

应用 *Logistic* 回归分析方法研究肺部良、恶性磨玻璃结节的 HRCT 影像特征

祁 闻 赵 红 王龙胜 郑穗生 杨 进 张小艳

摘要 目的 通过 *Logistic* 回归分析,筛选出对肺部良、恶性磨玻璃结节(ground glass nodule, GGN)的鉴别诊断有意义的 HRCT 影像征象。方法 选自 2016 年 1 月~2017 年 12 月在安徽医科大学第二附属医院经手术或活检病理确诊的肺部 GGN 病例,共 96 例,根据手术及病理检查结果,可分为良性 GGN 组及恶性 GGN 组,回顾性分析两组病例的临床(性别、年龄)及影像资料(病灶大小、形态、边缘、界面、密度、内部结构及邻近结构),通过 χ^2 检验筛选出鉴别良、恶性 GGN 的相关因素,并建立多因素 *Logistic* 回归模型,绘制 ROC 曲线。结果 96 例肺部 GGN 中,良性组 44 例,恶性组 52 例,单因素分析显示病灶分叶征、毛刺征、界面征(模糊、清楚光整、清楚毛糙)、囊状透亮影及密度 5 种征象对鉴别良、恶性 GGN 差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素分析显示分叶征、清楚但毛糙的边界及毛刺征与恶性 GGN 相关($P < 0.05$)。利用回归方程得出诊断恶性 GGN 的准确率为 85.40%,特异性为 81.80%,敏感度为 88.50%,阳性和阴性预测值分别为 85.19%、85.71%,ROC 曲线下面积为 0.907。结论 具有分叶征、毛刺征及清楚毛糙边界的 GGN 往往提示恶性病变,这有助于提高影像诊断的准确率。

关键词 磨玻璃结节 肺高分辨率 CT *Logistic* 回归 良性 恶性

中图分类号 R4 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.010

Analysis of HRCT Characteristics of Benign and Malignant Pulmonary Ground Glass Nodule Using Logistic Regression. Qi Wen, Zhao Hong, Wang Longsheng, et al. Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui 230000, China

Abstract Objective To explore the diagnostic value of HRCT imaging signs between benign and malignant ground-glass nodule (GGN). Using *Logistic* regression analysis. **Methods** A total of 96 cases of GGN that had been confirmed by operative or biopsy-pathology were selected from January, 2016 to December, 2017 in the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University. According to the results of operation and pathology, the patients were divided into benign and malignant GGN groups. A retrospective analysis of the clinical and imaging data, including the size, shape, edge, interface, internal density, internal and adjacent structure. The correlative factors of differentiating benign and malignant GGN were screened by chi-square test, and a multivariate *Logistic* regression model was established to draw ROC curve. **Results** Among the 96 cases of GGN, 44 cases were benign and 52 cases were malignant. Single-factor analysis showed that lobulation, spiculation, interface sign (ill-defined, well-defined and smooth, and well-defined but coarse), bubbly lucencies, density signs were statistically significant ($P < 0.05$) for differentiating benign and malignant GGN. The multivariate analysis showed that lobulation, well-defined but coarse interface and spiculation were associated with malignant GGN ($P < 0.05$). The accuracy rate, specificity, sensitivity, positive predictive value and negative predictive value were 85.40%, 81.80%, 88.50%, 85.19%, 85.71%, respectively. The area under ROC curve was 0.907. **Conclusion** GGN with the sign of lobulation, well-defined but coarse interface and spiculation often indicates malignant lesions, which is helpful to improve the accuracy of imaging diagnosis.

Key words Ground glass nodule; HRCT; *Logistic* regression; Benign; Malignant

磨玻璃结节(ground glass nodule, GGN)是指在高分辨率 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 图像上表现为密度轻度的增加,但其内的支气管及血管束仍可展示出来,其病理基础是由于肺部内部的细胞个数增加、气体含量下降或者肺泡间隔增

厚等导致的^[1]。目前,随着 GGN 检出率的提高,GGN 引起了人们越来越多的注意,因为它很可能提示潜在的早期肺癌,如能早期明确诊断,术后 5 年生存率可达 80% 以上^[2]。依据 GGN 内部有无存在实性组织成分可进一步分为单纯 GGN (pure ground glass nodule, pGGN) 及混合 GGN (mixed ground glass nodule, mGGN)^[3]。相关数据表明约 10%~25% 的侵袭性腺癌及 30% 的良性病变的影像表现均可以为 GGN, 所以,它是一种有特征性但非特异性的征象^[4]。本研

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81400058)

作者单位:230000 合肥,安徽医科大学第二附属医院放射科(祁闻、赵红、王龙胜、郑穗生、张小艳),呼吸内科(杨进)

通讯作者:赵红,电子邮箱:178331090@qq.com

究旨在分析 GGN 的 HRCT 影像征象与良、恶性之间的相关性,总结恶性 GGN 的影像特征,正确认识 GGN 并作出及时的诊治。

资料与方法

1. 研究对象及病例选取标准:收集安徽医科大学第二附属医院放射科 2016 年 1 月~2017 年 12 月进行 HRCT 检查的 96 例 GGN 患者的临床及影像信息,其中男性 40 例,女性 56 例,患者平均年龄 62.31 ± 12.46 岁。病例纳入标准:经过手术或活检病理确诊的良、恶性 GGN;病例排除标准:①双肺内多发 GGN;②既往有基础疾病史、恶性肿瘤史及有远处转移征象者;③呼吸控制欠佳及其他原因导致 HRCT 图像质量不佳而影响观察者。

2. 仪器与方法:(1)仪器:采用美国 GE 公司的 LightSpeed VCT 机扫描,扫描参数:管电压 140kV,管电流 130mA,层厚 5.00mm,采用高分辨骨算法重建,重建层厚 1.25~2.00mm。(2)检查方法:检查前需对患者进行严格的呼吸训练,以保障扫描图像的质量,扫描时按正常胸部范围包全。扫描结束后收集原始数据,并结合各种重组技术如多平面重建(multiplanar reconstruction, MPR)、最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)、容积再现(volume rendering, VR)等,获得多方位,多平面的图像,更全方面展示病灶的影像特征。

3. 主要观察数据:(1)参考相关文献[5]:按病灶最大层面上长短径的平均值大小分成 3 组:≥ 3.0cm,1.0~2.9cm,≤ 0.9cm。(2)形态指标:形状(不规则形、圆形/类圆形)、边缘(分叶征、毛刺征)、界面(GGN 边界可分为:模糊、清楚光整、清楚毛糙)、密度(分为 pGGN、mGGN)、内部结构(囊状透亮影、空泡征、支气管征)、邻近结构(血管束束征、胸膜凹陷征) [6]。由两名高年资医生分析图像,取其一致性结果为准;意见分歧时,请上一级医生会诊并确认结果。

4. Logistic 模型建立与统计学方法:采用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行统计分析处理,单因素分析采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。选取有统计学意义的影像征象进入回归模型,并建立回归方程式。以 GGN 的良、恶性作为因变量(良性 GGN = 0,恶性 GGN = 1),以下影像征象为自变量,将多分类变量病灶的大小及界面转换为哑变量。在设置哑变量时,以赋值为 0 的类别为参照。具体赋值如下:病灶的直径(≤ 0.9cm 赋值为 0,1.0~2.9cm 赋值为 1,≥ 3.0cm 赋值为 2),形状(不规则形 = 0,圆

形/类圆形 = 1),分叶征(无 = 0,有 = 1),毛刺征(无 = 0,有 = 1),界面(模糊 = 0,清楚光整 = 1,清楚毛糙 = 2),密度(pGGN = 0,mGGN = 1),空泡征(无 = 0,有 = 1),囊状透亮影(无 = 0,有 = 1),支气管征(无 = 0,有 = 1),血管束束征(无 = 0,有 = 1),胸膜凹陷征(无 = 0,有 = 1);并用接受者操作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线法评价 Logistic 模型的预报能力。

结 果

1. 一般情况:96 例 GGN 患者经过手术或活检病理确诊后,其中良性 44 例,恶性 52 例(包括原位腺癌 15 例,微浸润腺癌 18 例,浸润腺癌 19 例)。

2. 良、恶性 GGN 单因素分析:单因素分析显示,性别、年龄在两组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而密度(pGGN/mGGN,图 1、图 2)、分叶征(图 3)、毛刺征、界面征(模糊、清楚光整、清楚毛糙)、囊状透亮影(图 4)等 5 种影像征象之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

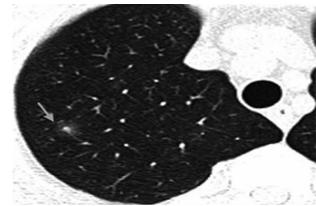


图 1 右肺上叶 mGGN 的 HRCT 图像

患者,女性,66 岁,右肺上叶良性结节。胸部 HRCT 示右肺上叶 mGGN,内伴少许实性成分。镜检该处肺组织中碳末沉积,较多炎性细胞浸润及间质纤维组织增生

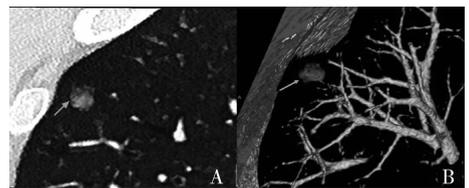


图 2 右肺上叶 pGGN 的 HRCT 图像和 VR 图展示

患者,男性,51 岁,右肺上叶微浸润性腺癌。A.胸部 HRCT 示右肺上叶类圆形 pGGN;B.经过后处理的 VR 图,可见病灶表面不平坦

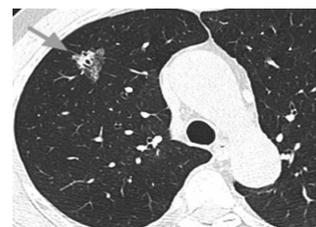


图 3 右肺上叶 mGGN 的 HRCT 图像

患者,男性,64 岁,右肺上叶浸润性腺癌。胸部 HRCT 示右肺上叶不规则 mGGN,内见充气扩张的支气管影,呈分叶状



图 4 左肺上叶 mGGN 的 HRCT 图像

患者,男性,64 岁,左肺上叶浸润性腺癌。胸部 HRCT 示左肺上叶不规则 mGGN,病灶内及边缘见多发囊状透亮影(假大空征)

3. 良性 GGN Logistic 回归分析:本文根据单因素分析结果及样本量大小,共选取了分叶征、毛刺征、界面征(模糊、清楚光整、清楚毛糙)、囊状透亮影及密度等 5 种影像征象进行回归分析,最后一步共筛选出 3 个自变量,其中分叶征、清楚但毛糙的边界及毛刺征是恶性 GGN 的危险因素(表 2),回归方程:Logistic (P) = -2.494 + 1.987 × 分叶征 + (2.664 × 边界清楚但毛糙 + 0.759 × 边界清楚光整) + 1.444 × 毛刺征;上述 Logistic 回归方程经 Hosmer and Lemeshow

表 1 良、恶性 GGN 影像学特征的对比分析 [n(%)]

影像特征	良性(n=44)	恶性(n=52)	χ^2	P
病灶直径(cm)	≥3.0	20(45.45)	1.157	0.561
	1.0~2.9	11(25.00)		
	≤0.9	13(29.55)		
病灶形状	不规则	23(52.27)	3.625	0.057
	圆形/类圆形	21(47.73)		
分叶征	有	6(13.64)	31.885	0.000
	无	38(86.36)		
毛刺征	有	9(20.45)	15.038	0.000
	无	35(79.55)		
界面	模糊	28(63.64)	27.043	0.000
	清楚光整	11(25.00)		
	清楚毛糙	5(11.36)		
内部结构	囊状透亮影	3(6.82)	11.917	0.001
	空泡征	8(18.18)		
	支气管征	20(45.45)		
密度	pGGN	31(70.45)	8.680	0.003
	mGGN	13(29.55)		
邻近结构	血管束束征	15(34.09)	2.465	0.116
	胸膜凹陷征	19(43.18)		

表 2 良、恶性 GGN 影像征象 Logistic 多因素回归分析

变量	回归系数	标准误	χ^2	P	OR	95% CI
分叶征	1.987	0.638	9.688	0.002	7.292	2.087~25.477
界面						
边界清楚光整	0.759	0.780	0.946	0.331	2.136	0.463~9.853
边界清楚但毛糙	2.664	0.764	12.152	0.000	14.353	3.210~64.182
毛刺征	1.444	0.655	4.862	0.027	4.237	1.174~15.288
常量	-2.494	0.606	16.927	0.000	0.083	

Test 进行拟合度检验, $\chi^2 = 1.704, \gamma = 7, P = 0.974$, 表明方程的拟合有统计学意义, 并可以正确分类 85.40% 的研究对象, 即该模型的敏感度 P 代表诊断恶性的概率, 若 $P \geq 0.5$ 预报为恶性, $P < 0.5$ 预报为良性, 则预报的准确度高达 85.40%, 且其特异性为 81.80%、敏感度为 88.50%, 阳性和阴性预测值分别为 85.19%、85.71%。

4. Logistic 回归预测模型的 ROC 曲线分析: 以模型中判断良、恶性 GGN 概率的预测值绘制 ROC 曲线(图 5), 曲线下面积(area under the curve, AUC)为判

断指标检验模型拟合效果, AUC 为 0.907 ± 0.031 ($P = 0.000$), 95% CI: 0.845 ~ 0.968, 表明曲线的拟合优度及预测效果较好, 该模型可用于预测 GGN 的良、恶性。

讨 论

肺癌的发生率逐年上升, 其病死率在恶性肿瘤中位居第 1 位^[7,8]。正确认识 GGN, 做出正确处理, 有利于提高患者的生存率并改善预后。HRCT 可用于仔细观察病灶内的微细结构, 而普通厚层 CT 存在部分容积效应, 对病灶的认识会出现偏差。研究发现部

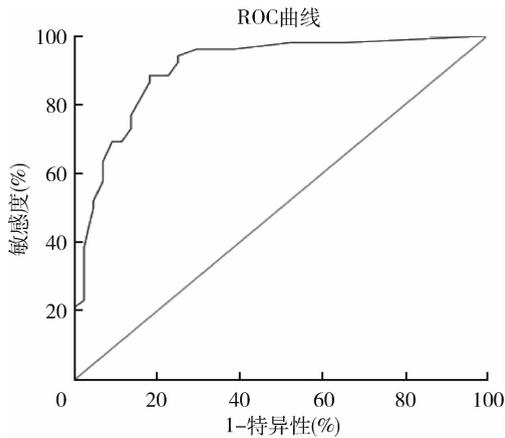


图5 Logistic 回归模型预报能力的 ROC 曲线

分结节在 5mm 层厚的 CT 上可呈现为 GGN,而在 1mm 层厚上却被证实为实性结节^[9]。所以采取 HRCT 扫描可以更好地观察肺部 GGN 的影像特征,从而准确评估其良、恶性指标。

良、恶性 GGN 存在不同的病理学基础^[10]。早期腺癌主要是肿瘤细胞沿着肺泡壁呈贴壁式生长,若不伴有肺泡壁塌陷或间质、血管的浸润,影像上则表现为 pGGN;但随着肺泡壁的塌陷及肺泡腔大量渗出的形成,病灶密度开始增高,则表现为 mGGN。有研究结果表明 GGN 中实性的成分越多,恶性的可能性越大,其侵袭性也就越大^[10,11]。在本研究的单因素分析结果中也证实了病灶密度是否均匀,在鉴别良、恶性 GGN 中有一定的诊断价值,但是该征象并不是恶性 GGN 的主要危险因素。

分叶征和毛刺征的出现常提示是恶性 GGN。分叶征的病理基础是指位于病灶边缘的肿瘤细胞在生长过程中由于分化水平及生长快慢的不一样,或者在遇到周围组织结构时,生长受到了限制,从而形成不同程度的分叶状改变。在本次入选的 96 个病例中,良性 GGN 44 例,恶性 GGN 52 例;其中具有分叶征的良性 GGN 只有 6 例(约占 13.64%),而恶性病例中有 37 例(约占 71.15%)符合,这与以往大部分研究结果表现一致^[12,13]。毛刺征的形成机制有两种:①病灶周围的小血管、淋巴管及小气管被癌性或炎性组织浸润;②纤维组织形成的收缩力对周围肺组织的牵拉。其中,良性结节的毛刺常由纤维结缔组织组成,一般比较长而且柔软;本组单因素分析结果显示,具有毛刺征的 GGN 恶性率约占 59.62%,且多表现为细短毛刺,差异有统计学意义($\chi^2 = 15.038, P = 0.000$),而其 Logistic 分析结果也证明了毛刺征是

GGN 的危险因素。

肿瘤与正常肺组织的界面是否清晰光整,对于诊断良、恶性 GGN 有重要的价值。病理上,肿瘤组织与邻近结构分界一般比较清楚,当其向周围组织浸润时可导致病灶的边缘显示毛糙;而对于炎性病变,由于分泌物的渗出,其边界大多模糊不清。根据以往的研究结果,一般将其分为 3 种类型:①病灶的边界模糊且显示不清;②病灶的边界清楚而且光整;③病灶的边界虽然清楚,但周围毛糙^[10]。本研究多因素分析结果表明,具有清楚毛糙界面的 GGN 与具有模糊界面的 GGN 比较,其恶性危险度是 14.353,而具有清楚光整界面的 $OR = 2.136, P = 0.331$,提示边界的清楚光整在鉴别良、恶性 GGN 之间的影响尚未确定。同时,在 Fan 等^[12]、Nambu 等^[14]研究中也发现清楚毛糙的界面更多见于恶性 GGN,这与本研究结果是一致的。

在腺癌的发展过程中,当附着于肺泡壁的肿瘤细胞脱落并形成碎屑,阻塞小的引流支气管,会形成单向的支气管活瓣,导致几个肺泡甚至次级肺小叶发生囊状扩张。影像上表现为一个或多个、形态规则或不规则的囊状透亮影,其边缘可残存部分磨玻璃影,一般像这种扩张的含气空腔体积较大,多类似于病灶坏死形成的空洞^[6]。但由于其机制不同及影像表现的差异,所以也有研究者将其称为“假大空征”^[6]。在现有收集的恶性 GGN 病例中有 19 例(约占 36.54%)具有此征象,且 χ^2 检验表明该征象在良、恶性 GGN 之间差异有统计学意义,但最终 Logistic 回归分析认为假大空征并不是恶性 GGN 的危险因素,这与部分文献报道不一致,分析出现这种差异的原因,很可能是与部分自变量之间存在共线性有关,且其他影像征象的特异性较高,导致了该指标自身的特征被掩盖,这在今后的研究中笔者会通过加大样本量来进一步改善。

除了以上所述的 3 种危险因素之外,本研究还分析了病灶的形态及邻近结构的改变,所收集的良性 GGN 中表现为圆形或类圆形者共 21 例(约占 47.73%)符合,病理结果多为局限性肺泡间隔纤维化、间质的血管充血,或者肺泡腔内少许碳末沉积;而恶性病例中仅 28.85% 表现为圆形或类圆形的 GGN,其单因素统计学结果表明,病灶的形态在鉴别良、恶性 GGN 中无统计学意义,这与 Namba 等^[14]、许海兵等^[15]研究结果一致。另外,本研究中病灶的支气管征、胸膜凹陷征及血管束征等在良、恶性 GGN 的鉴

别中并不具有明显差异性,这与李铭等^[16]的研究结果一致。

综上所述,随着对良、恶性 GGN 影像征象的深入了解,往往会发现单一的影像指标在良、恶性结节诊断中存在交叉重叠,这就导致了其预测的准确性减低。而多因素分析可以有效提高恶性 GGN 诊断的准确率、敏感度及特异性,这从一定程度上打破了单一影像指标诊断的局限性。本研究表明,一个具有分叶征、毛刺征及清楚毛糙界面的 GGN,很大程度上提示恶性病变,可以作为综合判断良、恶性 GGN 的可靠指标,并为临床医生提供指导。而且本组 Logistic 回归方程的预报准确率高达 85.40%,其预测概率的 AUC = 0.907,提示该模型预测效果较好。

参考文献

- 1 王群,俞炳根,王文森,等. MSCT 对肺部局灶性磨玻璃结节的诊断价值[J]. 实用放射学杂志,2016,32(3):362-365
- 2 张志峰,席维岳. 外周血肿瘤标志物早期诊断肺癌临床价值研究[J]. 中国实用内科学杂志,2018,38(5):477-479
- 3 Izumo T, Sasada S, Chavez C, et al. The diagnostic utility of endobronchial ultrasonography with a guide sheath and tomosynthesis images for ground glass opacity pulmonary lesions[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(6): 745-750
- 4 郭峰,张志庸,崔玉尚,等. 肺局限性磨玻璃样病灶的外科处理[J]. 中国肺癌杂志,2008,11(5):739-741
- 5 彭德昌,龚洪翰,余克涵,等. 肺部局灶性磨玻璃密度结节 MSCT 诊断[J]. 实用放射学杂志,2012,28(1):29-32
- 6 杨长德,龚洪翰,陈金花,等. 肺恶性局灶单纯性磨玻璃密度结节的 CT 表现[J]. 实用放射学杂志,2012,28(9):1354-1358

- 7 Joura EA, Pils S. Vaccines against human papillomavirus infections: protection against cancer, genital warts or both? [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(Suppl 5): S125-S127
- 8 毛友生,赫捷. 肺癌胸腔镜术后并发症的防治策略[J]. 中国肺癌杂志,2018,21(3):230-233
- 9 Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society[J]. Radiology, 2013, 266(1):304-317
- 10 陆青云,陈武飞. 不同病理类型肺部磨玻璃结节的 HDCT 征象分析[J]. 医学影像学杂志,2017,27(6):1084-1087
- 11 Yanagawa M, Tanaka Y, Kusumoto M, et al. Automated assessment of malignant degree of small peripheral adenocarcinomas using volumetric CT data: correlation with pathologic prognostic factors[J]. Lung Cancer, 2010, 70(3):286-294
- 12 Fan L, Liu SY, Li QC, et al. Multidetector CT features of pulmonary focal ground-glass opacity: differences between benign and malignant[J]. Br J Radiol, 2012, 85(1015):897-904
- 13 Inoue D, Gohara H, Hiraki T, et al. CT fluoroscopy-guided cutting needle biopsy of focal pure ground-glass opacity lung lesions: diagnostic yield in 83 lesions[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(2):354-359
- 14 Nambu A, Araki T, Taguchi Y, et al. Focal area of ground-glass opacity and ground-glass opacity predominance on thin-section CT: discrimination between neoplastic and non-neoplastic lesions[J]. Clin Radiol, 2005, 60(9):1006-1017
- 15 许海兵,沈孝琴,吉玉刚. 肺部磨玻璃样结节的影像学表现与其良恶性的相关性[J]. 实用放射学杂志,2017,33(7):1006-1009
- 16 李铭,高丰,郑向鹏,等. 肺内亚厘米磨玻璃结节的 CT 诊断与鉴别[J]. 实用放射学杂志,2014,30(3):416-420

(收稿日期:2019-03-04)

(修回日期:2019-03-18)

(上接第 14 页)

- 22 Macaulay V, Middleton MR, Eckhardt SG, et al. Phase I dose-escalation study of linsitinib (OSI-906) and erlotinib in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(12):2897-2907
- 23 Leighl NB, Rizvi NA, Jr DL, et al. Phase 2 study of erlotinib in combination with linsitinib (OSI-906) or placebo in chemotherapy-naive patients with non-small-cell lung cancer and activating epidermal growth factor receptor mutations[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 18(1):34
- 24 Liu F, Liu Y, Liu X, et al. Inhibition of IGF1R enhances 2-deoxyglucose in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 123:36-43
- 25 Franks SE, Jones RA, Briah R, et al. BMS-754807 is cytotoxic to non-small cell lung cancer cells and enhances the effects of platinum chemotherapeutics in the human lung cancer cell line A549[J]. BMC Res Notes, 2016, 9:134
- 26 Carboni JM, Wittman M, Yang Z, et al. BMS-754807, a small molecule inhibitor of insulin-like growth factor-1R/IR[J]. Mol

- Cancer Ther, 2009, 8(12):3341-3349
- 27 Lee SJ, Kim EJ, Lee HJ, et al. A pilot study for the early assessment of the effects of BMS-754807 plus gefitinib in an H292 tumor model by [(18)F] fluorothymidine-positron emission tomography[J]. Invest New Drug, 2013, 31(3):506-515
- 28 Hou X, Huang F, Macedo LF, et al. Dual IGF-1R/InsR inhibitor BMS-754807 synergizes with hormonal agents in treatment of estrogen-dependent breast cancer[J]. Cancer Res, 2011, 71(24):7597-7607
- 29 Suda K, Mizuuchi H, Sato K, et al. The insulin-like growth factor 1 receptor causes acquired resistance to erlotinib in lung cancer cells with the wild-type epidermal growth factor receptor[J]. Int J Cancer, 2014, 135(4):1002-1006
- 30 Gohr K, Hamacher A, Engelke LH, et al. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR overcomes cisplatin resistance in the triple negative breast cancer cell line HCC38[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):711

(收稿日期:2019-02-23)

(修回日期:2019-02-26)