11)

• 肺结节影像诊断新技术专题 •

能谱 CT 虚拟平扫在肺结节 AI 辅助诊断系统预测亚实性结节恶性概率中的应用

陈疆红, 钟朝辉, 王大为, 杨正汉, 王振常, 江桂莲

【摘要】 目的:通过与能谱平扫(TNC)图像对比,探究能谱 CT 虚拟平扫(VNC)图像在 AI 肺结节辅助诊断系统预测亚实性结节恶性概率中的效能表现。**方法:**本研究共纳入 86 例因肺内亚实性结节而行手术切除的患者,其中男 26 例、女 60 例,年龄(61.33 ± 11.66)岁。按病理组织学结果将结节分为 3 组:A 组为浸润前病变;B 组为微浸润腺癌;C 组为浸润性腺癌。将患者术前 TNC 和 VNC 图像上传至 AI 肺结节辅助诊断系统进行结节检测并记录结节的恶性概率预测值、体积及 CT 值,进一步行三组间结节数值的非参数检验(Kruskal-Wallis H 检验)及每组 TNC 与 VNC 图像配对样本的非参数检验(Wilcoxon 检验)。**结果:**入组病例中共切除 88 个亚实性结节,其中 A 组、B 组和 C 组分别有 27 个、28 个及 33 个结节。在 TNC 和 VNC 图像中 3 组结节均可被 AI 系统检出。利用 TNC 图像时,AI 系统对 A 组、B 组和 C 组中结节恶性概率的预测值分别为 $74.60\% \pm 19.76\%$ 、 $89.97\% \pm 8.55\%$ 和 $94.25\% \pm 7.04\%$;在利用 VNC 图像时,对三组中恶性概率预测值分别为 $70.01\% \pm 23.43\%$ 、 $88.20\% \pm 10.35\%$ 和 $94.51\% \pm 5.17\%$;2 种图像上三组间预测值的差异均有统计学意义($P < 0.001$)。在 TNC 和 VNC 图像上,三组间结节的 CT 值及体积的差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。每组结节在 TNC 和 VNC 图像上恶性概率预测值之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**利用肺结节 AI 辅助诊断系统预测亚实性结节的恶性概率预测值时,VNC 图像与 TNC 图像的预测效能相似。

【关键词】 深度学习; 肺肿瘤; 磨玻璃结节; 恶性概率; 能谱 CT; 虚拟平扫; 辐射剂量

【中图分类号】 R734.2; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)08-0972-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.08.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The application of virtual non-contrast images of energy spectrum CT combined with AI-assisted diagnosis system in predicting the malignant probability of sub-solid pulmonary nodules CHEN Jiang-hong, ZHONG Zhao-hui, WANG Da-wei, et al. Department of Radiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the performance of visual non-contrast (VNC) images combined with the deep learning (DL)-based artificial intelligence (AI)-assisted pulmonary nodule diagnosis system in predicting the malignant probability of pulmonary sub-solid nodules by comparing with true non-contrast (TNC) images. **Methods:** A total of 86 patients with mean age of (61.33 ± 11.66) years who underwent surgical resection of pulmonary sub-solid nodules were enrolled in this study, including 26 men and 60 women. The sub-solid nodules were divided into 3 groups according to the histopathological results. Pre-invasive lesions were classified as group A, and minimally invasive adenocarcinoma and invasive adenocarcinoma as group B and group C, respectively. DL-based AI-assisted diagnosis system was then utilized to detect sub-solid nodules on the preoperative VNC and TNC images. The malignant probability predictive value, CT value, and volume of the nodules were recorded. Kruskal-Wallis H -test was used to examine the differences in TNC or VNC-derived CT values, nodule volume, and the predicted malignant probability among these three groups. Then paired-samples Wilcoxon test was performed to analyze the differences of these measurements and predicting values be-

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院放射科(陈疆红,钟朝辉,杨正汉,王振常,江桂莲);100025 北京,北京推想科技有限公司全球临床科研合作学院(王大为)

作者简介:陈疆红(1973—),女,河北定州人,博士,副主任医师,主要从事胸部影像诊断工作。

通讯作者:杨正汉, E-mail: zhenghanyang@263.net

基金项目:北京市医院管理局“使命”人才计划(SML20150101);北京学者(京人社专家发[2015]160号)

tween VNC and TNC for each group. **Results:** A total of 88 sub-solid nodules were resected in the enrolled patients, in which 27, 28, and 33 cases were included in group A, B and C, respectively. All the sub-solid nodules were detected by the AI-assisted pulmonary nodule diagnosis system on either VNC or TNC images. The predicting malignant probability of sub-solid nodules were $74.60\% \pm 19.76\%$, $89.97\% \pm 8.55\%$ and $94.25\% \pm 7.04\%$ respectively on TNC images, while $70.01\% \pm 23.43\%$, $88.20\% \pm 10.35\%$ and $94.51\% \pm 5.17\%$ on VNC images for group A, B and C, respectively. Statistically significant differences were observed in both TNC and VNC images-derived CT value, nodule volume and the predicted malignant probability among these three groups. Of special note was no significant difference of predicted malignant probability in each group between TNC and VNC images. **Conclusion:** VNC images can replace TNC images when using AI-assisted pulmonary nodule diagnosis system to predict the malignant probability of pulmonary sub-solid nodules.

[Key words] Deep learning; Lung tumor; Ground glass nodule; Malignant probability; Spectral CT; Visual non-contrast images; Radiation doses

近几年来能谱 CT 在临床得到了广泛应用, 其中虚拟平扫(virtual non-contrast, VNC)是其主要应用领域之一, 它利用 70 keV 的单能量图像抑制增强图像上碘物质的密度而获得^[1]。既往许多研究中比较了肺部 VNC 图像与常规平扫(true non-contrast, TNC)图像的质量差异, 包括图像的主观评分、噪声、信噪比及对比噪声比, 以及对肺内结节病灶的毛刺征、兔耳征、空洞和卫星灶等有定性意义征象的显示情况等, 结果均显示出 VNC 图像具有替代 TNC 图像的潜能, 最重要的是患者所受辐射剂量可以降低约 30%^[2-4]。

人工智能(artificial intelligence, AI)在计算机视觉领域中已逐步得到广泛的研究和应用, 主要针对分类、检测、分割以及配准任务, 其中 AI 肺结节辅助诊断系统发展较为成熟, 许多研究结果显示 AI 在肺结节辅助检测方面具备良好的表现和效能^[5-7]。随着相关软件的不开发更新, 以及对大量数据的深度学习, 其功能也在不断拓展, 例如自动测量肺结节的体积、密度以及对结节良恶性的预测等功能。本研究基于 AI 肺结节辅助诊断系统, 比较 VNC 图像与 TNC 图像对亚实性肺结节的检测效能的差异, 从 AI 肺结节辅助诊断系统适用性的角度去探讨 VNC 替代 TNC 的可能性。

材料与方法

1. 一般资料

将 2017 年 7 月—2019 年 7 月因常规体检发现肺内占位病变、拟行手术治疗而收入我院胸外科的患者纳入观察。纳入标准: ①术前行胸部平扫和增强能谱 CT 检查并有薄层图像(层厚 1.25 mm); ②肺内至少存在一个亚实性结节并经手术切除; ③亚实性结节的病理结果为腺癌浸润前病变或浸润性腺癌。排除标准: ①合并弥漫性肺疾病; ②图像上有明显移动伪影。

最终共纳入符合条件的 86 例患者, 男 26 例, 女 60 例, 年龄 31~82 岁, 平均(61.33 ± 11.66)岁。根据肺内结节的病理结果分为 3 组, A 组为浸润前病变, 包括不典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)及原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS), B 组为微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA), C 组为浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IAC)。

2. 数据采集

使用 GE Revolution 256 排螺旋 CT 机。于吸气末屏气扫描, 扫描范围自肺尖至肺底, 嘱患者每次扫描屏气程度尽量保持一致。平扫及增强扫描均采用能谱成像模式, 扫描参数: 80/140 kVp, 自动管电流调节(automatic tube current modulation, ATCM)技术, 最大管电流 260 mA, 层厚 5 mm, 螺距 0.984, 0.5 s/r, 床进速度 78.75 mm/s, 噪声指数(noise index, NI) 12, 30%自适应迭代重建(adaptive statistical iterative reconstruction, ASiR)-V 算法, 采用标准重建方式, 重建层厚 1.25 mm、层间距 1.25 mm。双期增强扫描: 经肘正中静脉注入欧乃派克 100 mL(300 mg I/mL), 注射流率 3.3 mL/s, 之后以相同流率注入 20 mL 生理盐水, 动脉期延迟时间为 30 s, 延迟期为 90 s。将动脉期增强图像进行重建获得 VNC 图像。

将 TNC 及 VNC 图像(层厚 1.25 mm、层间隔 1.25 mm)上传至 AI 肺结节辅助诊断系统(InferRead CT Lung Research, Infervision, Beijing), 记录 AI 系统在 TNC 及 VNC 图像上对靶结节的识别情况, 包括结节是否被检测出、结节的密度、体积及恶性概率预测值。

3. 金标准的建立

亚实性结节(subsolid nodule, SN)定义为含有磨玻璃密度的结节, 包括纯磨玻璃密度结节(pure

ground glass nodule, pGGN) 及混杂磨玻璃密度结节 (mixed ground-glass nodule, mGGN)^[8-9]。磨玻璃密度 (ground glass opacity, GGO) 表现为肺内密度增高影, 但不掩盖其中走行的支气管和血管影。

本研究首先由两位从事呼吸系统影像诊断工作 15 年及 17 年的副主任医师分别在 PACS 工作站上调阅 1.25 mm 层厚的图像, 判断结节的密度 (pGGN 或 mGGN) 并选择符合要求的亚实性结节纳入研究, 记录并测量结节的位置和直径, 当两位医师对结节密度的判断存在歧义时, 由第三位更高年资医师进行裁定。观察图像的窗宽为 1600 HU、窗位为 -700 HU。

4. X 线辐射剂量

查阅每位患者扫描后 CT 机自动给出的剂量报告, 记录总剂量长度乘积 (dose length product, DLP) 和平扫 DLP, 并计算有效剂量 (effective dose, ED)^[10]:

$$ED = DLP \times 0.014 \text{ mSv}/(\text{mGy} \cdot \text{cm}) \quad (1)$$

5. 统计学分析

使用 IBM SPSS 20.0 软件包进行数据的统计分析。计算 AI 系统在 TNC 及 VNC 图像上对靶结节的检出率 (即敏感度)。每组计量数据均做正态性检验 (Shapiro-Wilk test), 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差的形式表示, 非正态性计量资料采用中位数 (上、下四分位数) 的形式表示。TNC 及 VNC 图像上三组之间 AI 对病变恶性概率预测值和体积测量结果的比较采用 Kruskal-Willis 检验, CT 值的比较采用单因素 ANOVA 检验; 对三组间差异有统计学意义的指标进行组间两两比较。对每组中 TNC 与 VNC 图像上结节的 CT 值、体积及 AI 对结节恶性概率的预测值进行配对样本非参数检验 (Wilcoxon 检验) 或配对样本 *t* 检验。对利用 TNC 及 VNC 图像获得的靶结节恶性概率预测值、平均 CT 值及平均体积进行相关性检验, 正态分布的数据资料采用 Pearson 相关性分析, 非正态分布的资料采用 Spearman 相关性分析, 相关系数 $r = 0.10 \sim 0.39$ 为相关性弱, $r = 0.40 \sim 0.69$ 为相关性中等, $r = 0.70 \sim 1.00$ 为相关性强。

结 果

86 例患者中共计切除了 88 个亚实性结节, 其中 A 组 25 例共 27 个结节; B 组 28 例共 28 个结节, C 组 33 例共 33 个结节。各组结节的密度及平均直径测量结果见表 1。AI 肺结节辅助诊断系统在 TNC 及 VNC 图像上均可以检测到

这 88 个靶结节 (图 1), 检出敏感度为 100% (88/88)。

表 1 三组中结节的基本特征

组别	密度特征 (个)		直径 (mm)
	单纯 GGO	混杂性 GGO	
A 组 (n=27)	26	1	8.4±3.6
B 组 (n=28)	9	19	13.5±5.5
C 组 (n=33)	0	33	16.8±4.7

在 3 组病变的 TNC 及 VNC 图像上, AI 系统预测靶结节的恶性概率、组内及组间比较结果见表 2。在 TNC 或 VNC 图像上, AI 预测结节恶性的概率在三组间的差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。进一步进行组间两两比较, 差异均有统计学意义: TNC 图像上, P_1 (A 组与 B 组) = 0.022, P_2 (B 组与 C 组) = 0.023, P_3 (A 组与 C 组) < 0.001 ; VNC 图像上, P_1 (A 组与 B 组) = 0.010, P_1 (A 组与 B 组) = 0.040, P_3 (A 组与 C 组) < 0.001 。每组中基于 TNC 和 VNC 图像, AI 对结节恶性概率预测值的配对样本非参数检验 (Wilcoxon 检验) 结果显示, 两种图像间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

AI 肺结节辅助诊断系统可以自动显示靶结节的 CT 值, 3 组中结节的 CT 值及组间和组内比较结果见表 3。在 TNC 和 VNC 图像上, 三组间结节 CT 值的差异均有统计学 ($P < 0.001$)。进一步进行组间两两比较: TNC 图像上, 各组间的差异均有统计学意义, P_1 (A 组与 B 组) = 0.044, P_2 (B 组与 C 组) < 0.001 , P_3 (A 组与 C 组) < 0.001 ; VNC 图像上, 各组间差异均有统计学意义, P_1 (A 组与 B 组) = 0.016, P_2 (B 组与 C 组) < 0.001 , P_3 (A 组与 C 组) < 0.001 。同时, 对每组中靶结节在 TNC 和 VNC 图像上的 CT 值进行配对样本 *t* 检验, 仅 A 组中差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

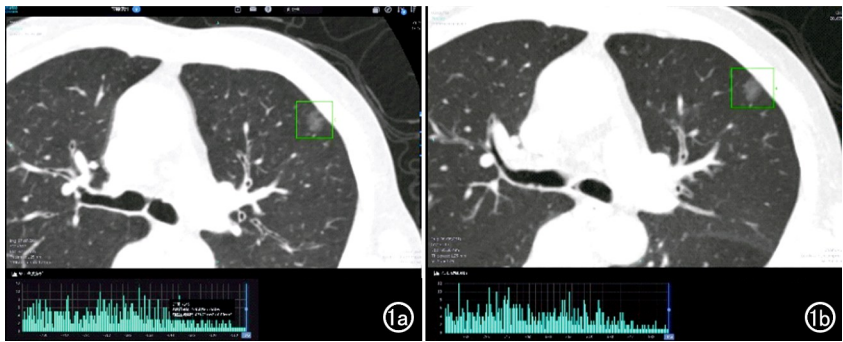


图 1 微浸润腺癌患者, 男, 65 岁, 体检发现左肺上叶前段一纯磨玻璃密度结节, 大小约 10 mm×14 mm。a) TNC 图像, 此结节均被 AI 肺结节辅助诊断系统检出 (绿框), 且自动预测此结节的恶性概率值为 82.41%; b) VNC 图像, 肺结节辅助诊断系统检出了此结节 (绿框), 且自动预测结节的恶性概率值为 80.97%。

表 2 三组中 TNC 和 VNC 图像上 AI 对结节恶性概率的预测值

图像类型	A 组	B 组	C 组	H 值	P 值
TNC	85.18%(56.64%,92.08%)	93.10%(82.66%,95.75%)	96.79%(92.81%,98.72%)	28.555	<0.001
VNC	73.97%(49.40%,89.70%)	91.59%(81.94%,95.91%)	97.13%(91.01%,98.70%)	30.359	<0.001
Z 值	-1.826	-0.683	-0.216	—	—
P 值	0.068	0.495	0.829	—	—

表 3 三组中 TNC 和 VNC 图像上结节的 CT 值 (HU)

图像类型	A 组	B 组	C 组	F 值	P 值
TNC	-618.22±104.59	-542.21±78.35	-347.64±141.35	46.362	<0.001
VNC	-629.63±107.56	-538.39±83.97	-357.48±147.13	41.823	<0.001
t 值	2.663	-0.577	1.387	—	—
P 值	0.013	0.569	0.175	—	—

表 4 三组患者的 TNC 和 VNC 图像中结节体积(mm³)的比较

图像类型	A 组	B 组	C 组	H 值	P 值
TNC	263.19(130.78,347.96)	824.16(388.64,1656.32)	2140.50(715.33,3560.76)	33.743	<0.001
VNC	212.66(140.57,307.90)	722.49(411.68,1427.58)	2066.27(892.55,3403.35)	37.914	<0.001
Z 值	-3.003	-2.550	-0.902	—	—
P 值	0.003	0.011	0.367	—	—

三组中 AI 肺结节辅助诊断系统测量的结节直径及组内和组间比较结果见表 4。在 TNC 和 VNC 图像上,三组间靶结节体积的差异均有统计学意义($P<0.001$)。进一步组间两两比较结果显示:TNC 图像上,A 组与 B 组之间以及 A 组与 C 组之间结节体积的差异有统计学意义($P=0.001$; $P<0.001$),而 B 组与 C 组间结节体积的差异无统计学意义($P=0.161$);VNC 图像上,测量的结节平均体积两两组间比较,A 组与 B 组之间、B 组与 C 组之间、以及 A 组与 C 组之间结节体积的差异均有统计学意义($P=0.001$; $P=0.032$; $P<0.001$)。A 组和 B 组中 VNC 图像上测量的结节体积较 TNC 图像分别要小 8.8%和 10.9%,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

对基于 TNC 和 VNC 图像 AI 肺结节辅助诊断系统获得的靶结节恶性概率、CT 值和体积进行相关性检验,结果显示两种图像上获得的各指标测量结果均具有较强的相关性,详见表 5。

表 5 各指标在 TNC 与 VNC 图像上测量结果的相关性

指标	P 值	r 值*
恶性概率	<0.001	0.856
CT 值	<0.001	0.978
体积	<0.001	0.979

注:* 在 0.01 水平(双侧)上显著相关。

本研究中患者行 CT 检查的总 ED 为(8.31±1.20)mSv,其中 TNC 的 ED 为(2.74±0.44)mSv,若在肺部双期增强扫描中应用 VNC 代替 TNC,患者所受辐射剂量将减少 33%。

讨 论

能谱 CT 突破传统 CT 的局限,可以得到能谱曲线、有效原子序数、碘浓度和水浓度等参数,除了为病

变诊断提供形态学信息外,还提供了功能学信息。本研究应用的 GE revolution CT 是单源双能量 CT,可以提供两种 VNC 图像,一种为抑碘图,即在增强图像数据中将碘物质提取出来并加以抑制,另一种为水基图,即在水(碘)密度图上不显示分离出来的碘物质。本研究中对增强后动脉期图像的原始数据进行“抑碘”处理而得到 VNC 图像。

本课题选择的研究对象为亚实性结节,包括纯磨玻璃密和混杂磨玻璃密度结节,且经病理证实为腺癌浸润前病变和浸润性腺癌。我们按肿瘤侵袭性由小到大将结节分为 3 组:AAH 和 AIS(A 组),MIA(B 组),IAC(C 组)。然而,3 组结节在 CT 表现上有一定重叠,即 IAC 也可表现为纯磨玻璃密度结节,而 AAH、AIS 和 MIA 由于肺泡壁的萎陷和纤维成分的增生也可以表现为混杂磨玻璃密度结节。

术前的精准诊断是关系到患者治疗和预后的重要环节,这也成为放射科医师当前面临的挑战之一。在诸多既往研究中,有学者分析了磨玻璃密度结节的大小、密度等形态学特征,认为结节的侵袭性与其大小和密度具有相关性^[11-12]。Lee 等^[13]则认为,直径大于 15 mm 或 CT 值大于-472 HU 的纯磨玻璃密度结节很可能是浸润性腺癌。此外,也有研究结果显示能谱 CT 的多参数信息提高了分析、鉴别此类结节的能力,在 140 keV 单能量图像上病灶的 CT 值(≥ -476.4 HU)结合直径(>16.1 mm)可以提高对 IAC 的诊断能力和敏感性^[14];而增强扫描获得诊断信息可以进一步提高对此类结节的鉴别效能^[15-16],但随之出现的问题是患者所受的 X 线辐射剂量增大。针对这个问题,陆续有研究探讨了虚拟平扫代替普通平扫的可能性。Chae 等^[17]研究显示实性结节在 VNC 图像

上的 CT 值与 TNC 图像上的比较无明显差异。吕燕等^[3]的文章中也指出,针对肺部结节和肿块病变的诊断,VNC 图像有替代 TNC 图像的潜能。与以往研究类似,本研究结果显示,在利用 AI 肺结节诊断系统进行亚实性结节检测、测量和良恶性预测时 VNC 具有替代 TNC 的潜能,不仅能够减少 X 线辐射剂量,从而使得对于 X 线敏感的人群、尤其是儿童起到很好的保护作用,同时也可以简化工作流程、提高放射科的工作效率。

既往对磨玻璃密度结节的虚拟平扫图像质量的研究较少。我院既往对于此类结节的研究显示,VNC 图像上结节的密度与 TNC 比较无明显差异^[18]。本研究中选取结节最大层面手动勾画感兴趣区,并复制粘贴到其它序列相应层面图像上结节的相同位置进行参数值,但手动操作的测量误差是难以避免的,而应用 AI 软件自动对靶结节进行 3D 分割,自动给出结节的 CT 值及体积,从而能显著降低测量的误差,测量的一致性和可重复性较高。因此,本研究中使用较成熟的基于深度学习的 AI 肺结节辅助诊断系统,分析其在 VNC 与 TNC 图像上测量和预测结节参数的一致性。

首先,比较了 VNC 与 TNC 图像上三组亚实性结节的平均 CT 值,结果显示 A 组和 C 组的 VNC 图像上结节的 CT 值较 TNC 图像上分别减少了约 12 和 10 HU,而 B 组却增加了约 4 HU,但总体而言,所有亚实性结节在 VNC 和 TNC 图像上的 CT 值相关性非常高。

比较三组间结节的体积,A 组和 B 组中结节体积在 VNC 图像上较 TNC 减小,且差异有统计学意义,而 C 组中结节体积在两种图像间的差异无明显变化,而所有亚实性结节在 VNC 和 TNC 图像上的体积亦具有较高的相关性。

有研究结果显示,VNC 图像上实性结节的体积较常规图像减少了 5.5%^[19]。而本研究中实验对象为亚实性结节,分析数据的变化可能是由于在 VNC 图像的处理过程中,会有数据的部分丢失,对此类结节的密度及体积的影响会大于实性结节,因此本研究中大部分结节在 VNC 中较 TNC 中的密度较低且体积减小,此外,不同次扫描时吸气程度的差异亦会导致亚实性结节密度及体积的变化。但是,这些变化最终并未对结节恶性概率的预测值产生明显影响,三组中结节的恶性预测概率在 VNC 与 TNC 图像间的差异均无统计学意义。

本研究的局限性:首先,入组病例偏少,不可避免存在选择偏倚;其次,本研究仅纳入了亚实性结节,有待进一步补充实性密度结节作为研究样本,全面评估该 AI 肺结节辅助诊断系统利用 VNC 图像时的效能,

进而证实 VNC 图像取代 TNC 图像的可行性;最后,本研究仅应用了当前一款较成熟的 AI 软件,尚不能全面代表现阶段 AI 辅助诊断的价值。

总之,现阶段应用的 AI 系统对不同病理类型的亚实性密度肺腺癌的恶性概率预测在 TNC 图像上有较好的表现,在 VNC 图像上同样具有这种鉴别诊断能力,从另一个角度支持了 VNC 取代 TNC 的潜力,同时也进一步展现了 AI 肺结节系统良好的辅助诊断能力。

参考文献:

- [1] Li Y, Li Y, Jackson A, et al. Comparison of virtual unenhanced CT images of the abdomen under different iodine flow rates[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(1): 312-321.
- [2] 王会霞, 岳松伟, 吕培杰, 等. 对比分析两种胸部能谱虚拟平扫图像与常规平扫图像[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(9): 1409-1413.
- [3] 武卫杰, 岳松伟, 王会霞, 等. 能谱 CT 虚拟平扫评估纯磨玻璃结节的可行性研究[J]. *放射学实践*, 2020, 35(3): 346-351.
- [4] Walter SS, Schneeweß S, Maurer M, et al. Virtual non-enhanced dual-energy CT reconstruction may replace true non-enhanced CT scans in the setting of suspected active hemorrhage[J/OL]. *Eur J Radiol*, 2018, 109: 218-222. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.10.026.
- [5] 蔡雅倩, 张正华, 韩丹, 等. AI 对肺磨玻璃结节筛查及定性的临床应用研究[J]. *放射学实践*, 2019, 34(9): 958-962.
- [6] Liu K, Li Q, Ma JC, et al. Evaluation a fully automated pulmonary nodule detection approach and its impact on radiologist performance[J/OL]. *Radiology (AI)*, 2019, 1(3): e180084. DOI: 10.1148/ryai.2019180084.
- [7] Li L, Liu Z, Huang H, et al. Evaluating the performance of a deep learning-based computer-aided diagnosis (DL-CAD) system for detecting and characterizing lung nodules: comparison with the performance of double reading by radiologists[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(2): 183-192.
- [8] 中华医学会放射学分会心胸学组. 肺亚实性结节影像处理专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(4): 254-258.
- [9] Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging[J]. *Radiology*, 2008, 246(3): 697-722.
- [10] Deak PD, Smal Y, Kalender WA. Multi-section CT protocols: sex- and age-specific conversion factors used to determine effective dose from dose-length product[J]. *Radiology*, 2010, 257(1): 158-166.
- [11] Eguchi T, Kondo R, Kawakami S, et al. Computed tomography attenuation predicts the growth of pure ground-glass nodules[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(3): 242-247.
- [12] Peng M, Li Z, Hu H, et al. Pulmonary ground-glass nodules diagnosis: mean change rate of peak CT number as a discriminative factor of pathology during a follow-up[J/OL]. *Br J Radiol*, 2016, 89(1058): e20150556. DOI: 10.1259/bjr.20150556.
- [13] Lee HY, Choi, YI, Lee KS, et al. Pure ground-glass opacity neoplastic lung nodules: histopathology, imaging, and management[J]. *Am J Roentgenol*, 2014, 202(3): 224-233.
- [14] Zhang Y, Tang J, Xu J, et al. Analysis of pulmonary pure ground-

- glass nodule in enhanced dual energy CT imaging for predicting invasive adenocarcinoma; comparing with conventional thin-section CT imaging[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(12): 4967-4978.
- [15] Liu G, Li M, Li G, et al. Assessing the blood supply status of the focal ground-glass opacity in lungs using spectral computed tomography[J]. Korean J Radiol, 2018, 19(1): 130-138.
- [16] Son JY, Lee HY, Kim JH, et al. Quantitative CT analysis of pulmonary ground-glass opacity nodules for distinguishing invasive adenocarcinoma from non-invasive or minimally invasive adenocarcinoma: the added value of using iodine mapping [J]. Eur Radiol, 2016, 26(1): 43-54.
- [17] Chae EJ, Song JW, Seo JB, et al. Clinical utility of dual-energy CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules: initial experience [J]. Radiology, 2008, 249(2): 671-681.
- [18] 韩仙俊, 贺文, 陈疆红, 等. 亚实性肺腺癌能谱 CT 虚拟平扫效果的研究[J]. CT 理论与应用研究, 2019, 28(1): 81-90.
- [19] den Harder AM, Bangert F, van Hamersvelt RW, et al. The effects of iodine attenuation on pulmonary nodule volumetry using novel dual-layer computed tomography reconstructions[J]. Eur Radiol, 2017, 27(12): 5244-5251.

(收稿日期: 2020-12-27 修回日期: 2020-02-28)

《放射学实践》杂志微信公众平台开通啦!

2018 年 9 月,《放射学实践》杂志入选北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。这是继 1999 年之后的第 5 次入选临床医学/特种医学类核心期刊。

《放射学实践》杂志微信公众平台立足于准确地传递医学影像领域的最新信息,致力于为关注医学影像领域的广大人士服务。欢迎大家通过微信平台,以文字、图片、音频和视频等形式与我们互动,分享交流最新的医学影像资讯。您还可以通过微信平台免费阅读及搜索本刊所有发表过的论文,投稿作者可以查询稿件状态等。

您可以通过以下方式关注《放射学实践》杂志微信公众平台:

1. 打开微信,通过“添加朋友”,在搜索栏里直接输入“放射学实践”进行搜索。
2. 在“查找微信公众号”栏里输入“放射学实践”即可找到微信公众号,点击“关注”,添加到通讯录。
3. 打开微信,点击“扫一扫”,手机镜头对准下面的二维码,扫出后点击关注即可。



关注有惊喜!