

✧胸部影像学

CT texture features in differentiation of minimally invasive and invasive adenocarcinoma manifesting as subsolid pulmonary nodules

JIN Zhifa^{1,2}, CHEN Xiangmeng², FENG Bao^{2,3}, CHEN Yehang²,LI Qing⁴, LI Ronggang⁴, LONG Wansheng^{1,2*}

(1. Imaging Centre, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510060, China;

2. Department of Radiology, 4. Department of Pathology, Jiangmen Central Hospital,

Affiliated Jiangmen Hospital of Sun Yat-sen University, Jiangmen 529030, China;

3. School of Biomedical Engineering, Sun Yat-sen University,

Guangzhou 510010, China)

[Abstract] **Objective** To assess the value of CT texture features in differentiating minimally invasive adenocarcinoma (MIA) and invasive adenocarcinoma (IAC) manifesting as sub-solid pulmonary nodules. **Methods** Totally 100 patients with pulmonary adenocarcinoma (43 MIA and 57 IAC lesions) manifesting as sub-solid pulmonary nodules confirmed by pathology underwent CT scanning. The solid presence, lesion size, shape regularity and margins of pulmonary nodules were assessed to construct a subjective finding model, while 896 texture features were extracted with in-house software. Diagnostic performance of prediction models were evaluated using ROC curve analysis. **Results** The solid presence and lesion size of sub-solid pulmonary nodules manifested very good coherence in subjective finding model. The solid presence (odds ratio=8.177, 95%CI [1.142, 58.575]) was proved to be an independent predictor in the subjective model. Of 896 CT texture features, 4 independent features were identified as risk factors to build the texture based model via multivariate analysis. Compared with the subjective model, the texture based model achieved better discrimination accuracy in the training set, the sensitivity, specificity and AUC of texture based model in differentiating MIA and IAC was 0.85 (33/39), 0.90 (28/31), 0.94 (95%CI [0.88, 0.99]), respectively, while was 0.89 (16/18), 1.00 (12/12) and 0.97 (95%CI [0.92, 1.00]) in validation set, respectively. **Conclusion** CT texture based model has potential to preoperatively differentiate MIA and IAC in patients with sub-solid pulmonary nodules.

[Keywords] lung neoplasms; texture analysis; radiomics; tomography, X-ray computed

DOI:10.13929/j.1003-3289.201810119

CT 纹理特征分析鉴别诊断表现为肺部亚实性结节的微浸润腺癌和浸润性腺癌

金志发^{1,2}, 陈相猛², 冯 宝^{2,3}, 陈业航², 李 青⁴, 李荣岗⁴, 龙晚生^{1,2*}

(1. 暨南大学附属第一医院医学影像中心, 广东 广州 510060; 2. 江门市中心医院

中山大学附属江门医院放射科, 4. 病理科, 广东 江门 529030;

3. 中山大学生物医学工程学院, 广东 广州 510010)

[摘 要] **目的** 评估 CT 纹理特征术前鉴别表现为亚实性肺结节的微浸润腺癌(MIA)和浸润腺癌(IAC)的价值。 **方法**

[第一作者] 金志发(1973—),男,湖北武汉人,在读博士,主任医师。研究方向:胸部及中枢神经系统影像诊断。E-mail: jzf365@126.com

[通信作者] 龙晚生,暨南大学附属第一医院医学影像中心,510060;江门市中心医院 中山大学附属江门医院放射科,529030。

E-mail: jmlws2@163.com

[收稿日期] 2018-10-22 **[修回日期]** 2019-01-16

回顾性收集胸部 CT 表现为亚实性肺结节、经手术病理证实为 MIA 或 IAC 的 100 例患者,包括 43 例 MIA 和 57 例 IAC。选择 4 个 CT 主观征象(密度、大小、分叶、形态)构建诊断 MIA 与 IAC 的 CT 主观征象模型。提取 896 个 CT 纹理特征,并构建 CT 纹理特征模型。绘制 ROC 曲线评估纹理特征模型、CT 主观征象模型鉴别诊断 MIA 和 IAC 的效能。**结果** CT 主观征象中,亚实性结节的密度和大小的一致性非常好,选择密度征象[优势比=8.177,95%CI(1.142, 58.575)]为 CT 主观征象模型的独立预测因子;于 896 个纹理特征中,选择 4 个纹理特征构建模型。训练集中纹理特征模型诊断 MIA 与 IAC 的敏感度为 0.85(33/39),特异度为 0.90(28/31),AUC 为 0.94[95%CI(0.88,0.99)];验证集中纹理特征模型的敏感度为 0.89(16/18),特异度为 1.00(12/12),AUC 为 0.97[95%CI(0.92,1.00)]。**结论** CT 纹理特征有助于提高术前鉴别诊断表现为亚实性肺结节的 MIA 和 IAC 的效能。

[关键词] 肺肿瘤;纹理分析;影像组学;体层摄影术,X 线计算机

[中图分类号] R734.2; R814.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)05-0691-05

肺部亚实性结节指密度增高而内部支气管血管束尚可见的结节,根据有无实性成分,又分为非实性结节和部分实性结节^[1]。亚实性肺结节与肺腺癌关系密切,CT 随访 3 个月持续存在的非实性结节和部分实性结节确诊为肺腺癌的可能性分别为 18%和 63%^[2]。2011 年国际肺癌研究协会、美国胸科学会和欧洲呼吸学会联合推出肺腺癌多学科分类标准^[3],将肺腺癌分为原位癌(adenocarcinoma in situ, AIS)、微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)和浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IAC)。对于 MIA,手术治疗方式为肺叶次全切除、不全淋巴结清扫术,术后患者 5 年生存率可达 100%;对 IAC 手术方式为标准肺叶切除及淋巴结清扫术,术后患者 5 年生存率为 74.6%^[4],故术前准确区分 MIA 与 IAC 具有重要临床意义。借助计算机软件,纹理分析方法可高通量地从 CT 影像数据中挖掘大量的定量影像学特征,并使用统计学和/或机器学习方法,筛选最有价值的纹理特征分析,由此鉴别肺结节性质^[5]。本研究探讨 CT 纹理分析对表现为亚实性肺结节的 MIA 和 IAC 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2008 年 1 月—2017 年 12 月中山大学附属江门医院经胸部 CT 诊断为亚实性结节、并经手术病理证实的 100 例患者,包括部分实性结节 40 例,非实性结节 60 例;男 39 例,女 61 例,年龄 29~75 岁,平均(51.6±7.5)岁;其中 MIA 43 例(部分实性结节 5 例,非实性结节 38 例),IAC 57 例(部分实性结节 35 例,非实性结节 22 例)。纳入标准:①肺内孤立性亚实性结节,直径<3 cm;②术前 3 日内接受层厚小于 3 mm 的胸部 CT 平扫;③CT 检查前未经穿刺活检或放、化疗治疗;④既往无肺癌或其他恶性肿瘤病史;⑤结节内无空洞且未与胸膜或膈肌粘连。

按病理确诊时间先后将患者分为训练集(前 70 例)和验证集(后 30 例)。训练集中 MIA 31 例,IAC

39 例;验证集中 MIA 12 例,IAC 18 例。

1.2 CT 检查 采用 Siemens Somatom Sensation 16、Siemens Somatom Definition Flash、Toshiba Aquilion 64 和 GE Discovery 64 排 CT 机。仰卧位扫描,范围从肺尖至肺底,于深吸气并屏气后进行扫描,管电压 120 kV,自动毫安秒技术,螺距 0.75~1.50,准直 0.625×1.25 mm,FOV 350 mm×350 mm,像素 512×512。分别使用标准算法和高分辨算法重建图像,重建层厚 1~3 mm,层间距 1~3 mm。

1.3 图像分析 由 2 名分别有 20 年和 10 年胸部放射学诊断经验的影像科医师在不知晓病理结果的前提下独立使用肺窗(窗宽 1 500 HU,窗位 -600 HU)和纵隔窗(窗宽 300 HU,窗位 40 HU)观察图像,意见不同时经协商达成统一。记录肺结节以下特征:①大小(选取肺窗轴位病灶最大层面,测量长径和垂直短径,并取平均值);②密度(非实性结节或部分实性结节);③形态(规则或不规则);④分叶(有或无)。

1.4 纹理特征分析 采用 Matlab 2016 软件提取 3D 感兴趣体积(volume of interest, VOI)和计算影像特征。首先由 1 名医师用软件自动产生的矩形框定位肺结节初始位置,分割软件自动于选定矩形区域内获取肺结节 2D 边界轮廓曲线,再利用连续多层肺结节 2D 边界轮廓曲线建立整体肺结节的 3D 边界区域。为提高特征的可重复性和鲁棒性,加入各向同性重采样。通过软件分析肺结节 3D 图像,共提取 8 个一阶统计特征,56 个全局纹理特征,416 个灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLSZM)相关特征,416 个灰度游程矩阵(gray level run length matrix, GLRLM)相关特征,合计 896 个纹理特征。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 和 R 语言统计分析软件,对计数资料进行 χ^2 检验。采用 Kappa 检验评价 2 名医师对 100 例 CT 主观征象分析的一致性,Kappa 值 0.6~0.8 为一致性较好,Kappa 值>0.8 为一致性非常

好。通过多因素 Logistic 回归方法构建主观征象模型。

随机选择 20 例,采用基于小波能量的活动轮廓模型分割方法^[6]和基于区域的活动轮廓模型分割方法^[7]进行分割,获得 2 个测试组。采用组间相关系数(interclass correlation coefficient, ICC)评估 2 组数据影像特征的组间一致性,ICC>0.75 为一致性较好。采用 Mann-Whitney U 检验分析 MIA 与 IAC 间纹理特征的差异,P<0.05 为差异有统计学意义。对差异有统计学意义且一致性较好的特征进行多因素 Logistic 回归分析,构建 CT 纹理特征模型。

绘制 ROC 曲线,以 AUC、敏感度、特异度、准确率评价主观征象模型、纹理特征模型对表现为亚实性肺结节的 MIA 和 IAC 的诊断效能。采用 Delong 检验比较 2 个模型 AUC 的差异,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CT 影像学特征对比分析 MIA 与 IAC 患者性

别和年龄在训练集和验证集中差异均无统计学意义(P 均>0.05,表 1);MIA 与 IAC 病灶 CT 影像学特征包括大小、密度、形态、分叶在训练集和验证集中差异均有统计学意义(P 均<0.05,表 1、图 1~4)。

2.2 CT 主观征象分析 2 名医师评价 MIA 和 IAC 病灶大小和密度一致性非常好(Kappa=0.840、0.854);形态和分叶的一致性较好(Kappa=0.754、0.701)。多因素 Logistic 回归结果显示,密度(P=0.036)为 CT 主观征象模型的独立预测因子(表 2)。

2.3 纹理特征模型构建 对 896 个纹理特征进行统计检验,MIA 与 IAC 间差异有统计学意义的纹理特征有 4 个(P 均<0.01)。经多因素 Logistic 回归分析,选择 GLSZM_ZSN_0.5_1_Equal_8、GLSZM_SZE_0.5_1_Equal_32、GLRLM_RLV_0.5_1.2_Equal_8、GLRLM_LRHGE_1.5_1.2_Lloyd_32 构建纹理特征模型(表 3)。

表 1 MIA 和 IAC 患者训练集和验证集特征比较(例)

病理结果	训练集(n=70)											
	年龄		性别		大小		密度		形态		分叶	
	≤60 岁	>60 岁	男	女	≤11 mm	>11 mm	非实性	部分实性	不规则	规则	有	无
MIA(n=31)	21	10	10	21	27	4	28	3	10	21	6	25
IAC(n=39)	21	18	17	22	5	34	16	23	29	10	25	14
χ ² 值	1.390		0.936		35.462		15.928		12.407		14.017	
P 值	0.239		0.333		<0.001		<0.001		0.004		0.002	

病理结果	验证集(n=30)											
	年龄		性别		大小		密度		形态		分叶	
	≤60 岁	>60 岁	男	女	≤11 mm	>11 mm	非实性	部分实性	不规则	规则	有	无
MIA(n=12)	11	1	3	9	8	4	10	2	4	8	0	12
IAC(n=18)	12	6	9	9	4	14	6	12	15	3	13	5
χ ² 值	1.312		0.978		4.219		5.363		5.748		12.494	
P 值	0.193		0.260		0.024		0.011		0.009		0.001	

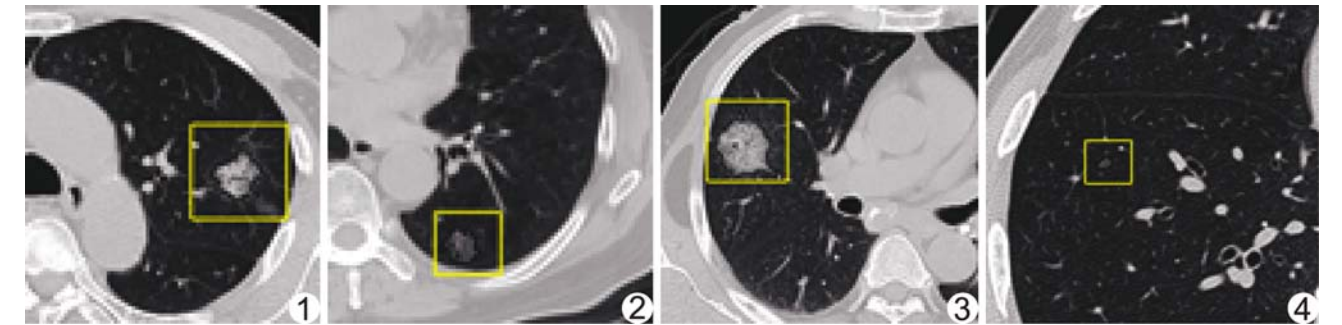


图 1 IAC 患者,男,59 岁,左肺上叶 26.7 mm×23.6 mm 部分实性结节,密度不均匀,形态不规则,边缘可见分叶 图 2 MIA 患者,男,74 岁,左肺下叶 19.6 mm×17.6 mm 部分实性结节,密度欠均匀,形态欠规则,边缘可见浅分叶 图 3 IAC 患者,男,63 岁,右肺上叶 14.7 mm×9.5 mm 非实性结节,密度均匀,形态规则,边缘未见明确分叶 图 4 MIA 患者,男,67 岁,右肺下叶 5.5 mm×3.2 mm 非实性结节,密度均匀,形态规则,边缘未见分叶

2.4 主观征象模型、纹理特征模型性能比较 CT 主观征象模型、纹理特征模型鉴别诊断表现为亚实性肺结节的 MIA 和 IAC 的效能见表 4。在训练集和验证集中,主观征象模型与纹理特征模型的 AUC 差异均有统计学意义($Z=3.331$ 、 2.544 , $P=0.001$ 、 0.011)。

3 讨论

CT 上表现为亚实性结节的肺腺癌的影像学特征,如大小、密度、分叶等,可反映其浸润程度^[8],但受结节边界模糊、内部密度不均匀等因素影响,评价亚实性肺结节及浸润程度有一定困难,且存在经验性和主观性,年轻医师尤其难于掌握。Lee 等^[9]提出基于 CT 主观征象的 9 个特征区分磨玻璃结节型 AAH 和 AIS;Chae 等^[10]提取直方图和纹理等 22 个特征,对部分实性肺结节型 AAH 和 AIS 进行区分;Jin 等^[11]提出利用 9 个常规 CT 主观征象特征区分非实性肺结节的 AIS 和 MIA。但目前利用计算机辅助技术对亚实性肺结节 MIA 和 IAC 进行区分的相关研究较少。本研究选择 4 个 CT 主观征象(密度、大小、分叶、形态)和纹理特征,分别构建相应分析模型,分析 CT 主观征象模型、纹理特征模型鉴别诊断表现为亚实性结节的 MIA 和 IAC 的效能。

3.1 CT 主观征象的诊断效能 本组 2 名医师对 MIA 和 IAC 的大小和密度表现出非常好的一致性($Kappa=0.840$ 、 0.854),但多因素 Logistic 回归分析发现仅密度征象($P=0.036$)为 CT 主观征象模型的独立预测因子。另外,形态和分叶的一致性虽然较好($Kappa=0.754$ 、 0.701),但差异均无统计学意义,提示亚实性结节内部出现视觉可辨的实性成分时更倾向于 IAC,与既往研究^[12-14]结果一致。而对于非实性结节,难以通过视觉定量特征评估其内部密度变化,且基于视觉特征评估肺结节形态学表现具有主观不稳定

表 2 CT 主观征象模型多因素 Logistic 回归分析结果

变量	优势比(95%CI)	P 值
大小	0.392(0.042,3.696)	0.413
密度	8.177(1.142,58.575)	0.036
形态	2.197(0.247,19.553)	0.480
分叶	0.913(0.088,9.436)	0.939

表 3 纹理特征模型多因素 Logistic 回归分析结果

纹理特征	优势比(95%CI)	P 值
GLSZM_ZSN_0.5_1_Equal_8	1.10(1.00,1.16)	0.041
GLSZM_SZE_0.5_1_Equal_32	4.30×10^{12} (5.91, 3.20×10^{24})	0.037
GLRLM_RLV_0.5_1.2_Equal_8	0.05(0.0,0.98)	0.007
GLRLM_LRHGE_1.5_1.2_Lloyd_32	1.01(1.00,1.02)	0.006

性,不同观察者间存在差异^[15]。van Riel 等^[16]报道,对亚实性肺结节进行主观评价时,大小和密度在不同观察者间和观察者内均存在明显分歧。

3.2 CT 纹理特征的诊断效能 对纹理特征模型进行多因素 Logistic 回归研究^[17]结果显示,MIA 与 IAC 间 GLRLM 中 LRHGE 和 RLV 差异有统计学意义(P 均 <0.05),即图像中高灰度值区域中粗纹理较多,提示癌细胞积聚程度较高;病理图像也显示 IAC 中癌细胞数总量增加,排列紧密,细胞间质减少。本研究利用 ROC 曲线分析对比 CT 主观征象模型和纹理特征模型,无论在训练集还是验证集,纹理特征模型的准确率、敏感度均高于 CT 主观特征模型,其 AUC 分别为 0.94(训练集)和 0.97(验证集),高于 CT 主观征象模型(均为 0.75),差异有统计学意义,提示 CT 纹理特征模型的预测效能高于主观征象模型,有利于鉴别表现为亚实性结节的 MIA 和 IAC^[18]。

本研究的局限性:①为回顾性研究,可能存在样本选择性偏倚;②验证集样本有限,可能存在过评估,需扩大验证集样本进一步验证;③仅对肺腺癌结节、未对其他病理类型肺癌进行研究。

总之,对于亚实性肺结节,CT 纹理特征分析方法可较好地鉴别诊断 MIA 和 IAC,有助于术前选择手术方案及预后评估。

表 4 CT 主观征象模型和纹理特征模型对表现为亚实性肺结节的 MIA 和 IAC 的诊断效能

模型	训练集				验证集			
	准确率	敏感度	特异度	AUC(95%CI)	准确率	敏感度	特异度	AUC(95%CI)
CT 主观征象模型	0.73(51/70)	0.59(23/39)	0.90(28/31)	0.75(0.65,0.84)	0.73(22/30)	0.67(12/18)	0.83(10/12)	0.75(0.59,0.91)
纹理特征模型	0.87(61/70)	0.85(33/39)	0.90(28/31)	0.94(0.88,0.99)	0.93(28/30)	0.89(16/18)	1.00(12/12)	0.97(0.92,1.00)

[参考文献]

- [1] Hansell DM, Bankier AA, Macmahon H, et al. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 2008, 246(3):697-722.
- [2] Zhao H, Marshall HM, Yang IA, et al. Screen-detected subsolid pulmonary nodules: Long-term follow-up and application of the PanCan lung cancer risk prediction model. *Br J Radiol*, 2016, 89(1060):20160016.
- [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. *Thorac Oncol*, 2011, 6(2):244-285.
- [4] Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage I A lung adenocarcinoma: Wedge resection or segmentectomy. *Chest*, 2014, 145(1):66-71.
- [5] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4):441-446.
- [6] 冯宝, 陈相猛, 李浦生, 等. 小波能量引导下基于活动轮廓模型的部分实性肺结节分割. *华南理工大学学报(自然科学版)*, 2019, 47(2):00001.
- [7] Li C, Kao CY, Gore JC, et al. Minimization of region-scalable fitting energy for image segmentation. *IEEE Trans Image Process*, 2008, 17(10):1940-1949.
- [8] 吴建强, 王平, 彭洁, 等. 孤立性肺结节的 CT 与病理检查结果对比研究. *实用医学杂志*, 2013, 29(2):3733-3735.
- [9] Lee SM, Park CM, Goo JM, et al. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: Differentiation by using CT features. *Radiology*, 2013, 268(1):265-273.
- [10] 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. *Radiology*, 2014, 273(1):285-293.
- [11] Jin C, Cao J, Cai Y, et al. A nomogram for predicting the risk of invasive pulmonary adenocarcinoma for patients with solitary peripheral subsolid nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(2):462-469.
- [12] Zhang Y, Shen Y, Qiang JW, et al. HRCT features distinguishing pre-invasive from invasive pulmonary adenocarcinomas appearing as ground-glass nodules. *Eur Radiol*, 2016, 26(9):2921-2928.
- [13] Cohen JG, Reymond E, Lederlin M, et al. Differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients. *Eur J Radiol*, 2015, 84(4):738-744.
- [14] Kakinuma R, Noguchi M, Ashizawa K, et al. Natural history of pulmonary subsolid nodules: A prospective multicenter study. *J Thoracic Oncology*, 2016, 11(7):1012-1028.
- [15] Penn A, Ma M, Chou BB, et al. Inter-reader variability when applying the 2013 Fleischner guidelines for potential solitary subsolid lung nodules. *Acta Radiol*, 2015, 56(10):1180-1186.
- [16] van Riel SJ, Sánchez CI, Bankier AA, et al. Observer variability for classification of pulmonary nodules on low-dose CT images and its effect on nodule management. *Radiology*, 2015, 277(3):863-871.
- [17] Shen C, Liu Z, Guan M, et al. 2D and 3D CT radiomics features prognostic performance comparison in non-small cell lung cancer. *Transl Oncol*, 2017, 10(6):886-894.
- [18] 罗婷, 张峥, 李昕, 等. CT 图像纹理分析鉴别诊断磨玻璃密度肺腺癌的浸润性. *中国医学影像技术*, 2017, 33(12):1788-1791.

关键词

关键词又称主题词,是位于摘要之后,在论文中起关键作用的、最能说明问题的、代表论文特征的名词或词组。它通常来自于题目,也可以从论文中挑选。一般每篇论文要求 2~5 个关键词。每个关键词都可以作为检索论文的信息,若选择不当,会影响他人的检索效果。医学上现在主要使用美国《医学索引》(Index Medicus)的医学主题词表(Medical Subject Headings, MeSH)最新版作为规范,亦可参考中国医学科学院情报研究所翻译的英汉对照《医学主题词注释字顺表》。非主题词表的关键词为自由词,只有必要时,才可排列于最后。有些新词也可选用几个直接相关的主题词进行搭配。