

Differentiating adenocarcinoma in situ and microinvasive adenocarcinoma of lung based on intratumoral and peritumoral CT radiomics models combined with clinical and routine CT features

SHEN Jie, ZHANG Ye, JIN Xiaomei, KONG Jiejun*

(Department of Radiology, Nanjing Brain Hospital [Chest Area] Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Objective To observe the value of intratumoral and peritumoral radiomics models combined with clinical and routine CT features for differentiating adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive adenocarcinoma (MIA) of lung.

Methods Totally 180 patients with isolated AIS and 180 with isolated MIA were retrospectively included, among them 160 AIS cases and 160 MIA cases were randomly selected into training set ($n=320$), while the other 20 AIS cases and 20 MIA cases were selected into test set ($n=40$). In training set, clinical and conventional CT features being statistically different between AIS and MIA were obtained to construct clinical model. Besides, radiomics features were extracted from intratumoral (CTi) ROI, intra- and peritumoral 2 mm (CTi+p2mm) ROI and intra- and peritumoral 4 mm (CTi+p4mm) ROI, and then CTi model, CTi+p2mm model and CTi+p4mm model for differentiating MIA and AIS were constructed. The optimal radiomics model for predicting MIA was selected using the area under the curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC) curve, and a combined model was built based on the optimal radiomics model combining with clinical and conventional CT features. The AUC, calibration and net benefit of the clinical model, the optimal radiomics model and the combined model were assessed. **Results** In training set, the larger nodular diameter, higher percentage of inhomogeneous density and ratio of nodules with vascular signals were observed in MIA compared with those in AIS (all $P<0.05$). In test set, CTi+p2mm model had the highest efficacy (AUC=0.838) for differentiating MIA from AIS ($P<0.05$), and the combined model had better efficacy (AUC=0.867, $P<0.05$). The calibration of combined model was good, and the net benefit was high in 0.60–0.90 threshold probability range. **Conclusion** The radiomics model constructed with intratumoral and peritumoral 2 mm ROI based on plain CT was effective for differentiating MIA from AIS. Combining with clinical and routine CT features could furtherly improve differential diagnostic efficacy.

[Keywords] adenocarcinoma of lung; carcinoma in situ; tomography, X-ray computed; radiomics

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.06.015

瘤内与瘤周 CT 影像组学模型结合临床及常规 CT 特征鉴别肺原位腺癌与微浸润性腺癌

沈洁, 张晔, 金晓梅, 孔杰俊*

(南京医科大学附属脑科医院胸科院区放射科, 江苏 南京 210009)

[摘要] 目的 观察基于平扫 CT 瘤内及瘤周影像组学模型联合临床及常规 CT 特征鉴别肺原位腺癌(AIS)与微浸润

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金(NMUB20230194)。

[第一作者] 沈洁(1985—),女,安徽蚌埠人,硕士,主治医师。研究方向:胸部影像学诊断。E-mail: 1147351827@qq.com

[通信作者] 孔杰俊,南京医科大学附属脑科医院胸科院区放射科,210009。E-mail: 360364218@qq.com

[收稿日期] 2024-01-27 **[修回日期]** 2024-04-12

性腺癌(MIA)的价值。**方法** 回顾性分析 180 例孤立性 AIS 及 180 例孤立性 MIA 肺结节患者,随机将其中各 160 例纳入训练集($n=320$)、各 20 例纳入测试集($n=40$)。以训练集 AIS 与 MIA 间差异有统计学意义的临床及常规 CT 特征构建临床模型;勾画瘤内(CTi)及包含瘤周 2 mm(CTi+p2mm)、4 mm(CTi+p4mm)ROI,提取并筛选其影像组学特征,分别以之构建 CTi 模型、CTi+p2mm 模型及 CTi+p4mm 模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),评价各模型效能,遴选预测测试集 MIA 效能最佳者,联合临床及常规 CT 特征构建联合模型,观察临床模型、最佳影像组学模型及联合模型的 AUC、校准度及净收益。**结果** 训练集内,相比 AIS, MIA 结节直径较大、密度不均匀、伴血管穿行结节占比较高(P 均 <0.05)。CTi+p2mm 模型鉴别测试集 MIA 与 AIS 效能最高($AUC=0.838, P<0.05$);以之结合临床及常规 CT 特征构建的联合模型鉴别诊断效能更佳($AUC=0.867, P<0.05$)。联合模型的校准度及 0.60~0.90 阈值概率区间的临床净收益较高。**结论** 基于平扫 CT 构建的瘤内和瘤周 2 mm ROI 影像组学模型能有效鉴别肺 MIA 与 AIS,联合临床及常规 CT 特征可进一步提高模型鉴别效能。

[关键词] 肺腺癌;原位癌;体层摄影术,X线计算机;影像组学

[中图分类号] R734.2; R445.3 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2024)06-0869-05

无症状肺磨玻璃结节中,原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)和微浸润性腺癌(microinvasive adenocarcinoma, MIA)较为常见^[1];前者以 CT 随访为主,而对后者多需施以手术治疗,故鉴别诊断较为重要,但 AIS 与 MIA 在常规 CT 表现及病理特征等方面存在重叠^[1],给鉴别诊断带来困难。影像组学可提取及量化肿瘤形态及纹理等高维特征^[2-3]。本研究观察基于平扫 CT 瘤内及瘤周影像组学模型联合临床及常规 CT 特征鉴别 AIS 与 MIA 的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2021 年 1 月—2023 年 12 月于南京医科大学附属脑科医院胸部院区经术后病理确诊的肺内孤立性 AIS 和 MIA 各 180 例,男 103 例、女 257 例;随机将 AIS 及 MIA 各 160 例纳入训练集($n=320$)、各 20 例纳入测试集($n=40$)。纳入标准:①于术前 1 个月内接受胸部 CT 检查;②结节最大径 <3.0 cm;③重建薄层图像,胸部 CT 图像层厚为 1 mm;④经病理确诊为 AIS 或 MIA。排除标准:①图像伪影影响诊断;②其他恶性肿瘤病史;③CT 检查前接受活检或抗肿瘤治疗;④肺内多发结节。本研究经院伦理委员会批准(2023-KL0013-01);免除受试者知情同意。

1.2 仪器与方法 采用 Philips Brilliance iCT 型 256 层螺旋 CT 机,嘱患者仰卧,于深吸气后屏气接受检查,扫描范围自肺尖至肺底;管电压 120 kV,管电流自动调节,层厚、层间距均为 5.0 mm。

1.3 分析图像 由 2 名具 10 年以上胸部影像学诊断经验且不知晓临床资料的放射科副主任医师独立阅片,根据纵隔窗(窗宽 400 HU、窗位 40 HU)和肺窗(窗宽 1 500 HU、窗位 500 HU)平扫 CT 观察病灶位置、直径[(长径+短径)/2]、密度(是否均匀),以及有无空泡征、血管穿行及胸膜凹陷征等。

1.4 构建模型 将 DICOM 格式图像导入开源软件 ITK-SNAP(www.itksnap.org)^[4],避开相邻血管、支气管、肋骨、椎体等结构勾画瘤体 ROI 并记为 CTi(CT intra),2 名医师相互评估分割结果直至双方意见达成一致;将 ROI 分别环形外扩 2、4 mm,得到 CTi+p2mm(CT intra+peri 2mm)及 CTi+p4mm(CT intra+peri 4mm),见图 1。应用开源软件包 Pyradiomics^[5]于瘤内、瘤周 ROI 内共提取 1 138 个影像组学特征,包括一阶特征、纹理特征及经分形分析变换、小波变换等衍生的高阶特征;行标准化处理后,采用组内相关系数(inter-class correlation coefficient, ICC)及 Pearson 相关性分析降维,以 λ_{1se} 下最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)算法及 10 折交叉验证筛选非零系数特征计算影像组学评分(radiomics score, Radscore);应

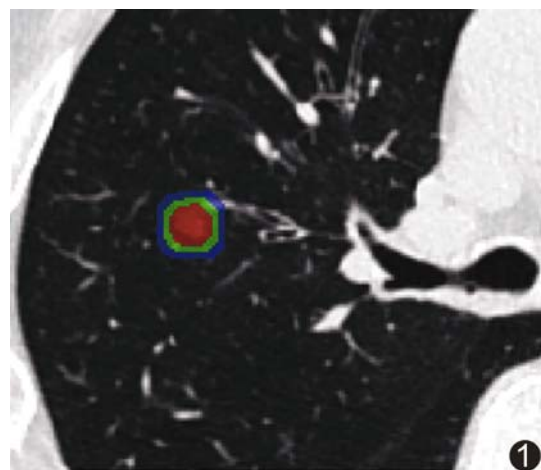


图 1 患者男,58 岁,右肺上叶 AIS,平扫 CT 图示右上肺磨玻璃结节,红色区域示 CTi ROI,红色+绿色区域示 CTi+p2mm ROI,红色+绿色+蓝色区域示 CTi+p4mm ROI

用 K 近邻 (K-nearest neighbor, KNN) 聚类算法构建影像组学模型 (CTi 模型、CTi+p2mm 模型、CTi+p4mm 模型), 于测试集遴选预测 MIA 效能最佳模型, 结合 AIS 与 MIA 间存在统计学差异的临床及常规 CT 特征构建联合模型。

1.5 统计学分析 应用 Python 3.7.0 及 SPSS 24.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示服从正态分布计量资料, 以中位数 (上下四分位数) 表示不服从者, 分别行 *t* 检验及 Wilcoxon 秩和检验。以频数表

示计数资料, 行卡方检验。获取训练集 AIS 与 MIA 之间有统计学差异的临床及常规 CT 特征。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC), 评估各模型预测 MIA 效能, 并以 DeLong 检验进行比较。绘制校准曲线评估模型校准度。采用决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 评估模型净收益。以列线图可视化联合模型。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床及常规 CT 特征 训练集与测试集患者性别及年龄差异均无统计学意义 (P 均>0.05), 见表 1。

训练集中, 相比 AIS, MIA 结节直径较大、密度不均匀、伴血管穿行者占比较高 (P 均<0.05); 其余特征间差异均无统计学意义 (P 均>0.05)。见表 2。

2.2 预测模型及效能 CTi、CTi+p2mm 及 CTi+p4mm 模型预测训练集 MIA 的 AUC 分别为 0.895、0.895 及 0.907, 在测试集分别为 0.811、0.838 及 0.830;

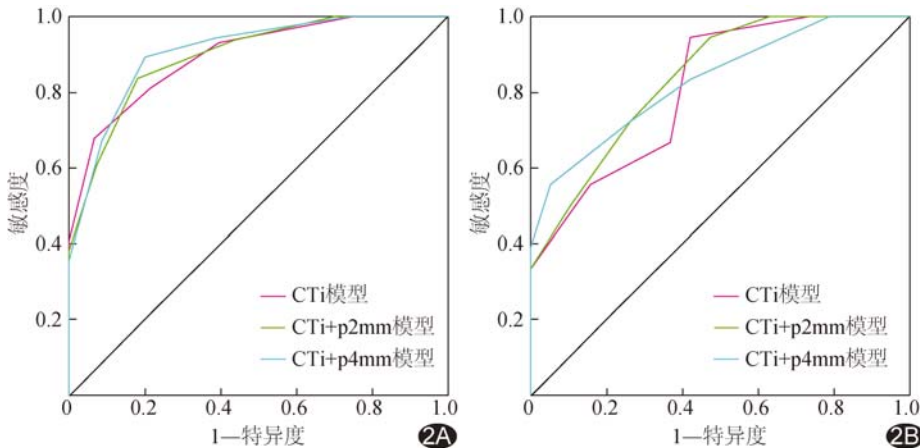


图 2 CTi 模型、CTi+p2mm 模型及 CTi+p4mm 模型鉴别 MIA 与 AIS 的 ROC 曲线 A. 训练集; B. 测试集

表 1 训练集与测试集 AIS 及 MIA 患者临床基线特征比较

集别	性别 (例)		年龄 (岁)
	男	女	
训练集 (n=320)	95	225	51.4±11.8
测试集 (n=40)	8	32	53.3±12.4
<i>t</i> / χ^2 值	1.634		-0.921
P 值	0.201		0.358

CTi+p2mm 模型鉴别 MIA 与 AIS 优于 CTi 及 CTi+p4mm 模型 (P 均<0.05) (图 2)。以 AIS 与 MIA 间差异有统计学意义的临床及常规 CT 特征构建预测 MIA 的临床模型, 结合 CTi+p2mm 模型构建联合模型。临床模型、CTi+p2mm 模型及联合模型在测试集的 AUC 分别为 0.681、0.838 及 0.867, 联合模型鉴别 MIA 与 AIS 的效能最高 (P 均<0.05) (图 3、4)。测试集中 Hosmer-Lemeshow 检验结果显示联合模型校准度较好 ($\chi^2=3.163, P=0.607$), 见图 5。DCA 显示 0.60~0.90 阈值概率区间联合模型的临床净收益较高 (图 6)。

表 2 训练集 AIS 与 MIA 患者临床资料及病灶 CT 表现

病变类型	性别 (例)		年龄 (岁)	位置 (例)		肺段 (例)			
	男	女		左肺	右肺	上	中	下	
AIS (n=160)	43	117	50.4±11.5	66	94	108	16	36	
MIA (n=160)	52	108	52.5±12.1	67	93	98	13	49	
<i>t</i> / χ^2 值	1.213		-1.645	0.013		2.784			
P 值	0.271		0.101	0.910		0.250			
病变类型	直径 (mm)	密度 (例)		空泡征 (例)		血管穿行 (例)		胸膜凹陷征 (例)	
		均匀	不均匀	有	无	有	无	有	无
AIS (n=160)	7.61±1.90	51	109	19	141	91	69	41	119
MIA (n=160)	9.42±3.35	13	147	28	132	128	32	51	109
<i>t</i> / χ^2 值	-4.977	28.203		2.020		45.971		1.526	
P 值	<0.001	<0.001		0.155		<0.001		0.217	

3 讨论

传统影像学诊断易受主观因素影响,鉴别 AIS 及 MIA 的可靠性有限。本研究分析经病理诊断为 AIS 或 MIA 的孤立性肺结节患者,发现训练集内 AIS 与 MIA 在结节直径、密度及血管穿行占比等差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。HU 等^[6]的单中心研究结果显示,直径 ≤ 10 mm 肺结节恶性概率为 56.00% (28/50),而直径 ≥ 10 mm 者恶性概率达 88.71% (55/62),提示肺结节大小可能是其良、恶性的重要预测因子,即随结节直径增加,恶性风险增大。本研究发现,训练集 MIA 结节直径大于 AIS,与 NAKATA 等^[7]结果一致;推测随结节直径增加,MIA 可能性增大。

影像组学分析通过高通量提取图像特征、定量分析肿瘤异质性,可提示病变的组织学改变、揭示肿瘤表型信息^[8],进而有效区分良、恶性病变,且重复性和可靠性均较高。既往研究^[9]报道,CT 所示肺腺癌瘤体周围 3~9 mm 区域包含与肿瘤异质性相关的影像组学信息,提示肿瘤周围区域亦可提供反映肿瘤侵袭性的生物学信息。WU 等^[10]发现,越靠近肿瘤区域,所蕴含信息越丰富,基于瘤周 0~5 mm 区域的影像组学模型的预测效能较高;肺腺癌周围存在 2~5 mm 过渡带,其内包含体现肺癌侵袭性生物行为的信息^[11]。组织病理学研究^[12]结果显示,AIS 和 MIA 均为局限性腺癌,肿瘤细胞沿肺泡结构呈均匀鳞状生长,侵袭性成分分布范围 < 5 mm;而影像组学纹理特征可能受肿瘤浸润程度及其内部成分的影响^[13]。本研究将包含瘤周 2、4 mm 区域的影像组学特征用于鉴别 MIA 与 AIS,所构建模型预测训练集和测试集 MIA 的 AUC

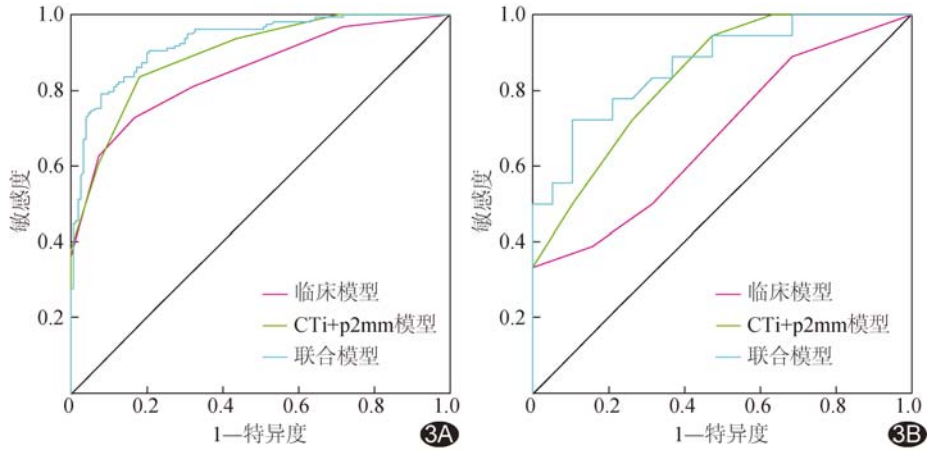


图 3 临床模型、CTi+p2mm 模型及联合模型鉴别 MIA 与 AIS 的 ROC 曲线 A. 训练集; B. 测试集

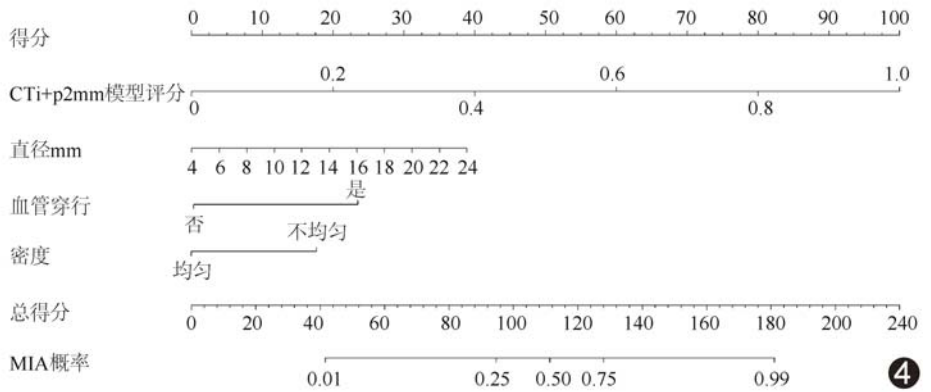


图 4 联合模型鉴别 MIA 与 AIS 的可视化列线图

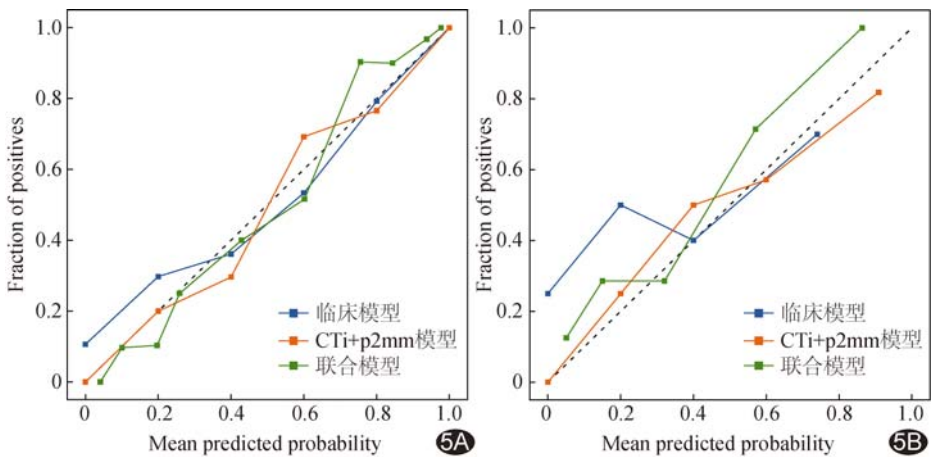


图 5 临床模型、CTi+p2mm 模型及联合模型鉴别 MIA 与 AIS 的校准曲线 A. 训练集; B. 测试集

均 > 0.75 ,提示其预测价值良好,尤以 CTi+p2mm 模型测试集 MIA 与 AIS 的效能最高,提示瘤周 2 mm 区域内影像组学特征可能包含有助于鉴别诊断的重要信息,这可能与 AIS 及 MIA 周围微环境不同有关。

综上,CT 影像组学特征有助于鉴别肺 MIA 与 AIS,

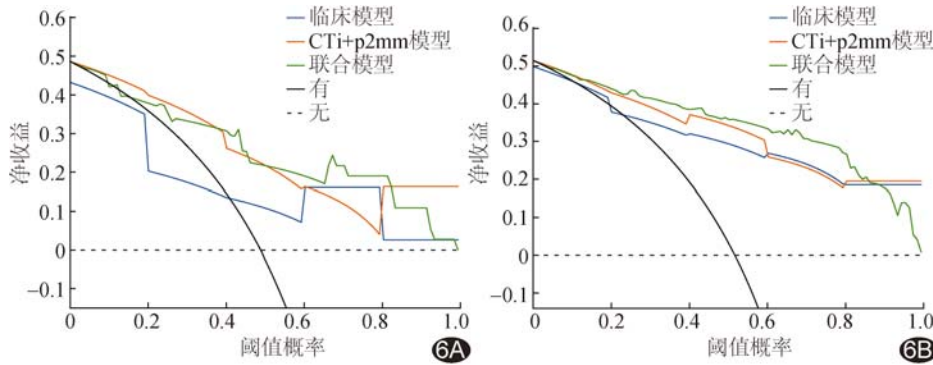


图 6 临床模型、CTi+p2mm 模型及联合模型鉴别 MIA 与 AIS 的 DCA 图 A. 训练集; B. 测试集

基于平扫 CT 纳入包含瘤周 2 mm 组织勾画 ROI 提取特征并构建影像组学模型、结合临床及 CT 特征构建联合模型将进一步提高鉴别效能,可协助临床决策。本研究的主要局限性在于为单中心、回顾性分析,样本量有限,且未纳入其他病理类型肺结节及增强 CT 图像,有待后续通过开展多中心、大样本、前瞻性研究,以多模态影像学验证模型效能及其泛化能力。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:沈洁研究设计、图像处理、数据分析、撰写文章;张晔图像处理、查阅文献;金晓梅数据分析;孔杰俊修改和审阅文章。

[参考文献]

[1] NICHOLSON A G, TSAO M S, BEASLEY M B, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: Impact of advances since 2015[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(3):362-387.
 [2] ISHIDA H, SHIMIZU Y, SAKAGUCHI H, et al. Distinctive clinicopathological features of adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma of the lung: A retrospective study[J]. Lung Cancer, 2019, 129:16-21.
 [3] YOTSUKURA M, ASAMURA H, MOTOI N, et al. Long-term prognosis of patients with resected adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma of the lung [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(8):1312-1320.
 [4] ALILOU M, OROOJI M, BEIG N, et al. Quantitative vessel

tortuosity: A potential CT imaging biomarker for distinguishing lung granulomas from adenocarcinomas [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):15290.

[5] van GRIETHUYSEN J J M, FEDOROV A, PARMAR C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype [J]. Cancer Res, 2017, 77(21):e104-e107.

[6] HU H, WANG Q, TANG H, et al. Multi-slice computed tomography characteristics of solitary pulmonary ground-glass nodules: Differences between malignant and benign [J]. Thorac Cancer, 2016, 7(1):80-87.

[7] NAKATA M, SAEKI H, TAKATA I, et al. Focal ground-glass opacity detected by low-dose helical CT [J]. Chest, 2002, 121(5): 1464-1467.

[8] TOMASZEWSKI M R, GILLIES R J. The biological meaning of radiomic features [J]. Radiology, 2021, 298(3):505-516.

[9] LIU K, LI K, WU T, et al. Improving the accuracy of prognosis for clinical stage I solid lung adenocarcinoma by radiomics models covering tumor per se and peritumoral changes on CT [J]. Eur Radiol, 2022, 32(2):1065-1077.

[10] WU S, ZHANG N, WU Z, et al. Can peritumoral radiomics improve the prediction of malignancy of solid pulmonary nodule smaller than 2 cm? [J]. Acad Radiol, 2022, 29 (Suppl 2): S47-S52.

[11] WOOD S L, PERNEMALM M, CROSBIE P A, et al. The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets [J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(4):558-566.

[12] TRAVIS W D, 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.

[13] PARK J, DOO K W, SUNG Y E, et al. Computed tomography findings for predicting invasiveness of lung adenocarcinomas manifesting as pure ground-glass nodules [J]. Can Assoc Radiol J, 2023, 74(1):137-146.