

论 著

基于Nomogram对肺内纯磨玻璃结节HRCT恶性度预测模型的建立

朱景航 高小玲 张东友*
湖北省武汉市第一医院放射影像科
(湖北 武汉 430000)

【摘要】目的 探讨HRCT征象与肺内纯磨玻璃结节(pGGN)恶性度的相关性,并使用Nomogram图建立评估pGGN浸润性风险的量化模型。**方法** 对我院53例pGGN患者(68个病灶)的影像及病理资料进行回顾性分析,HRCT影像资料包括:病灶形态、大小、“分叶”征、“毛刺”征、“空泡”征、血管“集束”征、胸膜“凹陷”征、瘤肺界面以及支气管“充气”征;依据病理资料将pGGN分为非浸润性病变和浸润性病变。运用卡方检验、独立样本t检验对两组HRCT征象进行单因素分析,依据单因素分析结果进一步行Logistic回归多因素分析,筛选出评估pGGN浸润性的独立风险因素。最后引入R软件(R3.3.2),使用rms软件包,构建Nomogram图风险评估模型。**结果** 68个pGGN病灶中,非浸润性病变28例、浸润性病变40例。Logistic回归多因素分析显示,病灶大小、“分叶”征、“空泡”征、“毛刺”征以及血管“集束”征是评估pGGN浸润性的独立风险因素。以此构筑的Nomogram图模型,病灶大小(100分)、“分叶”征(92分)、“毛刺”征(90分)、血管“集束”征(68分)、“空泡”征(66分),将危险因素的积分相加为总分,总分对应模型评估pGGN浸润性的风险性。通过Nomogram图积分进行受试者工作曲线(Receiver operating curve,ROC)分析时,曲线下面积为0.870,对应的敏感度、特异度分别为87.50%、71.43%。**结论** 病灶大小、分叶征、空泡征、毛刺征以及血管集束征是评估pGGN浸润性的独立风险因素,本研究构建的Nomogram图模型有助于其量化评估。

【关键词】 纯磨玻璃结节; HRCT; Nomogram; 预测模型

【中图分类号】 R445.3

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.02.020

Establishment of Malignancy Evaluation Model of Pure Ground Glass Nodules in Lung Based on HRCT

ZHU Jing-hang, GAO Xiao-ling, ZHANG Dong-you*

Department of Radiology, Wuhan First Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the correlation between HRCT signs and malignancy of Pure ground glass nodules (pGGN) in lung, and to establish a quantitative model for evaluating the risk of pGGN infiltration using Nomogram. **Methods** The imaging and pathological data of 53 patients with pGGN (68 lesions) in our hospital were retrospectively analyzed. HRCT imaging data included lesion shape, size, lobulation sign, burr sign, vacuole sign, vascular cluster sign, pleural indentation sign, tumor-lung interface and bronchial inflation sign. According to the pathological result, pGGN was divided into pre-invasive lesions and invasive lesions. Chi-square test and independent sample t-test were used to analyze the HRCT signs of the two groups. Logistic regression multivariate analysis was carried out based on the results of single factor analysis to screen out independent risk factors for evaluating the infiltration of pGGN. Finally, R software (R3.3.2) is introduced to construct Nomogram risk assessment model using RMS software package. **Results** Among 68 pGGN lesions, 28 were pre-invasive lesions and 40 were invasive lesions. Logistic regression analysis showed that lesion size, lobulation sign, vacuole sign, burr sign and vascular cluster sign were independent risk factors for evaluating pGGN infiltration. Nomogram showed lesion size (100 points), lobulation sign (92 points), spiculation sign (90 points), vessel cluster sign (68 points), vacuole sign (66 points). The risk of pGGN infiltration was assessed by the corresponding total score model. The area under the curve was 0.870, and the sensitivity and specificity were 87.50% and 71.43% respectively. **Conclusion** Focal size, lobulation sign, vacuole sign, spiculation sign and vascular cluster sign are independent risk factors for evaluating the infiltration of pGGN. And this study is helpful for its quantitative evaluation.

Keywords: Pure Ground Glass Nodules; HRCT; Nomogram; Evaluation Model

随着低剂量CT在体检中的普及,肺内结节的检出率越来越高,纯磨玻璃结节(ground glass nodule, GGN)在总检出率占比约19~38%^[1]。GGN在是否存在实性成分,可分为存在实性成分的混合磨玻璃结节(mixed ground glass nodule, mGGN)和纯磨玻璃结节(pure ground glass nodule, pGGN)^[1]。pGGN在病理结果上,依据最近的2015年WHO肺肿瘤分类方法^[2],可分为不典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)、原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)、微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)以及浸润性腺癌(invasive lung adenocarcinomas, ILA),肺肿瘤非浸润性病变与浸润性病变在肿瘤生物学行为及治疗方案上存在很大的差异,浸润性肺腺癌预后相对更差^[3-4]。目前,针对pGGN的处理,国内外缺乏统一的标准,仅依据病变的大小来指导临床工作的处理^[5],是随访还是手术干预仍存在一定的争议,存在较大的随机性。有文献对pGGN浸润性病变的CT危险影像征象进行了相关研究^[4,6,7],但如何量化评估并建立直观可靠的评估模型仍鲜见报道。有鉴于此,本研究通过综合分析pGGN浸润性的各HRCT危险征象,在此基础上进行多因素分析,并建立Nomogram图评分模型,以期患者的病情程度的评估以及临床干预方案的制定提供直观、便捷以及个体化的客观依据。

1 资料及方法

1.1 病例收集 收集我院行肺部HRCT检查的患者的相关资料。

纳入标准:发现肺部占位为pGGN;于我院行手术切除治疗,病理结果证实为AAH、AIS、MIA以及ILA。排除标准:患者合并其它恶性肿瘤;影像学资料/临床病理资料佚失或质量欠佳。经过本研究入组标准,共计收集53例肺pGGN患者(68个病灶),非浸润性病变28例、浸润性病变40例。男38例、女性15例,年龄45~71岁,中位年龄51岁。本研究经医院伦理委员会审核通过,整个研究过程遵守其相应的规范制度。

1.2 HRCT扫描 肺部影像学检查采用的是德国Siemens Somatom Definition Flash双源CT,扫描参数如下:管电压(120kV)、管电流(100~250mAs),层厚5mm,并行0.67mm薄层重建,螺距1.5。扫描检查时,嘱患者仰卧、屏气,扫描范围包括双肺尖至膈顶。肺窗:窗宽1600HU,窗位-600HU;纵隔窗:窗宽400HU,窗位40HU。

1.3 图像的采集及影像征象的提取 以2名20年以上具有肺部影像学诊断经验的高年资医师对图像进行分析处理,提取的肺部HRCT影像学征象包括:病灶形态(规整/不规则)、大小(mm)、“分叶”征(无/有)、“毛刺”征(无/有)、“空泡”征(无/有)、血管“集束”征(无/有)、胸膜“凹陷”征(无/有)、瘤肺界面(无/有)、支气管“充气”征(无/有);以上所有操作均在不知晓病理的情况下“盲法”进行,意见存在分歧时经探讨协商

【第一作者】 朱景航,男,住院医师,主要研究方向:外周介入。E-mail: windfool@qq.com

【通讯作者】 张东友,男,主任医师,主要研究方向:磁共振成像。E-mail: dyzhang1178@126.com

达成一致。

1.4 数据统计及Nomogram图预测模型构建、评估 引入R软件(R 3.3.2),使用“tableone”软件包对两组HRCT征象进行单因素分析,依据单因素分析结果进一步行Logistic回归多因素分析,筛选出评估pGGN浸润性的独立风险因素。在多因素分析筛选结果的基础上,使用rms软件包,构建Nomogram风险评估模型。

Nomogram风险评估模型的验证:使用Bootstrap法对模型进行1000次内部抽样,计算一致性系数(consistency index, C-index),以C-index与ROC曲线来评估模型的临床区分度。以校准曲线评估模型的校准度。

2 结果

2.1 单因素分析结果显示 pGGN浸润性病变与非浸润性病变的大小、“分叶”征、“毛刺”征、“空泡”征、血管“集束”征、胸膜“凹陷”征存在统计学差异(均 $P<0.05$),而病灶的形态肿瘤界面、支气管充气征不存在统计学差异(均 $P>0.05$),见图1A~图1B,表1。

2.2 多因素分析结果显示 病灶大小、“分叶”征、“空泡”征、“毛刺”征以及血管“集束”征是评估pGGN浸润性的独立风险因素。

2.3 Nomogram图评估模型的构建及验证 以Logistic回归结果为基础,建立了对pGGN浸润性的评估模型,图2。其中:病灶大小(100分)、“分叶”征(92分)、“毛刺”征(90分)、血管“集束”征(68分)、“空泡”征(66分),将危险因素的积分相加为总分,总分对应模型评估pGGN浸润性的风险性,该模型的总分值在0~450分,对应的风险性为0.1~0.9。

Nomogram评估模型的验证:模型预测值与实际观察值的平均绝对误差(mean absolute error, MAE)为0.043,可以看出该Nomogram图评估模型预测值与实际观察值具有较高的校准度,图3。使用Bootstrap法对模型进行1000次内部抽样验证后,计算出C-index为0.870;使用Nomogram图依赖ROC曲线对该模型进行诊断效能分析后,该模型的诊断曲线下面积为0.870,敏感度、特异度分别为87.5%、71.4%,可以看出该Nomogram图评估模型具有较高的临床区分度,图4。

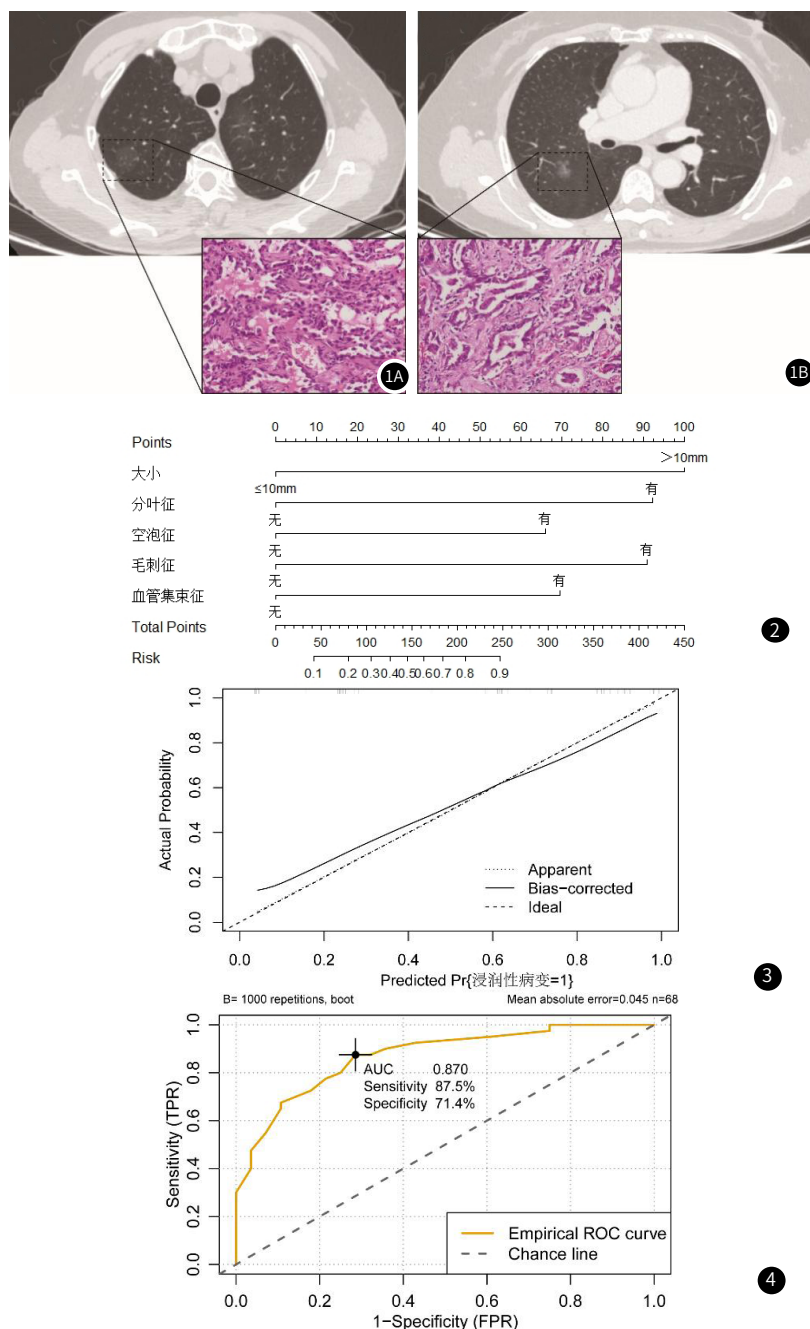


图1 患者,男,57岁,病理确诊为AIS。图1A:示pGGN位于右肺上叶,直径6mm,形态规整,未见分叶、空泡、血管集束征。图1B:患者,男,62岁,病理确诊为ILA。图1B:示病灶呈不规则分叶状,可见血管集束征。**图2** pGGN浸润性的Nomogram图评估模型。**图3** Nomogram图评估模型的校准曲线。**图4** Nomogram图评估模型的ROC曲线。

表1 pGGN浸润性病变与非浸润性病变HRCT征象的比较

征象		非浸润性病变(n=28)	浸润性病变(n=40)	检验值	P值
形态[例(%)]	规整	19(67.9)	29(72.5)	0.171	0.679
	不规整	9(32.1)	11(27.5)		
	大小(mm)	8.39±2.89	11.98±4.44		
分叶征	无	20(71.4)	18(45.0)	4.666	0.031
	有	8(28.6)	22(55.0)		
毛刺征	无	21(75)	19(47.5)	5.143	0.023
	有	7(25)	21(52.5)		
空泡征	无	23(82.1)	19(47.5)	8.370	0.004
	有	5(17.9)	21(52.5)		
血管束束征	无	22(78.6)	20(50)	5.693	0.017
	有	6(21.4)	20(50)		
胸膜凹陷征	无	24(85.7)	27(67.5)	2.914	0.088
	有	4(14.3)	13(32.5)		
瘤肺界面	清晰	17(60.7)	28(70.0)	0.634	0.426
	不清晰	11(39.3)	12(30.0)		
支气管充气征	无	19(67.9)	32(80.0)	1.295	0.255
	有	9(32.1)	8(20.0)		

表2 评估pGGN浸润性的多因素分析

征象(分类)	回归系数	标准误	Wald值	OR值	P值
大小	2.146	0.752	8.148	8.554	0.004
“分叶”征	1.980	0.768	6.639	7.242	0.010
“空泡”征	1.419	0.716	3.934	4.134	0.047
“毛刺”征	1.953	0.825	5.607	7.047	0.018
血管“束束”征	1.495	0.690	4.686	4.457	0.030

3 讨论

肺内pGGN的影像学表现为局部肺组织呈轻度模糊高密度影,且该区域肺纹理走行仍可显示,其病理基础为肿瘤细胞在肺泡或末端支气管结构的附壁样生长^[1]。由于pGGN非浸润性病变与浸润性病变的临床干预措施及预后存在较大的差异性,pGGN的浸润性可表现为多种影像学征象,因此有必要通过对这些征象的风险度进行评分量化,以实现既全面、又直观方便的临床管理。

Nomogram图通过对多因素回归分析的各危险因素进行整合评分,实现回归模型中各个变量之间相互关系的直观可视化呈现,建立对事件结局预测的诊断模型。本研究发现,病灶大小、“分叶”征、“空泡”征、“毛刺”征以及血管“束束”征是评估pGGN浸润性的独立风险因素,并以此为基础建立了pGGN浸润性的Nomogram图评估模型,对该模型的进一步验证中,该评估模型具有量化的区分度及校准度。

pGGN病灶大小是临床上预测其恶性程度的重要参考指标,Lim等^[8]认为pGGN>10mm是区分浸润性病变与非浸润性病变的重要依据,与本研究结果接近。既往研究亦指出^[9],对于一些≤10mm的pGGN,虽然恶性度较小,但也可能是浸润性病变,尤其是在合并其他恶性征象时。因此,仅依据病灶大小判断pGGN的恶性程度时,存在一定的局限性,还需要综合考虑其他危险因素。Lee等^[10]提出,针对≤10mm的pGGN需要进行持续

的随访,当病灶>15mm时,应该予以临床干预。在pGGN的其他危险征象中,分叶征是预测pGGN浸润性的危险因子。分叶是肺癌恶性征象的一个典型表现,反映了肿瘤的侵袭性,与之前的研究结果相接近^[11]。空泡征是肺癌在浸润过程中,阻塞了支气管,造成病灶内小气道的过度充气,呈空泡样改变,金梅等^[12]研究也显示,空泡征是提示pGGN浸润性的重要影像学征象。毛刺征是肺癌沿支气管侵犯,刺激成纤维细胞发生促纤维化反应,因此在pGGN表现为浸润性病变时,毛刺征是其重要影像学征象^[7]。Saito等^[13]研究指出,瘤灶破坏肺组织致使其坍塌,从而牵拉临近血管,表现为血管束束,与本研究结果一致。

综上所述,本研究建立了直观量化评估pGGN浸润性的Nomogram图模型,且具有较高的临床区分度及较准确。有助于指导临床治疗策略的制定,在一定程度上避免过度诊疗,有着较大的参考价值。本研究存在一定的不足:首先,本研究属于回顾性分析,可能会造成选择偏倚;另一方面,本研究属于单中心研究,病例数较少,亦未对直径≤10mm的亚厘米pGGN进行亚组分析。有待在进一步的研究中扩大样本量,实现不同亚组的分析,提高列线图评估模型的诊断效能及稳定性。

参考文献

- [1] Li Z, Meng L, Ning W, et al. Time Trends in Epidemiologic Characteristics and Imaging Features of Lung Adenocarcinoma: A Population Study of 21,113 Cases in China [J]. PLOS ONE, 2015, 10(8): e0136727.
- [2] Travis W D, Brambilla E, Nicholson A G, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9): 1243-1260.
- [3] Sugi K, Kobayashi S, Sudou M, et al. Long-term prognosis of video-assisted limited surgery for early lung cancer [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 37(2): 456-460.
- [4] Lee S M, Park C M, Goo J M, 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.
- [5] 刘春全, 崔永. 肺结节评估四大指南比较分析 [J]. 中国肺癌杂志, 2017(7): 490-498.
- [6] 邱太春, 尹柯, 汝晓双, 等. 基于CT征象的Logistic回归模型预测纯磨玻璃样肺腺癌恶性浸润程度的临床研究 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2019, 28(01): 55-60.
- [7] 范明新, 步玉兰, 张学成, 等. 高分辨率CT对纯磨玻璃密度结节良恶性诊断价值探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(15): 50-53.
- [8] Lim H J, Ahn S, Lee K S, et al. Persistent Pure Ground-Glass Opacity Lung Nodules >10mm in Diameter at CT Scan: Histopathologic Comparisons and Prognostic Implications [J]. Chest, 2013, 144(4): 1291-1299.
- [9] Liang J, Xu X Q, Xu H, et al. Using the CT features to differentiate invasive pulmonary adenocarcinoma from pre-invasive lesion appearing as pure or mixed ground-glass nodules [J]. Br J Radiol, 2015, 88(1053): 20140811.
- [10] Lee H Y, Choi Y L, Lee K S, et al. Pure ground-glass opacity neoplastic lung nodules: Histopathology, imaging, and management [J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 202(3): W224-W233.
- [11] 金鑫, 赵绍宏, 高洁, 等. 纯磨玻璃密度肺腺癌病理分类及影像表现特点分析 [J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(4): 283-287.
- [12] 金梅, 吴重重, 方瑞, 等. 纯磨玻璃密度肺腺癌的危险因素CT量化研究 [J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(11): 836-841.
- [13] Saito H, Yamada K, Hamanaka N, et al. Initial Findings and Progression of Lung Adenocarcinoma on Serial Computed Tomography Scans [J]. J Comput Assist Tomogr, 2009, 33(1): 42-48.

(收稿日期: 2020-04-25)

(校对编辑: 姚丽娜)