

论 著

常规CT征象和直方图参数在肺腺癌不同病理亚型鉴别诊断中的对比研究

路传文 臧汉杰 郭浩东

李 燕 汪 琼 朱建国*

南京医科大学第二附属医院医学影像科
(江苏 南京 210011)

【摘要】目的 比较常规CT征象和直方图参数对腺泡型、非腺泡型肺腺癌的鉴别效能的差异。**方法** 回顾性收集在本院手术的185例患者共195个肺结节，其中腺泡型104个，非腺泡型91个。收集患者的人口学资料、肿瘤标记物。采用单因素分析及二元Logistic回归分析建立常规CT征象模型、直方图(HA)模型及二者联合模型，通过曲线下面积(AUC)比较三种模型对鉴别腺泡型、非腺泡型肺腺癌的鉴别效能。**结果** 单因素分析显示，腺泡型中，纯磨玻璃结节的占比低于非腺泡型($P=0.040$)；腺泡型中，病灶的CT平均值($P=0.023$)、CT中位数数值($P=0.027$)、紧凑度($P=0.003$)、球形度($P=0.013$)、熵($P<0.001$)高于非腺泡型，病灶的峰度($P<0.001$)、偏度($P<0.001$)低于非腺泡型。二元Logistic回归分析以及ROC曲线显示联合模型及HA模型较常规CT征象模型具有更高的鉴别效能(AUC: 直方图VS常规CT: 0.763 VS 0.550, $P<0.001$; 联合模型VS常规CT: 0.768 VS 0.550, $P<0.001$); 联合模型较HA模型无统计学差异(联合模型VS直方图: 0.768 VS 0.763, $P=0.768$)。**结论** HA参数较常规CT征象能够更有效的鉴别腺泡型和非腺泡型肺腺癌。

【关键词】 肺腺癌; 病理亚型; 计算机断层成像; 常规特征; 直方图参数

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.04.011

Comparative Study of Conventional CT Signs and Histogram Parameters in Differential Diagnosis of Different Pathological Subtypes of Lung Adenocarcinoma

LU Chuan-wen, ZANG Han-jie, GUO Hao-dong, LI Yan, WANG Qiong, ZHU Jian-guo*.

Department of Medical Imaging, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To compare the efficacy of conventional CT signs and histogram parameters in differentiating acinar type and non-acinar type lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 195 pulmonary nodules were retrospectively collected from 185 patients accepted operating in our hospital, of which 104 were acinar dominant and 91 were non-acinar dominant. Demographic data and tumor markers were collected. Univariate analysis and binary Logistic regression analysis were used to establish the conventional CT sign model, histogram (HA) model and the combined model. Area under the curve (AUC) was used to compare the efficacy of three models in differentiating acinar type and non-acinar type lung adenocarcinoma. **Results** Univariate analysis showed that the proportion of pure ground glass nodules in acinar type was lower than that in non-acinar type ($P=0.040$). The mean CT value ($P=0.023$), median CT value ($P=0.027$), compactness ($P=0.003$), sphericity ($P=0.013$) and entropy ($P<0.001$) of acinar lesions were higher than those of non-acinar lesions, while the kurtosis ($P<0.001$) and skewness ($P<0.001$) of acinar lesions were lower than those of non-acinar lesions. Binary Logistic regression analysis and ROC curve showed that the combined model and HA model had higher differential efficacy than conventional CT signs. (AUC: histogram VS conventional CT: 0.789 VS 0.557, $P<0.001$; Combined model VS conventional CT: 0.802 VS 0.557, $P<0.001$); There was no statistical difference between the combined model and the HA model (combined model VS histogram: 0.802 VS 0.789, $P=0.768$). **Conclusion** HA parameters are more effective than conventional CT signs in differentiating acinar and non-acinar lung adenocarcinoma.

Keywords: Lung Adenocarcinoma; Pathological Subtype; Computerized Tomography; Conventional Sign; Histogram Parameter

2020年统计结果显示，全球范围内肺癌发病率位居第二，死亡率位居第一^[1]；在我国，肺癌的发病率与死亡率均位于第一^[2]。腺癌是肺癌最常见的组织学类型^[3]，根据分化程度高低，可将腺癌分为5种病理亚型：附壁型、腺泡型、乳头型、微乳头型、实体型^[4]。腺泡型作为肺腺癌最常见的亚型，相对于实体型和微乳头型分化程度更高，相对于乳头型变异风险度更低，五年生存率更高^[5]，因此术前预测腺泡型有助于临床决策和患者预后判断。

常规CT征象诊断肺腺癌病理亚型的能力有限，有文献^[6-8]报道磨玻璃结节中贴壁型比例更高，但对腺泡型的预测尚未见类似文献报道。

直方图分析(histogram analysis, HA)通过统计图像中像素灰度值出现的频率，定量分析图像内像素分布的差异，从而表达组织结构的异质性^[9]。既往已有研究运用HA对肿瘤浸润程度及病理亚型进行研究，如：邓琦等^[10]通过分析98例患者共102个肺结节，得出CT直方图参数对早期肺腺癌的浸润性有预测价值；苏晟等^[11]通过对透明细胞肾癌的CT增强图像进行直方图分析，得出HA参数对透明细胞肾癌具有诊断价值，并能够预测其病理分级和分化程度。

本研究旨在评估常规CT征象和HA参数对鉴别腺泡型与非腺泡型肺腺癌的效能。研究内容包括：(1)依据病理结果对肺腺癌进行分组，首先比较两组间人口学资料、肿瘤标记物的差异性；(2)总结归纳两组间常规CT征象、HA参数的差异性，并分别构建常规CT征象模型、HA模型及联合模型；(3)比较不同模型间鉴别效能的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用回顾性分析方法，并经过医院伦理委员会批准，患者豁免知情同意书。收集2018年1月至2023年3月本院收治的肺结节患者。

纳入标准：术前在我院行胸部CT检查；患者的人口学资料、肿瘤标记物完整；在我院接受肺结节切除手术，病理结果证实为腺癌，且包含2021年WHO肺腺癌的病理亚型；均为初诊、初治患者，术前未接受过相关治疗。排除标准：伪影较重，影响软件处理；病灶 $>3\text{cm}$ ，不符合肺结节诊断标准。

最终纳入185位患者(195枚肺结节)，男/女=82/103，年龄27~85岁，平均 62.73 ± 11.71 岁。根据病理结果进行分组：腺泡型组104枚；非腺泡型组91枚，包括乳头型24枚、附壁型60枚、实性型7枚。

1.2 检查方法

【第一作者】 路传文，男，住院医师，主要研究方向：胸部影像学。E-mail: 459358391@qq.com

【通讯作者】 朱建国，男，副主任医师，主要研究方向：胸部影像学。E-mail: zhujianguo@njmu.edu.cn

使用Siemens Somatom FLASH CT机。患者取仰卧位，深吸气后屏气扫描，扫描范围从肺尖至肺底。扫描参数：管电压120kV，管电流采用自动mA技术，螺距1.0，矩阵512×512，层厚1.0 mm，骨算法重组，薄层重组图像厚度为1.0mm。

1.3 图像处理 将图像导入Infer Vision软件(北京推想科技公司)，经过分析得出常规CT征象与HA参数。常规CT征象包括：分类、位置、分叶毛刺征、空泡征、胸膜凹陷征、最长径；HA参数包括：CT最大值、CT最小值、CT平均值、CT值中位数、CT值标准差、实性占比、峰度、偏度、紧凑度、球形度、能量、熵(图1)。

1.4 统计学分析 使用SPSS(22.0)、Medcalc(9.0)软件进行统计

分析， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料根据是否符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)或中位数M(Qn)表示。分类变量表示为率(%)。连续变量符合正态分布，且组间方差齐同，组间比较采用t检验；否则采用Mann-Whitney U检验。分类变量组间比较采用 χ^2 检验。

对组间比较有统计学差异的特征、参数使用二元Logistic回归分析构建常规CT征象模型、HA模型以及二者联合模型，利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线获得曲线下面积(area under curve, AUC)，并计算敏感度、特异度，并比较三种模型间的鉴别效能的差异。

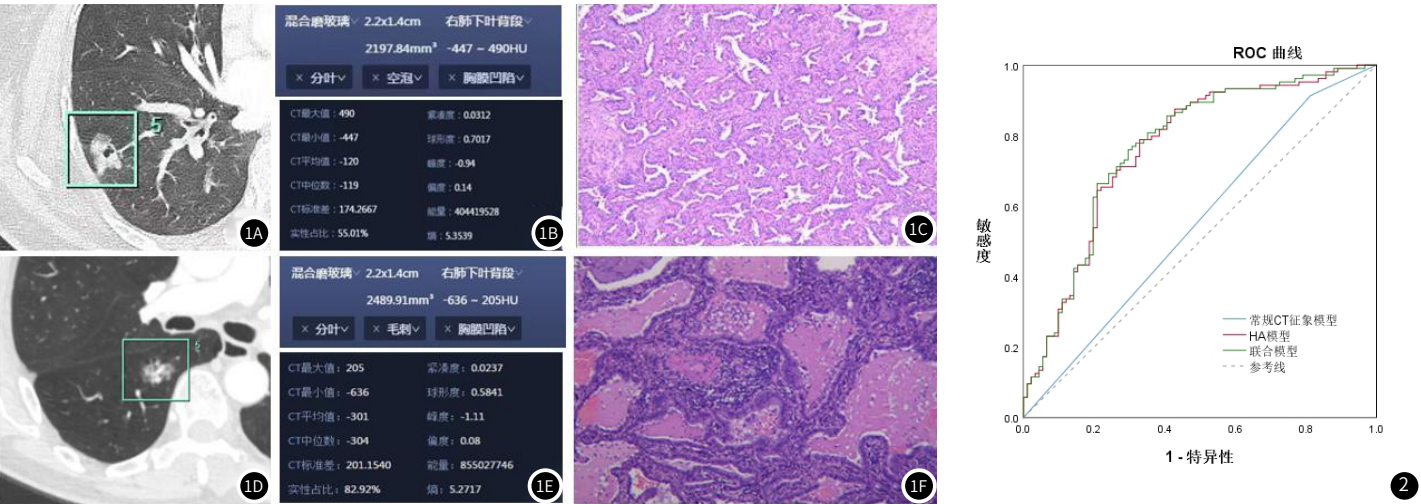


图1A-图1F 患者女，67岁，右肺下叶腺癌(腺泡型腺癌)，图1A 软件自动识别、标记并分析肺结节。图1B 分析得出常规CT征象和直方图分析(HA)参数。图1C 病理提示“右肺下叶”肺腺癌，中分化，腺泡型。患者男，55岁，右肺下叶腺癌(乳头型腺癌)，图1D 软件自动识别、标记并分析肺结节。图1E 分析得出常规CT征象和直方图分析(HA)参数。图1F 病理提示“右肺下叶”肺腺癌，中分化，乳头型。
图2 ROC曲线图；ROC曲线显示：联合模型及HA模型较常规CT征象模型具有更高的鉴别效能(AUC：直方图VS常规CT：0.763 VS 0.550， $P<0.001$ ；联合模型VS常规CT：0.768 VS 0.550， $P<0.001$)；联合模型较HA模型无统计学差异。

2 结 果

2.1 人口学资料、肿瘤标记物组间比较 性别、年龄、细胞角蛋白19片段、糖类抗原724、糖类抗原125在腺泡型组、非腺泡型组组间无统计学差异($P>0.05$)(见表1)。

2.2 常规CT征象组间比较 单因素分析显示，纯磨玻璃结节例数在腺泡型的占比低于非腺泡型(8.65% VS 27.87%， $P=0.040$)，混合磨玻璃结节、实性结节的占比无统计学差异($P=0.140$ ， $P=0.965$)；位置、分叶毛刺征、空泡征、胸膜凹陷征、最长径无统计学差异($P>0.05$)(见表2)。

常规CT征象二元Logistic回归结果显示，纯磨玻璃结节($B=-0.443$ ， $OR=0.557$ ， $P=0.044$)是诊断腺泡型肺腺癌的独立预测因子。

2.3 HA参数组间比较 单因素分析显示，腺泡型的CT平均值(-346.00 HU VS -427 HU， $P=0.023$)、CT中位数数值(-372.50 HU VS -526 HU， $P=0.027$)、紧凑度(0.03 VS -0.61， $P=0.003$)、球形度(0.62 VS 0.43， $P=0.013$)、熵(4.95 VS 4.71， $P<0.001$)高于非腺泡型。腺泡型的峰度(-0.04 VS 0.03， $P<0.001$)、偏度(0.54 VS 0.64， $P<0.001$)低于非腺泡型。CT最大值、CT最小值、CT标准差数值、实性占比、能量无统计学差异($P>0.05$)(见表3)。

HA参数二元Logistic回归结果显示，球形度($B=3.291$ ， $OR=26.858$ ， $P=0.018$)、熵($B=1.636$ ， $OR=5.133$ ， $P<0.001$)是诊断腺泡型肺腺癌的独立预测因子。

表1 人口学资料、肿瘤标记物组间比较

资料	腺泡型组 (n=104)	非腺泡型组 (n=91)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别(男/女)	47/57	40/51	0.030	0.862
年龄(岁)	62.03±10.70	57.28±12.48	-1.083	0.279
细胞角蛋白19片段(ng/mL)	2.64(1.39)	2.68(1.78)	-2.582	0.942
糖类抗原724(U/mL)	1.76(2.25)	1.86(4.31)	-0.147	0.870
糖类抗原125(U/mL)	10.40(8.17)	9.96(5.91)	-0.451	0.706

2.4 联合模型构建 将组间差异显著的常规CT征象和HA参数构建联合模型。联合模型二元Logistic回归结果显示，球形度(B=3.790，OR=44.252，P=0.004)、熵(B=1.601，OR=4.956，P<0.001)是诊断腺泡型肺腺癌的独立预测因子。

2.5 模型建立与鉴别效能比较 构建肺腺癌常规CT征象模型($Y_1 = -1.079 - 0.443 \times \text{纯磨玻璃结节}$)、HA模型($Y_2 = -8.449 + 3.291$

$\times \text{球形度} + 1.636 \times \text{熵}$)，以及联合模型($Y_3 = -9.038 + 3.356 \times \text{球形度} + 1.708 \times \text{熵}$)，绘制ROC曲线。Medcalc分析结果显示：联合模型及HA模型较常规CT征象模型具有更高的鉴别效能(AUC：直方图VS常规CT：0.763 VS 0.0550，P<0.001；联合模型VS常规CT：0.768 VS 0.550，P<0.001)；联合模型较HA模型无统计学差异(联合模型VS直方图：0.768 VS 0.763，P=0.768)(表4，图2)。

表2 常规CT征象组间比较

特征/参数	腺泡型组	非腺泡型组	χ^2/Z 值	P值
	(n=104)	(n=91)		
位置				
右肺上叶(例，n%)	34(32.69%)	36(39.56%)	0.001	0.319
右肺中叶(例，n%)	8(7.69%)	10(10.99%)	1.647	0.428
右肺下叶(例，n%)	16(15.38%)	9(9.89%)	1.154	0.252
左肺上叶(例，n%)	32(30.77%)	23(25.27%)	0.539	0.395
左肺下叶(例，n%)	14(13.46%)	13(14.29%)	0.441	0.868
分类				
混合磨玻璃结节(例，n%)	69(66.35%)	51(56.04%)	9.987	0.140
实性结节(例，n%)	26(25.00%)	23(25.27%)	0.103	0.965
纯磨玻璃结节(例，n%)	9(8.65%)	17(27.87%)	11.675	0.040 [*]
特征				
分叶毛刺(有)(例，n%)	86(82.69%)	75(82.42%)	0.003	0.960
空泡征(有)(例，n%)	37(35.58%)	22(24.18%)	2.990	0.084
胸膜凹陷征(有)(例，n%)	68(65.38%)	59(64.84%)	0.006	0.936
最长径(cm)	1.70(0.98)	1.70(0.70)	-0.171	0.864

注：^{*}：数据组间比较采用 χ^2 检验。

表3 HA参数的组间比较

	腺泡型组(n=104)	非腺泡型组(n=91)	t/Z值	P值
CT最大值(HU)	181.00(321.25)	137(291)	-1.560	0.119
CT最小值(HU)	-652.50(227.5)	-674(243)	-1.237	0.216
CT平均值(HU)	-346.00(322.5)	-427(361)	-2.271	0.023 [*]
CT值中位数(HU)	-372.50(393.5)	-526(280.5)	-2.209	0.027 [*]
CT值标准差(HU)	173.29±53.38	154.08±56.72	2.435	0.109
实性占比	18%(47%)	12%(44%)	-1.779	0.075
峰度	-0.04(1.13)	0.03(0.17)	-3.921	<0.001 [*]
偏度	0.54(0.59)	0.64(0.30)	-3.997	<0.001 [*]
紧凑度	0.03(0.88)	-0.61(1.10)	-2.956	0.003 [*]
球形度	0.62(0.50)	0.43(0.60)	-2.486	0.013 [*]
能量	4.58(7.04)	5.50(9.76)	-1.040	0.298
熵	4.95(0.47)	4.71(0.69)	-3.861	<0.001 [*]

注：^{*}：数值不符合正态分布的，以M(Qn)的形式表示，使用U检验进行组间比较。

表4 常规CT征象模型、HA模型、联合模型

	AUC	敏感度	特异度	P值	95%CI
CT常规征象模型	0.550	0.913	0.187	0.227	0.469~0.632
HA模型	0.763	0.788	0.670	<0.001	0.694~0.832
联合模型	0.768	0.760	0.703	<0.001	0.699~0.836

注：经二元Logistic回归分析后，建立CT常规征象模型、HA模型、联合模型。

3 讨论

本研究根据病理结果将肺腺癌分为腺泡型组和非腺泡型组，基于常规CT征象和HA的一些特征和参数，比较两种模型及其联合模型的鉴别效能。本研究通过组间单参数比较，显示纯磨玻璃结节占比、CT平均值、CT中位数数值、紧凑度、球形度、熵在组间比较中具有统计学差异。二元Logistic回归分析以及ROC曲线显示联合模型及HA模型较常规CT征象模型具有更高的鉴别效能，联合模型较HA模型无统计学差异。

人口学资料、肿瘤标记物对腺泡型肺癌没有诊断能力，这与既往研究^[12-13]类似，也可能与样本量较小有关。常规CT征象诊断肺腺癌病理亚型的能力有限。而本研究发现分叶毛刺征、空泡征、胸膜凹陷征、最大径均不是诊断腺泡型肺腺癌的参考因素，这与既往文献相符^[6-8]，考虑与腺泡型在5种病理亚型中为中等分化程度有关，不具有极高或极低的侵袭性^[14-15]。本研究发现纯磨

玻璃结节在腺泡型中占比较低，考虑与腺泡型主要由腺泡和腺管等实性成分构成有关^[16]。

HA可衍生出一系列定量参数^[17]，CT值主要与肿瘤细胞的增值、浸润程度等有关，实性成分增加，密度增高，CT值增加。偏度代表变量的偏移程度，值越高表示密度越不均匀。熵代表图像纹理的复杂程度，值越高表示肿瘤浸润成分越多。能量是图像中体素值大小的度量，值越高说明灰度值分布越不均匀。紧凑度反应病灶边缘的凹凸程度，球形度显示肺结节与圆球的关系。

腺泡型肺腺癌其肿瘤组织主要由腺泡和腺管构成，呈柱状或立方形，腺腔及细胞质内可见黏液。本研究发现其CT平均值、CT中位数数值高于非腺泡型，考虑与腺泡和腺管等实性成分较多有关；紧凑度、球形度高于非腺泡型，考虑与腺泡等圆形成分较多有关；熵均高于非腺泡型，考虑与肿瘤细胞数量较多有关；其

峰度、偏度低于非腺泡状型,考虑与其肿瘤内细胞成分密度较均匀有关^[16]。

既往研究^[18-20]认为,HA参数较常规CT征象在鉴别肺腺癌病理亚型中具有更高的价值,类似研究均采用经验判断或人工勾画感兴趣区的方法提取特征及参数,具有主观性。本研究采用AI软件自动提取特征及参数,排除人为干扰,增加了客观性,避免主观判断产生误差。该研究方法在既往研究中较少。

本研究的局限性:(1)样本量较小,可能存在选择偏倚,可进行多中心研究加以验证;(2)只分析了肺腺癌的一种病理亚型,可将其余四种亚型进行深入讨论与分析。

HA参数较常规CT征象能够更有效的鉴别腺泡型和非腺泡型肺腺癌。

参考文献

- [1]Mortalit Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al.Global cancer statistics 2020:GLOBOCAN estimates of incidence and y worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin,2021;71(3):209-249.
- [2]郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [3]Cui X,Fan S,Heuvelmans M A,et al.Optimization of CT windowing for diagnosing invasiveness of adenocarcinoma presenting as sub-solid nodules[J].Eur J Radiol,2020,128:108981.
- [4]Moreira A L,Ocampo P S S,Xia Y,et al.A grading system for invasive pulmonary adenocarcinoma:a proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee[J].J Thorac Oncol,2020,15(10):1599-1610.
- [5]Nie M,Yao K,Zhu X,et al.Evolutionary metabolic landscape from preneoplasia to invasive lung adenocarcinoma[J].Nat Commun,2021,12(1):6479.
- [6]张鹏举,李天然,陶雪敏,等.磨玻璃结节早期贴壁生长为主型浸润性肺腺癌与其他病理亚型的CT特征分析[J].中华放射学杂志,2021,55(7):739-744.
- [7]Chu Z G,Li W J,Fu B J,et al.CT characteristics for predicting invasiveness in pulmonary pure ground-glass nodules[J].AJR Am J Roentgenol,2020,215(2):351-358.
- [8]Gao F,Sun Y,Zhang G,et al.CT characterization of different pathological types of subcentimeter pulmonary ground-glass nodular lesions[J].Br J Radiol,2019,92(1094):20180204.
- [9]Ghosh A,Lakshmanan M,Manchanda S,et al.Contrast-enhanced multidetector computed tomography features and histogram analysis can differentiate ameloblastomas from central giant cell granulomas[J].World J Radiol,2022,14(9):329-341.
- [10]邓琦,潘爱珍,徐志锋,等.基于AI技术CT直方图参数模型预测微小磨玻璃结节样肺腺癌浸润性[J].放射学实践,2022,37(8):977-981.
- [11]苏晟,朱建国,曹波,等.透明细胞肾癌的诊断和病理相关分析:一项基于CT直方图的初步研究[J].临床放射学杂志,2021,40(3):541-546.
- [12]Wang B,Hamal P,Meng X,et al.Evaluation of the radiomics method for the prediction of atypical adenomatous hyperplasia in patients with subcentimeter pulmonary ground-glass nodules[J].Front Oncol,2021,11:698053.
- [13]Xu Y, Ji W,Hou L,et al.Enhanced CT-based radiomics to predict micropapillary pattern within lung invasive adenocarcinoma[J].Front Oncol,2021,11:704994.
- [14]He Y,Liu X,Wang H,et al.Mechanisms of progression and heterogeneity in multiple nodules of lung adenocarcinoma[J].Small Methods,2021,5(6):e2100082.
- [15]Moreira A L,Ocampo P S S,Xia Y,et al.A grading system for invasive pulmonary adenocarcinoma:a proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee[J].J Thorac Oncol,2020,15(10):1599-1610.
- [16]刘琳,焦宗林,曾媛,等.浸润性肺腺癌不同病理亚型的研究进展[J].癌症进展,2020,18(5):436-438,466.
- [17]Wei R,Zhuang Y,Wang L,et al.Histogram-based analysis of diffusion-weighted imaging for predicting aggressiveness in papillary thyroid carcinoma[J].BMC Med Imaging,2022,22(1):188.
- [18]张怀璐,孙满,田兴仓,等.基于人工智能密度直方图预测磨玻璃结节病理分型[J].中国医学影像学杂志,2021,29(12):1212-1215,1221.
- [19]Xi J,Yin J,Liang J,et al.Prognostic impact of radiological consolidation tumor ratio in clinical stage IA pulmonary ground glass opacities[J].Front Oncol,2021,11:616149.
- [20]Shariaty F,Orooji M,Velichko E N,et al.Texture appearance model,a new model-based segmentation paradigm,application on the segmentation of lung nodule in the CT scan of the chest[J].Comput Biol Med,2021,140:105086.

(收稿日期:2023-07-13)

(校对编辑:姚丽娜)