

^{18}F -FDG PET/CT 孤立性肺结节恶性风险预测模型的建立及效能评价

程远 王振光 杨光杰 刘思敏 武凤玉 李大成 于明明
青岛大学附属医院 PET/CT 中心 266100
通信作者:王振光, Email: wangzhenguang@aliyun.com

【摘要】 目的 构建一种含肿瘤代谢因素的孤立性肺结节 (SPN) 恶性风险预测模型并验证其效能。方法 回顾性分析 2013 年 1 月到 2017 年 7 月 362 例 (男 194 例、女 168 例, 中位年龄 61 岁) PET/CT 示 SPN 患者的临床和影像学资料, 其中恶性 291 例, 良性 71 例 (按病理学或随访结果确诊)。分析良、恶性 SPN 患者间多种因素差异, 通过多因素非条件 logistic 回归分析筛选危险因素, 建立回归方程。以受试者工作特征 (ROC) 曲线进行模型自身验证, 通过 k 折交叉验证进行模型的组外验证。结果 良、恶性结节患者间的年龄及病灶的最大标准摄取值 (SUV_{\max})、大小、分叶、毛刺、胸膜牵拉、血管连接、钙化、空泡、肺气肿等差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。通过多因素 logistic 回归分析得出, 年龄、 SUV_{\max} 、大小、分叶、钙化、空泡为恶性结节的危险因素, 其比值比 [OR (95% CI)] 分别为: 1.040 (1.007~1.075)、1.612 (1.287~2.017)、1.149 (1.074~1.230)、4.650 (2.138~10.115)、0.216 (0.085~0.548)、3.043 (1.302~7.111)。建立模型: $P = 1 / (1 + e^{-x})$, $x = -5.583 + 0.039 \times \text{年龄} + 0.477 \times \text{SUV}_{\max} + 0.139 \times \text{大小} + 1.537 \times \text{分叶} - 1.532 \times \text{钙化} + 1.113 \times \text{空泡}$ 。模型曲线下面积 [AUC (95% CI)] 为: 0.915 (0.883~0.947), 灵敏度为 89.7%、特异性为 78.9%; k 折交叉验证显示, 训练准确性为 0.899 ± 0.011 , 预测准确性为 0.873 ± 0.053 。结论 患者的年龄及病灶的 SUV_{\max} 、大小、分叶、钙化和空泡为恶性结节的危险因素; 经过验证, 该模型具有良好的准确性和稳定性, 可辅助临床作出更准确的决策。

【关键词】 孤立性肺结节; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 脱氧葡萄糖; 风险评价
DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.001

A model of malignant risk prediction for solitary pulmonary nodules on ^{18}F -FDG PET/CT: building and estimating

Cheng Yuan, Wang Zhenguang, Yang Guangjie, Liu Simin, Wu Fengyu, Li Dacheng, Yu Mingming
PET/CT Center, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, China

Corresponding author: Wang Zhenguang, Email: wangzhenguang@aliyun.com

【Abstract】 Objective To develop a model of malignant risk prediction of solitary pulmonary nodules (SPN) with the metabolic characteristics of the lesion. **Methods** A total of 362 patients (291 malignant cases and 71 benign cases; 194 males, 168 females; median age: 61 years) who underwent PET/CT imaging from January 2013 to July 2017 were analyzed. The diagnosis of malignant SPN was based on pathological results, and that of benign SPN was based on pathological or follow-up results. Differences of clinical/imaging characteristics in patients with benign and those with malignant SPN were analyzed. Risk factors were screened by multivariate non-conditional logistic regression analysis. The self-verification of the model was done by the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, out-of-group verification was performed by k-fold cross-validation. **Results** There were statistically significant differences in age, maximum standardized uptake value (SUV_{\max}), size, lobulation, spiculation, pleural traction, vessel connection, calcification, vacuole, and emphysema between patients with benign and malignant nodules (all $P < 0.05$). The risk factors for malignant nodules included age, SUV_{\max} , size, lobulation, calcification and vacuole. The odds ratio (OR) values (95% CI) were 1.040 (1.007-1.075), 1.612 (1.287-2.017), 1.149 (1.074-1.230), 4.650 (2.138-10.115), 0.216 (0.085-0.548), and 3.043 (1.302-7.111), respectively. The logistic regression model was as follows: $P = 1 / (1 + e^{-x})$, $x = -5.583 + 0.039 \times \text{age} + 0.477 \times \text{SUV}_{\max} + 0.139 \times \text{size} + 1.537 \times \text{lobulation} - 1.532 \times \text{calcification} + 1.113 \times \text{vacuole}$. The estimated area under the curve (AUC) for the model was 0.915 (95% CI: 0.883-0.947), sensitivity was 89.7%, specificity was 78.9%. K-fold cross-validation showed that the training accuracy was 0.899 ± 0.011 , the predictive accuracy was 0.873 ± 0.053 . **Conclusions** The risk factors for malignant nodules included age, SUV_{\max} , size, lobulation, calcification and vacuole. After verification, the model has a satisfactory accuracy. It may help clinics make accurate decisions.

【Key words】 Solitary pulmonary nodule; Photon-emission tomography; Tomography, X-ray computed;

Deoxyglucose; Risk assessment

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.001

孤立性肺结节 (solitary pulmonary nodules, SPN) 通常指胸部影像检查中发现的长径 ≤ 30 mm 的类圆形病灶,且不伴有远端肺不张、局部淋巴结增大、胸腔积液及周围卫星病灶等表现^[1]。随着现代影像学的发展,SPN 的检出显著增加,如何定性和处置是影像诊断医师、临床医师及患者共同关注的问题。PET/CT 从形态特征和功能代谢两方面诊断疾病^[2],这为 SPN 的诊断提供了新的门径。

既往有关良、恶性 SPN 鉴别的模型已有报道,如 BIMC、Herder、Mayo、Brock、VA、PKUPH 等模型^[3-4],也有文献通过病例验证的方式证明预测模型在 SPN 恶性预测实践中有良好的准确性^[3]。本研究基于 PET/CT 检查中获得的病灶形态和功能特征建立 SPN 恶性风险预测模型,以期帮助临床有效地进行诊断和处置。

资料与方法

1. 病例资料。研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。回顾性分析 2013 年 1 月至 2017 年 7 月经 PET/CT 检出 SPN 的病例,入选患者病灶长径 ≥ 5 mm 且 ≤ 30 mm,均有完整薄层 CT 平扫、PET 和临床资料。恶性 SPN 均有病理学诊断,良性 SPN 诊断根据病理学或随访结果诊断。随访期为 24 个月,在随访期内消失、减小或超过随访时间而无变化者判定为良性^[5]。排除有恶性肿瘤病史、曾行抗肿瘤治疗的患者,最终纳入 362 例,其中男 194 例、女 168 例,中位年龄 61(22~88)岁。恶性 291 例,包括小细胞癌 16 例,非小细胞癌 275 例(其中腺癌 250 例);良性 71 例,其中通过病理证实者 42 例,其余 29 例中有 22 例在随访过程中病灶消失(7 例)或变小(15 例),另外 7 例无明显改变。良性病例中通过随访作出诊断的磨玻璃密度结节共 5 例,其中 1 例在随访期间消失,2 例缩小,另外 2 例则无明显变化。患者吸烟史以吸烟指数 (smoking index, SI) 评价,并按照 SI 是否 ≥ 20 包·年 (1 包 = 20 支烟) 将其分为轻度吸烟和重度吸烟。PET/CT 图像来自 MedEx 数据库和影像归档和通信系统。

2. 图像采集。PET/CT 仪是美国 GE Discovery VCT 型。¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 由日本 Sumitomo 公司回旋加速器及自动合成模块生成,放化纯 $>95\%$,药物半衰期约 110 min。检查前要求患者禁食 6 h 以上,血糖均低于 11.1 mmol/L

(绝大多数低于 8.3 mmol/L)。按患者体质量静脉注射 ¹⁸F-FDG 5.5~6.6 MBq/kg,60 min 后排尿,采集图像。扫描范围包括颅顶至大腿中上段,先行 CT 扫描,采集条件:电压 120 kV,电流 110 mA,0.7 s/转,床速 29.46 cm/s,矩阵 512×512,层厚 5 mm;后行 PET 扫描,矩阵 128×128,采集 1.5~3.0 min/床位,共采集 8~9 个床位。PET 数据经衰减校正、迭代法重建后,与 CT 图像传到 Xeleris 工作站行同机融合。常规行胸部诊断 CT 扫描,采集条件:电压 120 kV,电流 200 mA,0.6 s/转,床速 29.46 mm/s,矩阵 512×512,层厚 5 mm,并加做 1.25 mm 薄层重建,用标准算法重建。

3. 图像分析。所有 PET/CT 图像均由 2 位有经验的 PET/CT 诊断医师进行独立评价,对于有争议的部分由第 3 人判定。肺窗窗宽 1 000 HU,窗位 -700 HU;纵隔窗窗宽 300 HU,窗位 45 HU。分析病灶基本形态:大小[以长径表示 (mm)]、边缘征象(分叶、毛刺、血管集束、胸膜凹陷)、内部特征(钙化、空泡、充气支气管影)以及是否伴有肺气肿、肺纤维化。病灶代谢特征:采用多个椭圆形感兴趣区 (region of interest, ROI) 分别测最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max}),取其最大值进行半定量分析。

4. 统计学处理。采用 SPSS 22.0、R3.4.2 统计学软件。患者的年龄、病灶大小、SI、 SUV_{max} 等计量资料部分不符合正态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,其在良、恶性结节组间的差异用 Mann-Whitney u 检验比较。进行 logistic 分析时,把结节良、恶性作为因变量(良性=0,恶性=1),把年龄(岁)、大小(mm)、SI(包·年)等数值变量及是否存在分叶、毛刺、胸膜牵拉、血管链接、钙化、空泡、充气支气管、肺气肿、肺纤维化等二分类变量(无=0,有=1)作为自变量。先进行单因素 logistic 回归分析,再通过多因素非条件 logistic 回归分析(后退法)建立回归方程。模型自身验证以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 来评价,组外验证使用 k 折交叉验证 (k -fold cross validation), $k=10$ 。

结 果

1. 良、恶性结节患者统计资料。71 例良性结节患者中 CT 征象为分叶、毛刺、胸膜牵拉、血管连接、

钙化、空泡、充气支气管、肺气肿、肺纤维化的分别有 34、26、19、59、17、11、15、13 和 2 例,而 291 例恶性结节患者中存在各征象的病例数分别为 260、187、186、277、40、95、96、97 和 22 例。良性结节患者中不吸烟者 48 例,轻度吸烟 6 例,重度吸烟 17 例;恶性结节患者中不吸烟者 174 例,轻度吸烟 25 例,重度吸烟 92 例。

2. 良、恶性结节差异分析。(1) 采用单因素 logistic 分析示:分叶、毛刺、胸膜牵拉、血管连接、钙化、空泡、肺气肿在良性和恶性肺结节组差异具有统计学意义,而患者的性别及充气支气管、肺纤维化在良性和恶性肺结节组差异无统计学意义,具体结果见表 1。

表 1 良、恶性肺结节单因素 logistic 分析

变量	偏回归系数	标准误	P 值	比值比	95% CI	
					下限	上限
性别	-0.074	0.265	0.781	0.929	0.552	1.562
分叶	2.211	0.304	0.000	9.127	5.028	16.568
毛刺	1.135	0.275	0.000	3.112	1.815	5.335
胸膜牵拉	1.579	0.295	0.000	4.848	2.722	8.636
血管连接	1.392	0.419	0.001	4.024	1.771	9.143
钙化	-0.681	0.326	0.037	0.506	0.267	0.959
空泡	0.972	0.351	0.006	2.644	1.329	5.260
充气支气管	0.609	0.316	0.054	1.838	0.989	3.417
肺气肿	0.802	0.331	0.015	2.231	1.166	4.269
纤维化	1.037	0.751	0.167	2.822	0.648	12.290

(2) 非参数秩和检验结果。恶性肺结节组患者的年龄、SUV_{max}、大小分别为 62(55,67) 岁、3.6(1.5, 6.5)、20.6(16.8, 24.4) mm; 良性肺结节组的年龄、SUV_{max}、大小分别为 55(49, 65) 岁、1.0(0.4, 1.8)、11.7(9.2, 15.5) mm, 秩和检验分析结果显示:良、恶性患者间的年龄及 SUV_{max}、大小差异均具有统计学意义($z = -3.192, -8.123, -8.364$, 均 $P < 0.01$), 而 SI 差异不具有统计学意义($z = -1.279, P > 0.05$)。

(3) 多因素 logistic 回归分析及模型建立。将上述因素进行多因素 logistic 分析, 结果示年龄、SUV_{max}、大小、分叶、钙化、空泡具有统计学意义(表 2), 而性别、SI、毛刺、胸膜牵拉、血管连接、充气支气管、肺气肿及肺纤维化等因素与良恶性肺结节的预测无关。建立回归模型: $P = 1 / (1 + e^{-x})$, P 代表 SPN 为恶性的概率, 数值越接近 1, 恶性可能越大; $x = -5.583 + 0.039 \times \text{年龄} + 0.477 \times \text{SUV}_{\text{max}} + 0.139 \times \text{大小} + 1.537 \times \text{分叶} - 1.532 \times \text{钙化} + 1.113 \times \text{空泡}$ 。

3. 风险预测模型验证。(1) 模型自身验证。为验证模型的检验效能, 按多因素 logistic 回归所得公式求出不同结节恶性的概率, 经 ROC 曲线分析, 该回归

模型的 AUC (95% CI) 为 0.915(0.883~0.947), 灵敏度为 89.7%, 特异性为 78.9%。(2) 模型组外验证。利用 k 折交叉验证进行模型的组外验证, 以检验模型的稳定性, 结果显示: 10 组训练准确性为 0.899 ± 0.011, 预测准确性为 0.873 ± 0.053, 具体见表 3。

表 2 良、恶性结节多因素 logistic 分析示有意义的变量

变量	偏回归系数	标准误	P 值	比值比	95% CI	
					下限	上限
年龄	0.039	0.017	0.019	1.040	1.007	1.075
SUV _{max}	0.477	0.115	0.000	1.612	1.287	2.017
大小	0.139	0.034	0.000	1.149	1.074	1.230
分叶	1.537	0.396	0.000	4.650	2.138	10.115
钙化	-1.532	0.475	0.001	0.216	0.085	0.548
空泡	1.113	0.433	0.010	3.043	1.302	7.111
常量	-5.583	1.138	0.000	-	-	-

注: SUV_{max} 为最大标准摄取值; “-” 表示无数据

表 3 k 折交叉验证结果

组号	预测准确性	训练准确性
1	0.917	0.899
2	0.946	0.892
3	0.889	0.905
4	0.919	0.905
5	0.778	0.905
6	0.861	0.887
7	0.917	0.890
8	0.833	0.920
9	0.833	0.905
10	0.833	0.887
$\bar{x} \pm s$	0.873 ± 0.053	0.899 ± 0.011

讨 论

如何从 SPN 中分辨出恶性肺结节并早期处理是改善肺结节患者预后的关键。利用 PET/CT 对肺结节进行早期诊断可以提高早期肺癌的诊断效能^[6]。本研究基于 logistic 回归分析建立的风险预测模型兼顾了病灶的密度、内部特征及瘤周边界等形态特征以及肺结节的¹⁸F-FDG 代谢特征。

本研究通过多因素 logistic 回归分析结果确定年龄、SUV_{max}、大小、分叶、空泡、钙化为恶性肺结节的危险因素, 并基于此建立 SPN 的风险预测模型 $P = 1 / (1 + e^{-x})$, $x = -5.583 + 0.039 \times \text{年龄} + 0.477 \times \text{SUV}_{\text{max}} + 0.139 \times \text{大小} + 1.537 \times \text{分叶} - 1.532 \times \text{钙化} + 1.113 \times \text{空泡}$ 。模型自身验证以及组外验证结果表明该模型在对 SPN 进行恶性风险预测时具有良好的准确性及稳定性。进一步的病例验证工作也在进行中。

现有关于 SPN 的研究中, 已经建立了多个数学模型, 但其中含¹⁸F-FDG 代谢因素的仅有 Herder 模

型和 BIMC 模型。Herder 模型是在 Mayo 模型基础上进行建立的,其形态特征的纳入完全采用 Mayo 模型,而 Mayo 模型中形态特征所占权重来自于胸部 X 线片或厚层 CT。现代影像检查技术已有提高,薄层 CT 比早先的检查提供了更多的病灶细节,这些细节的改变可能导致模型准确性有所改变。在 BIMC 模型中,包含有肿瘤倍增时间和强化程度等因素,这些因素的纳入无疑可改善模型预测的准确性,但需要的数据越多意味着患者要接受的检查越多,而在我国临床工作中,有很大一部分患者不具备全面检查条件,这使得该模型在用于这部分患者时准确性会下降,而且从卫生经济学的角度来讲,BIMC 模型也不利于就诊成本的控制。

既往的模型将吸烟史及毛刺等因素纳入其中,而本模型未纳入。Nejentsev 等^[7]的研究表明肺鳞状细胞癌发病较肺腺癌发病与吸烟的关联更加密切;我国肺癌中腺癌的比例高,且其占比及发病率逐年上升^[8],本研究入选病例以腺癌患者为主,这可能是本研究良、恶性病例组患者 SI 差异不存在统计学意义的主要原因。毛刺是恶性肿瘤的边缘征象,但有研究表明只有短毛刺才是恶性肿瘤的征象,而长毛刺常常见于良性病灶^[9]。现有模型在纳入毛刺为预测因子时均以“全或无”的方式界定,进行判断时容易造成假阳性。而且在不同密度的 SPN 中,毛刺出现的频率也有所不同,其主要见于实性结节中,而在磨玻璃密度和混杂密度结节中相对少见^[10]。本研究未将磨玻璃及混杂密度结节剔除,这也是毛刺未被纳入本模型的一个原因。

本模型中,钙化作为恶性结节的负相关因素被纳入模型,这在以往报道中不常见。由于恶性病变血供丰富,病变较小时不易发生坏死钙化,Fleischner 学会 2017 年偶发肺结节的处理指南中也指出钙化结节多为良性^[11],因此,笔者认为钙化作为负相关预测因子的纳入是合理的,可以提高模型的检验效能。

本研究利用本院 PET/CT 中心 362 例受检者的资料建立了基于 logistic 回归的 SPN 恶性风险预测模型,该模型同时纳入了影像学特征及代谢特征,在保留 PET 高灵敏度的同时结合恶性结节征象有利于控制假阳性。该模型可以简单、方便地运用于临床,帮助尽早明确诊断,以改善远期预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Patel VK, Naik SK, Naidich DP, et al. A practical algorithmic ap-

proach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities[J]. Chest, 2013, 143(3): 825-839. DOI:10.1378/chest.12-0960.

[2] 刘文涓,王全师,吴湖炳,等.以¹⁸F-FDG PET/CT 和临床信息为基础的孤立性肺结节诊断模型[J].中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(3): 211-215. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.03.003.

Liu WJ, Wang QS, Wu HB, et al. Establishment of a diagnostic model for characterizing solitary pulmonary nodule based on ¹⁸F-FDG PET/CT and clinical data [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(3): 211-215. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.03.003.

[3] Al-Ameri A, Malhotra P, Thygesen H, et al. Risk of malignancy in pulmonary nodules: a validation study of four prediction models [J]. Lung cancer, 2015, 89(1): 27-30. DOI:10.1016/j.lungcan.2015.03.018.

[4] Perandini S, Soardi GA, Larici AR, et al. Multicenter external validation of two malignancy risk prediction models in patients undergoing ¹⁸F-FDG-PET for solitary pulmonary nodule evaluation[J]. Eur Radiol, 2017, 27(5): 2042-2046. DOI:10.1007/s00330-016-4580-3.

[5] Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules[J]. Chest, 2007, 131(2): 383-388. DOI:10.1378/chest.06-1261.

[6] 刘芳蕾,洪群英,石洪成,等. 18 氟-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描在肺癌早期诊断中的应用价值[J].中华医学杂志, 2013, 93(38): 3019-3022. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.38.004.

Liu FL, Hong QY, Shi HC, et al. Value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in early diagnosis of lung cancer[J]. Natl Med J China, 2013, 93(38): 3019-3022. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.38.004.

[7] Nejentsev S, Walker N, Riches D, et al. Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes[J]. Science, 2009, 324(5925): 387-389. DOI:10.1126/science.1167728.

[8] 徐小雄,张鹏,段亮,等.同济大学附属上海肺科医院 20 年间手术治疗肺癌患者疾病谱的变化[J].中华胸心血管外科杂志, 2014, 30(1): 1-6,10. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2014.01.001.

Xu XX, Zhang P, Duan L, et al. The changes of disease spectrum in lung cancer operated patients over a twenty-year period in Shanghai Pulmonary Hospital [J]. Chin J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 30(1): 1-6,10. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2014.01.001.

[9] Henschke CI, Yankelevitz DF, Reeves AP, et al. Image analysis of small pulmonary nodules identified by computed tomography [J]. Mt Sinai J Med, 2011, 78(6): 882-893. DOI:10.1002/msj.20300.

[10] Fan L, Liu SY, Li QC, et al. Pulmonary malignant focal ground-glass opacity nodules and solid nodules of 3 cm or less: comparison of multi-detector CT features [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2011, 55(3): 279-285. DOI:10.1111/j.1754-9485.2011.02265.x.

[11] Macmahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017 [J]. Radiology, 2017, 284(1): 228-243. DOI:10.1148/radiol.2017161659.

(收稿日期:2018-08-26)