

基于CT影像组学鉴别局灶性隐源性机化性肺炎与肺腺癌

王丽丽 郑祥武 唐坤 陈雀芦

[摘要] 目的 基于影像组学建立列线图鉴别局灶性隐源性机化性肺炎(FCOP)与肺腺癌(LA)。方法 回顾性搜集77例FCOP与77例LA的影像及临床资料,按照7:3随机分为训练集106例和验证集48例。采用A.K.软件提取组学特征,降维后获得影像组学标签,建立列线图,并评估模型的诊断效能、校准度及临床应用价值。结果 11个高度相关的组学特征构建影像组学标签,并联合癌胚抗原(CEA)建立列线图,训练集和验证集的受试者工作特征曲线(ROC)下面积均为0.84,且具有较高的校准度及临床应用价值。结论 基于CT影像组学特征建立的列线图能较好地用于鉴别FCOP与LA。

[关键词] 局灶性隐源性机化性肺炎; 肺腺癌; 影像组学; 列线图

Differential diagnosis of focal cryptogenic organized pneumonia and lung adenocarcinoma based on CT radiomics WANG Lili, ZHENG Xiangwu, TANG Kun, et al. Department of Radiology, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To establish a nomogram based on CT radiomics in differential diagnosis of focal cryptogenic organizing pneumonia (FCOP) and lung adenocarcinoma (LA). **Methods** The CT and clinical data of 77 patients with FCOP and 77 patients with LA were collected retrospectively. The patients were randomly divided into training set ($n=106$) and verification set ($n=48$) according to 7:3. Radiomics features are extracted by A.K. software and constructed radiomics signature after the screening. Then we constructed the nomogram, and evaluated the diagnostic efficiency, internal validation, calibration assessment and clinical usefulness of the model. **Results** The eleven highly correlated radiomics features were screening to construct radiomics signature. The AUC of the nomogram of CEA and radiomics signature in the training group and the verification group was 0.84. And the nomogram showed good diagnostic efficiency, internal validation and clinical usefulness of the model. **Conclusion** The nomogram established by CT radiomics features has good performance to distinguish FCOP and LA.

[Key words] focal cryptogenic organizing pneumonia; lung adenocarcinoma; radiomics; nomogram

局灶性隐源性机化性肺炎(focal cryptogenic organizing pneumonia, FCOP)是CT表现为孤立性结节或团块影为特征的隐源性机化性肺炎的亚型,临床少见,易误诊为肺恶性肿瘤而进行不必要的手术切除^[1,2]。肺腺癌(lung adenocarcinoma, LA)作为最常

见的肺癌组织学类型^[3],与FCOP鉴别具有极其重要的临床意义。近年来,影像组学在肺结节中的应用越来越多^[4,5]。然而,运用影像组学技术鉴别FCOP与LA鲜有报道。该研究通过影像组学技术鉴别FCOP与LA,从而提高FCOP的诊断准确率,有助于制定适合的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2013年1月至2019年6月温州医科大学附属第一医院诊断为FCOP的患者纳入FCOP组。入选标准为:①病理诊断为机化性肺炎;

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.001.005

基金项目:温州市基础性科研项目(Y20220461)

作者单位:325000 浙江温州,温州市中心医院放射科(王丽丽、陈雀芦);温州医科大学附属第一医院放射科(郑祥武、唐坤)

②排除其他因素导致的继发性机化性肺炎,如感染因素、医源性因素、结缔组织病等^[2];③CT表现为结节或肿块样高密度影(3个以下)。本次研究将每一处病灶记为1例。FCOP组共77例,其中男性53例、女性24例;中位年龄为60.50岁。并随机选择同期77例LA患者为LA组。入选标准为:①手术病理证实为早期周围型肺癌;②CT检查前未进行过相关治疗;③CT表现为实性结节或肿块。LA组患者中男性40例、女性37例;中位年龄为63.00岁。FCOP组与LA组间的年龄和性别分布比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。将154例患者按7:3随机分为训练集和验证集。

1.2 CT检查 胸部检查使用GE LightSpeed VCT 64层或GE Brightspeed 16层CT屏气后进行扫描。扫描参数:管电压120 kV,管电流80 mA,层厚为5 mm,图像矩阵512×512,常规薄层重建。使用开源图像分割软件ITK-SNAP软件(www.itk-snap.org)对感兴趣区(region of interest, ROI)进行勾画。评估观察者间和观察者内特征的一致性:随机抽取30例影像资料,由A、B资深放射科医师分别进行勾画ROI;A医师间隔7 d后再重复工作;然后,A医师

勾画ROI,B医师核查。组间或组内相关系数大于0.75代表具有良好的一致性。

1.3 影像组学分析 由A.K软件(GE Artificial Intelligence Kit)提取出396个组学特征。经过初步筛选(方差分析、Kruskal-Wallis H 检验、 t 检验、秩和检验)以及10次交叉验证最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归筛选出具有高度相关的组学特征,得到影像组学标签。影像组学标签结合临床特征进行logistic回归分析后绘制列线图。诊断效能的评估以受试者工作特征曲线曲线下面积(area under curve, AUC)表示,校准度以校正曲线进行评估,临床价值则以决策曲线进行分析评估。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0进行统计分析,计量资料采用以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,用Mann-Whitney U 检验分析;计数资料采用例(%)表示,用 χ^2 检验分析。影像组学特征的筛选、列线图的建立通过R软件(3.6.1版)进行统计分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集和验证集FCOP和LA患者的一般资料比较见表1

表1 训练集和验证集FCOP和LA患者的一般资料比较

项目	训练集($n=106$)		验证集($n=48$)	
	FCOP($n=53$)	LA($n=53$)	FCOP($n=24$)	LA($n=24$)
性别/例				
男	35	26	17	15
女	18	27	7	9
年龄/岁	60.00(56.00, 68.50)	64.00(55.50, 69.00)	57.50(49.75, 68.75)	65.50(57.35, 74.00)
病灶直径/mm	20.00(10.50, 28.50)	16.00(10.50, 26.50)	17.00(12.00, 31.00)	20.00(13.50, 26.50)
病灶位置/例				
右肺上叶	16	12	3	6
右肺中叶	1	3	1	1
右肺下叶	10	13	6	5
左肺上叶	12	7	5	5
左肺下叶	14	18	9	7
癌胚抗原/ng/mL	1.90(1.40, 3.02)*	2.63(1.90, 4.40)	1.85(1.23, 3.03)*	3.10(1.45, 5.40)

注:*,与LA组比较, $P<0.05$ 。

由表1所见,在训练集和验证集中,FCOP组的癌胚抗原低于LA组,差异有统计学意义(Z 分别=2.28、2.39, P 均 <0.05)。FCOP组与LA组的性别、病灶位置、年龄、病灶直径比较,差异均无统计学意义

(χ^2 分别=3.13、0.82; 3.85、2.60, Z 分别=0.16、1.92; -0.87、0.54, P 均 >0.05)。

2.2 影像组学特征 经过组间和组内相关系数筛选后,396个影像组学特征剩余199个。再进行降

维,最终选定 11 个特征,包括 Percentile95(特征 1)、GLCMEntropy_angle135_offset4(特征 2)、Haralick-Correlation_AllDirection_offset1_SD(特征 3)、Inverse-DifferenceMoment_angle45_offset4(特征 4)、Short-RunEmphasis_AllDirection_offset4(特征 5)、Short-RunEmphasis_angle0_offset4(特征 6)、ShortRunEmphasis_angle0_offset7(特征 7)、ShortRunEmpha-

sis_angle135_offset7(特征 8)、ShortRunEmphasis_angle45_offset7(特征 9)、ShortRunEmphasis_angle90_offset4(特征 10)、ShortRunEmphasis_angle90_offset7(特征 11),并通过计算获得相应影像组学标签。

2.3 模型的构建见

2.3.1 混合模型中各个特征的多因素分析见表 2

表 2 混合模型中各个特征的多因素分析

特征	训练集			验证集		
	Wald	OR(95%CI)	P	Wald	OR(95%CI)	P
癌胚抗原	4.44	1.33(1.02 ~ 1.73)	<0.05	4.08	1.68(1.02 ~ 2.79)	<0.05
影像组学标签	20.36	2.76(1.78 ~ 4.28)	<0.05	6.56	2.31(1.22 ~ 4.38)	<0.05

由表 2 可见,癌胚抗原与影像组学标签是鉴别 FCOP 和 LA 的独立因素($P<0.05$)。

2.3.2 结合癌胚抗原与影像组学标签建立的用于鉴别 FCOP 与 LA 的影像组 nomogram 模型见图 1

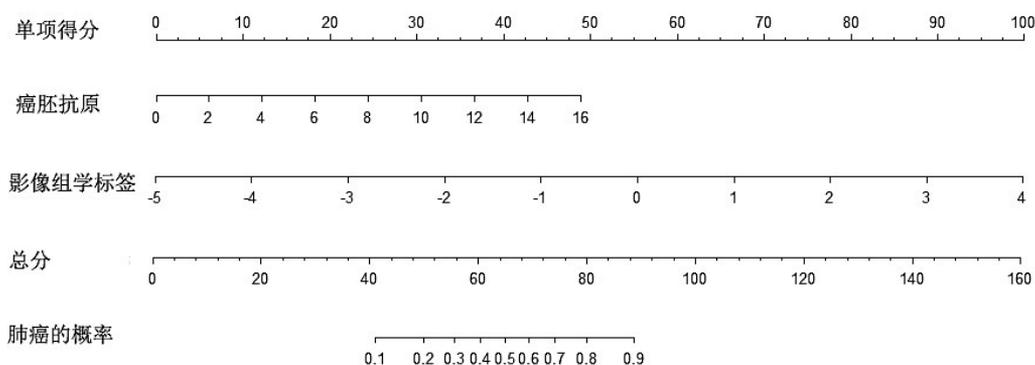
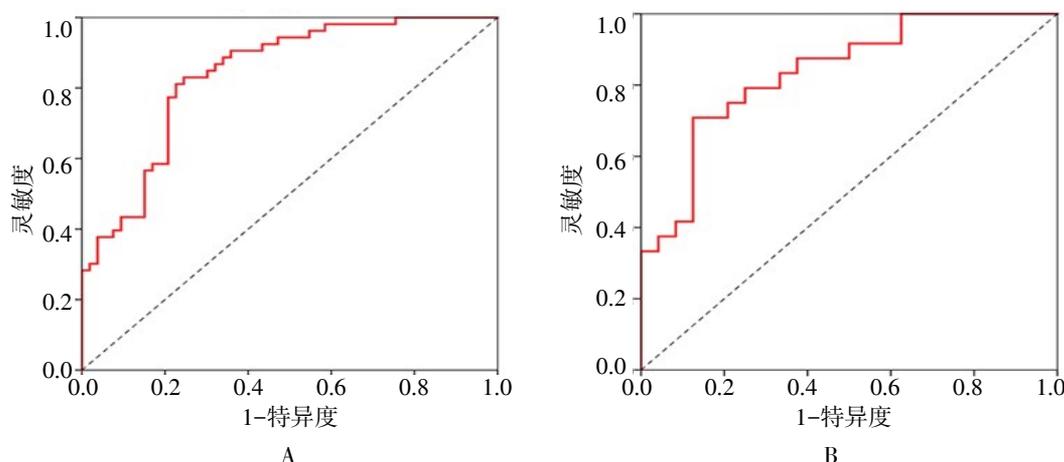


图 1 结合癌胚抗原与影像组学标签建立的用于鉴别 FCOP 与 LA 的影像组 nomogram 模型

2.4 模型验证

2.4.1 训练集和验证集的 ROC 曲线见图 2



注:A:训练集;B:验证集。

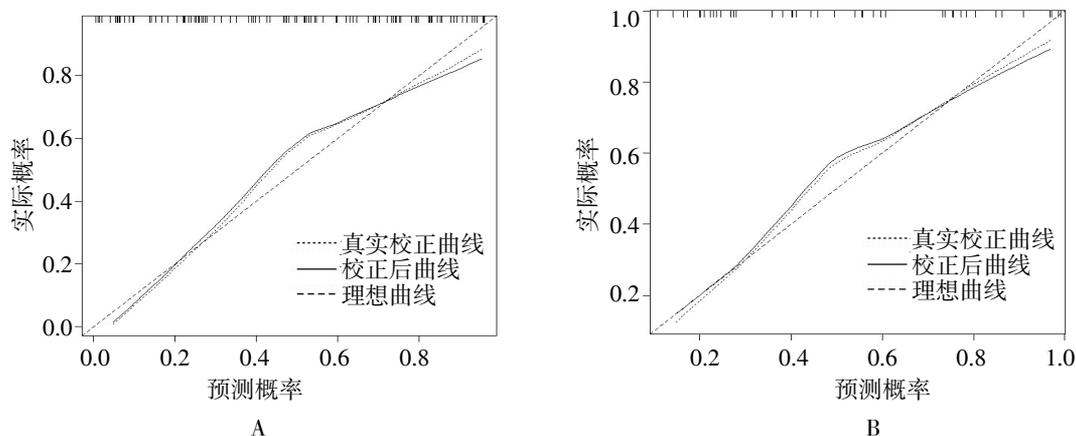
图 2 训练集和验证集的 ROC 曲线

由图 2 可见,在训练集和验证集中,模型的 AUC 分别为 0.84(95%CI 0.76 ~ 0.91), 0.84(95%CI 0.73

~ 0.95)。

2.4.2 训练集和验证集的影像组学列线图的校正

曲线见图3、封三图3



注:A:训练集;B:验证集。

图3 训练集和验证集的影像组学列线图的校正曲线

由图3、封三图3可见,该列线图具有较好的校准度及临床应用价值。

3 讨论

近年来,有学者认为肺结节的毛刺、支气管充气征、胸膜凹陷征、血管集束征等征象的存在有助于FCOP和LA的鉴别^[1,6,7]。然而,这些征象在FCOP与LA中存在较大重叠区,且存在部分病灶因无明显上述征象而导致难以鉴别。本组病例前期研究发现:FCOP患者CT首诊为肺癌达44.4%^[2],由此可见影像科医师容易将FCOP误诊为肺癌。影像组学方法是近年来新兴的研究热点,从图像中提取深层次的定量特征,更客观地反映病变的异质性,是一种无创的、具有潜力的方法^[8,9]。该研究基于影像组学方法建立的列线图可以更好地鉴别FCOP与LA。

癌胚抗原是一种具有人类胚胎抗原特性的广谱肿瘤标志物,在多种恶性肿瘤的鉴别诊断、病情监测等方面具有重要的作用^[10-13]。本研究结果发现FCOP组的癌胚抗原低于LA组($P < 0.05$),多因素logistic回归分析显示癌胚抗原是鉴别FCOP和LA的独立因素。FCOP组织学特征为远端气道内肉芽组织增生^[14];而依据肺腺癌国际多学科新标准,肺腺癌的病理可分为几种类型:附壁状生长为主、腺泡为主、乳头状为主、实性为主、微乳头状为主^[15]。病理表现的差异导致病灶各方面和内部都存在异质性,因而在影像学表现上存在一定的差异,部分差异肉眼难以辨识,通过影像组学对图像进行更深层次的挖掘,可以更精准地识别FCOP与LA。Zhang等^[16]报道基于CT组学特征建立的模型对鉴别FCOP

与周围型LA的诊断效能高于结合临床和影像学特征建立的模型,且两者的结合具有最佳的诊断效能。本研究通过不同于Zhang等^[16]的组学特征降维方法,影像组学标签融合了11个组学特征,并且增加了检验指标癌胚抗原,达到了良好的诊断效能。影像组学标签能反映病灶各个方面及病灶内部的异质性,是鉴别FCOP和LA的独立因素。其中,组学特征1为反映ROI内体素强度分布的一阶统计特征;特征2则反映了共生矩阵的复杂程度,其值越大表示病灶异质性越大;特征3属于Haralick特征,是在灰度共生矩阵的基础上提取来定量描述纹理特征的统计属性,相关性值反映了某灰度值沿某方向延伸的长度,且延伸越长,相关性越大;特征4即逆差矩,是反映图像局部灰度均匀性的度量,如果灰度均匀,则该值较大;其余组学特征属于游程矩阵,在越粗糙的图像上短行程优势的值越大,对ROI的纹理改变越敏感。

列线图是通过整合多个变量计算患者患病的概率,实现了个体化诊疗方案。该研究构建的列线图具有良好的诊断效能和临床应用价值,能提高术前诊断准确性,避免了FCOP患者因误诊肺癌而进行手术所造成的医疗资源浪费,同时也减轻了患者因过度治疗所带来的痛苦。

本研究仍存在不足之处。①所收录的样本量均不大,且是单中心回顾性研究,因此可能会在入选患者的选择上出现偏倚;②为了避免不同肺癌组织学亚型在影像学参数上的差异,本次研究仅纳入肺腺癌纳入研究范围,其余组织学亚型则需要尚待

研究。所以,需要更多的大样本、多中心研究进行验证。

综上所述,基于CT影像组学特征所建立的列线图可以较好地用来鉴别FCOP与LA。

参考文献

- 1 侯敏捷. MSCT对局灶性机化性肺炎与周围型肺癌的鉴别诊断价值[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(9): 1419-1421.
- 2 王丽丽, 李天成, 刘博乐, 等. 隐源性机化性肺炎的影像学特征[J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(3): 205-209.
- 3 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- 4 郁义星, 王希明, 张好, 等. 能谱CT影像组学特征鉴别肺癌结节与炎性结节的价值[J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(12): 1167-1172.
- 5 Choi W, Oh JH, Riyahi S, et al. Radiomics analysis of pulmonary nodules in low-dose CT for early detection of lung cancer[J]. Med Phys, 2018, 45(4): 1537-1549.
- 6 杨春林. 多层螺旋CT在局灶性机化性肺炎与周围型肺癌中的诊断鉴别价值探讨[J]. 中国医学创新, 2021, 14(3): 125-128.
- 7 张骞, 甄鉴, 史志勇. 局灶性机化性肺炎与周围型肺癌MSCT鉴别诊断分析[J]. 现代临床医学, 2019, 45(4): 280-281, 292.
- 8 周小君, 韩丹, 张正华, 等. 基于人工智能和影像组学的胸部CT在早期肺腺癌中的研究进展[J]. 放射学实践, 2021, 36(7): 934-937.
- 9 吴亚平, 林子松, 顾建钦, 等. 影像组学的研究进展与挑战[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(12): 983-985.
- 10 黄文斌, 黄馨莹, 郑建明, 等. CT定位下活检联合血清肿瘤标志物检测对周围型肺癌的诊断价值分析[J]. 海军医学杂志, 2019, 40(5): 459-462, 467.
- 11 黄剑辉, 吴敏华, 楼建, 等. 血浆Septin9基因甲基化在腹腔镜结直肠癌术后随访中的监测价值[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(11): 973-975.
- 12 卜晓敏, 夏亮, 李立文. D-二聚体联合肿瘤标志物在老年肺癌诊断中的价值[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(5): 397-400.
- 13 桂国华, 畅龙, 胡炎兴, 等. 血清CEA、Dickkopf-1检测联合低剂量螺旋CT扫描在肺癌早期诊断中的价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(1): 67-70.
- 14 李惠萍, 范峰, 李秋红, 等. 肺活检证实隐源性机化性肺炎25例临床诊治体会[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(4): 259-264.
- 15 Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, 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.
- 16 Zhang T, Yuan M, Zhong Y, et al. Differentiation of focal organising pneumonia and peripheral adenocarcinoma in solid lung lesions using thin-section CT-based radiomics[J]. Clin Radiol, 2019, 74(1): 78e23-78e30.

(收稿日期 2023-04-24)

(本文编辑 葛芳君)