

# 胸膜凹陷征量化分析在外周孤立性肺结节 CT 定性诊断中的应用价值

陈武飞 孙奕波 陆芳 毛定彪 王途诺 滑炎卿

**【摘要】 目的** 通过量化分析的方法,探讨胸膜凹陷相关切迹(NNPI)在孤立性肺结节(SPN) CT 定性诊断中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月—2013 年 12 月在复旦大学附属华东医院诊治的 90 例 CT 发现有 NNPI 的 SPN 患者的病例资料,其中男 42 例,女 48 例;年龄 31~76 岁,平均 58 岁。SPN 均经手术或穿刺活检病理证实。应用 GE 4.4 工作站后处理软件测算 SPN 及 NNPI 相关参数;SPN 体积(V)、NNPI 牵拉程度最大的横断面积( $S_{max}$ )以及结节所在  $S_{max}$  的横断面中心与 NNPI 顶点连线的距离(d)。应用 Pearson 相关分析三者之间的相关性,计算结节的牵拉系数  $K = (S_{max} \times d) / V$ 。分别计算出良恶性结节的 K 值,应用两独立样本秩和检验判断其统计学差异。作出 K 值的 ROC 曲线,计算其在判断良恶性结节中的最佳敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率,并与两名有经验的影像科医师采用盲法阅片所得出的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率进行纵向比较。**结果** 通过 Pearson 相关分析证实  $S_{max}$ 、V 及 d 三者具有相关性, $S_{max}$  与 V 具有中等程度正相关性( $r = 0.65, P < 0.05$ ),与 d 存在高度负相关( $r = -0.83, P < 0.05$ )。腺癌的 K 值高于炎性肉芽肿、结核、真菌性肉芽肿、错构瘤等良性 SPN 的 K 值,差异均有统计学意义( $Z = -3.57, -4.09, -3.19, -2.97, P$  值均  $< 0.01$ );而炎性肉芽肿、结核、真菌性肉芽肿、错构瘤之间的 K 值差异均无统计学意义( $P$  值均  $> 0.05$ )。ROC 曲线分析得出 K 值的 cut-off 值为 0.052,曲线下面积为 0.852,通过 K 值法判断结节的良恶性所得出的最佳敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为 78.0%、92.5%、92.8%、77.1%、84.4%,而医师直观阅片所得出的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为 64.0%、82.5%、82.1%、64.7%、72.2%,K 值法得出的各项数据均高于医师形态学判断方法。**结论** K 值法对于 SPN 良恶性的鉴别有临床应用价值,准确性高于医生形态学判断方法。

**【关键词】** 孤立性肺结节; 体层摄影,X 线计算机; 胸膜凹陷; 量化分析

**Quantitative analysis on the CT diagnosis value of peripheral solitary pulmonary nodule with nodule notch due to pleural indentation** Chen Wufei, Sun Yibo, Lu Fang, Mao Dingbiao, Wang Ernuo, Hua Yanqing. Department of Image, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China Corresponding author: Hua Yanqing, Email: cjr.huayanqing@vip.163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate diagnostic value of SPN with NNPI by computed tomography through the method of quantitative analysis. **Methods** CT findings of 90 cases of SPN with NNPI proved pathologically were analyzed retrospectively. There were 42 males and 48 females with an average age of 58 years (31–76). GE 4.4 Workstation was used to measure the volume (V) of SPN, the maximum cross-sectional area ( $S_{max}$ ) of NNPI and the length (d) from the center of the  $S_{max}$  to the vertice of NNPI. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the three values, Drag coefficient (K) of benign and malignant SPN was calculated respectively according to the relevant parameter measured above. Differences between benign and malignant K value were analyzed by Rank-sum test. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the ratios. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were compared with the morphology method. **Results** The maximum cross-sectional area ( $S_{max}$ ) were moderately positive related with volume (V) ( $r = 0.65, P < 0.05$ ), but highly negative correlated with length (d) ( $r = -0.83, P < 0.05$ ). Statistical difference of K value was significant between benign and malignant SPN ( $P < 0.05$ ). However, there was no statistical difference between different types of benign SPN ( $P > 0.05$ ). On the basis of the ROC curves, the cut off value for K value was 0.052, AUC was 0.852, when the ratio was greater than 0.052, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy was 78.0%,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-7041.2015.03.007

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划医学重点项目(13411950100)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华东医院影像科

通信作者:滑炎卿, Email: cjr.huayanqing@vip.163.com

92.5% , 92.8% , 77.1% , 84.4% , respectively, which represented an improvement over values obtained by conventional morphology criteria (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were 64.0% , 82.5% , 82.1% , 64.7% , 72.2% , respectively). **Conclusions** A higher performance level is achieved by quantitative analysis than conventional morphology criteria. Calculation of K value is a simple technique for evaluating diagnosis value of SPN with NNPI.

**【Key words】** Solitary pulmonary nodule; Computed tomography; Nodule notch due to pleural indentation; Calculation method

孤立性肺结节(solitary pulmonary nodule, SPN)是指肺野内直径 $\leq 3$  cm 的类圆形实质病灶,其体积相对较小,形态学特征性表现不明显,故定性诊断相对困难。胸膜凹陷相关切迹(nodule notch due to pleural indentation, NNPI)是 SPN 常见的影像学征象之一,由 Simon 于 1962 年最早提出<sup>[1]</sup>。有学者指出伴有胸膜凹陷征的恶性病例 5 年生存率约为 46.5%,而不伴有胸膜凹陷征的恶性病例 5 年生存率约为 68.9%<sup>[2]</sup>。典型的 NNPI 对周围型肺癌有重要的阳性诊断价值,但对于不典型的 NNPI 尚不能直观判断结节的良恶性。过去学者对于 NNPI 的研究主要集中在形态学的研究上,对于胸膜凹陷的量化分析相对较少。由于良恶性结节形成 NNPI 的病理学机制不尽相同,因此笔者创建一种新型的计算方法,从量化的角度分析结节的性质,希望以此提高良恶性 SPN 的诊断准确率。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2009 年 1 月—2013 年 12 月复旦大学附属华东医院诊治的 90 例 SPN 患者临床资料,其中男 42 例,女 48 例;年龄 31~76 岁,平均 58 岁。病例入组标准:(1)患者摒气良好,图像清晰;(2)SPN 伴有脏层胸膜 NNPI;(3)不伴有慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等影响气道通气的疾病。排除标准:(1)结节直接侵犯胸膜,或同时牵拉脏层胸膜和叶间胸膜;(2)患者胸廓严重不对称;(3)有胸腔积液,或放置胸腔引流管。SPN 均经手术或穿刺活检病理证实,90 例 SPN 共有腺癌 50 例(55.6%),炎性肉芽肿 14 例(15.6%)、结核 12 例(13.3%)、真菌性肉芽肿 8 例(8.8%)、错构瘤 6 例(6.7%)。

### 1.2 扫描方法

使用美国 GE 公司 LightSpeed VCT 或 LightSpeed 750 HDCT 行常规胸部螺旋扫描,患者吸气末摒气良好后摄片。扫描参数:管电压 120 kV,采用自动 mAs 技术,准直器宽度 0.625 mm,扫描架转速 0.4 s,螺距 0.984:1,床速 39.37 mm/s,扫描范围自肺尖扫至膈底,重建间隔 1 mm。

### 1.3 数据测量

应用 GE4.4 工作站后处理软件测量结节体积(V),选取 NNPI 牵拉程度最大的横断面时测量其牵拉面积( $S_{max}$ ),设结节所在  $S_{max}$  的横断面中心与 NNPI 的顶点连线间距为 d 并进行测量。

### 1.4 数学建模

假设结节存在牵拉系数 K,则有  $S_{max} = (K \times V)/d$ ,经换算求得方程: $K = (S_{max} \times d)/V$ 。分别计算各病例的 K 值。

### 1.5 数据分析

绘制 K 值的 ROC 曲线,计算 K 值判断结节良恶性的最佳敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率;由两名经验丰富的影像科医师采用盲法阅片,仅以 NNPI 形态学为要素对结节性质进行判断,并计算其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率;并将两者进行纵向比较。

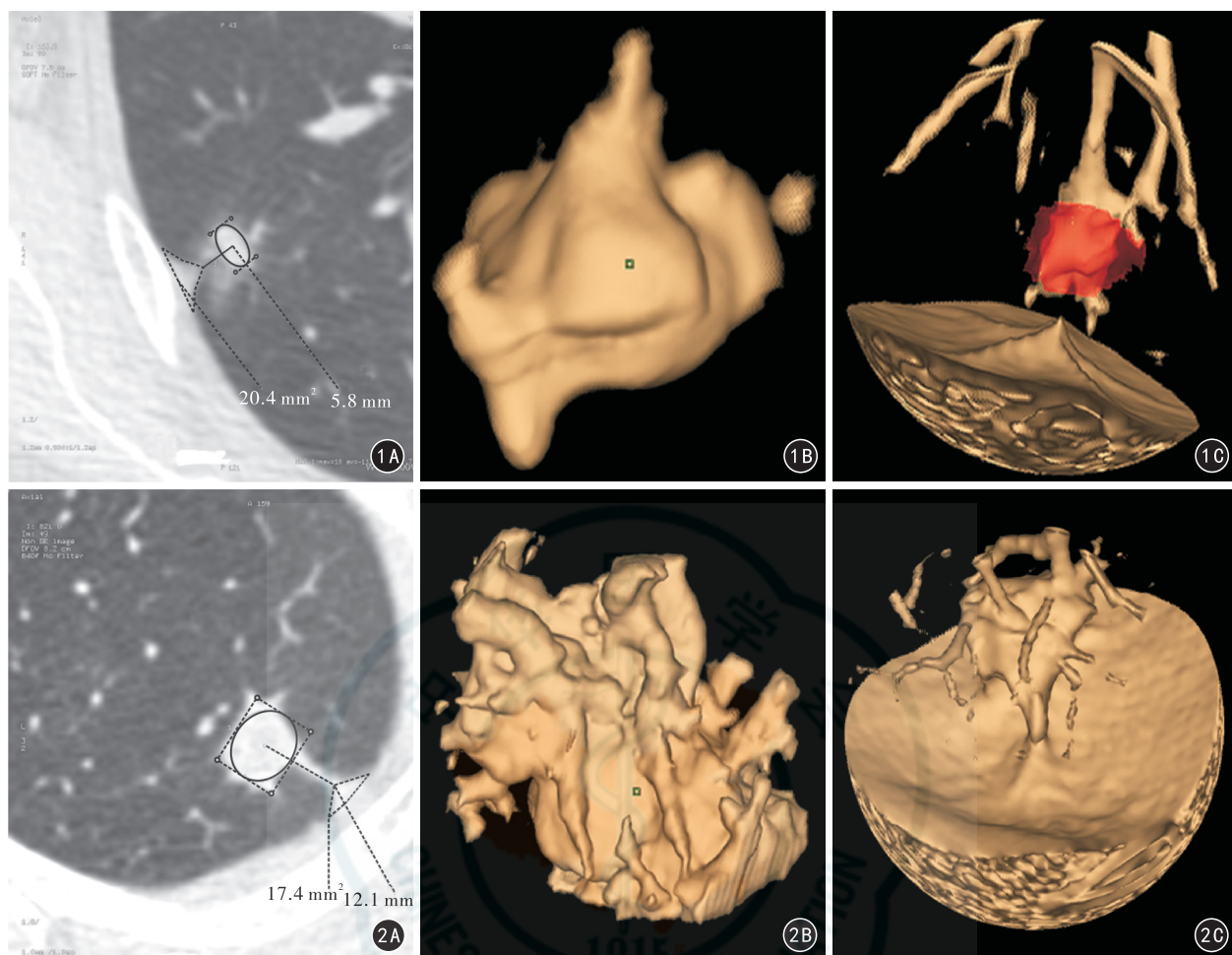
### 1.6 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件对研究数据进行分析。采用 Pearson 相关分析对  $S_{max}$  与 V 及 d 的相关性进行分析。恶性结节以及各类型良性结节间的 K 值不服从正态分布,用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,并采用两独立样本秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

90 例中,SPN 位于右肺上叶 30 例(33.3%),中叶 10 例(11.1%),下叶 16 例(17.8%),左肺上叶 18 例(20.0%),下叶 16 例(17.8%)。V 为 0.70~6.48  $\text{cm}^3$ ,d 为 6.5~23.5 mm,  $S_{max}$  最大值为 26  $\text{mm}^2$ 。Pearson 相关分析显示,  $S_{max}$  与 V 呈正相关( $r = 0.650, P < 0.05$ ),  $S_{max}$  与 d 呈负相关( $r = -0.830, P < 0.05$ )。

各病理类型 SPN 中,腺癌的 K 值中位值为 0.077 (0.053, 0.127),炎性肉芽肿为 0.043 (0.039, 0.048),结核为 0.040 (0.016, 0.049),真菌性肉芽肿为 0.041 (0.030, 0.047),错构瘤为 0.041 (0.024, 0.051)。腺癌的 K 值均高于炎性肉芽肿、结核、真菌性肉芽肿、错构瘤等良性 SPN 的 K 值,差异均有统计学意义( $Z = -3.57, -4.09, -3.19, -2.97, P$  值均  $< 0.01$ );而炎性肉芽肿、结核、真菌性肉芽肿、错构瘤之间的 K 值差异均无统计学意义( $P$  值均  $> 0.05$ )。见图 1、2。

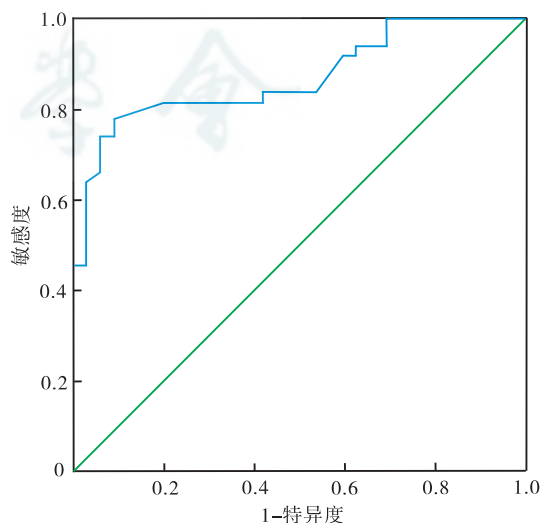


**图 1** 患者女,62 岁,右上肺胸膜下腺癌 CT 扫描及重建图像 **1A** 沿胸膜凹陷相关切迹边界勾勒出的横断面积,及胸膜凹陷相关切迹的顶点到结节横断面中心的连线距离,分别为  $20.4 \text{ mm}^2$  和  $5.8 \text{ mm}$  **1B** 结节体积为  $376 \text{ mm}^3$ ,K 值为  $0.315$  **1C** 病灶局部容积重建模型图 **图 2** 患者男,52 岁,左肺上叶炎性肉芽肿 CT 扫描及重建图像 **2A** 胸膜凹陷相关切迹的横断面积,及胸膜凹陷相关切迹的顶点到结节横断面中心的连线距离,分别为  $17.4 \text{ mm}^2$  和  $12.1 \text{ mm}$  **2B** 结节的体积为  $11349 \text{ mm}^3$ ,K 值为  $0.019$  **2C** 病灶局部容积重建模型图

通过 ROC 曲线求得 K 值的 cut-off 值为  $0.052$ , 曲线下面积为  $0.852$ , 见图 3。通过  $K = 0.052$  所得出的鉴别 SPN 良恶性的最佳敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别  $78.0\%$ 、 $92.5\%$ 、 $92.8\%$ 、 $77.1\%$ 、 $84.4\%$ , 而医生通过直观判断所得出的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为  $64\%$ 、 $82.5\%$ 、 $82.1\%$ 、 $64.7\%$ 、 $72.2\%$ 。K 值法得出各项数据均高于形态学判断方法。

### 3 讨论

胸膜凹陷征作为 SPN 重要的周围征象,已被众多学者进行了细致的研究,病理形成机制也得到了广泛的认同。目前较为公认的形成恶性肿瘤胸膜凹陷征的学说为肺支架学说<sup>[3]</sup>:早期恶性肿瘤细胞一般位于肿瘤内部,其外围附有一层炎性细胞或肉芽肿浸润,当肿瘤细胞破坏其肺外周支架系统(包括肺泡间隔、小叶间隔),炎性细胞向之聚集,形成纤维瘢痕;随着肺支架的塌陷,炎性细胞经以小叶间隔



**图 3** 90 例 SPN 牵拉系数 K 值的 ROC 曲线

为主的肺间质传递到脏层胸膜,引起肺支架收缩移位,形成 NNPI。肿瘤牵拉的动力来源于肿瘤间质中大量纤维母细胞及以 I 型胶原纤维为主的间质纤维

增生形成的瘢痕收缩力<sup>[4]</sup>。肿瘤牵拉的方向主要沿肺周围纤维系统或沿支气管血管束走行的轴纤维系统。良性病灶 NNPI 尽管形态与恶性 NNPI 相似,但其病理过程主要为纤维性增生粘连,不破坏肺支架,多数凹陷程度相对较轻,无明确凹陷中心及边缘沟槽<sup>[5]</sup>。

基于上述病理基础,笔者认为影响胸膜凹陷程度 Smax 的因素主要有肿瘤体积及肿瘤到 NNPI 的距离。肿瘤体积越大,胶原纤维载量越多,相应引起胸膜凹陷的牵拉力就越大,而瘤体界面距胸膜凹陷距离越远,引起的凹陷程度就越小。这一假设也在上述 Pearson 相关分析中得到验证。根据数学相关性原理经换算得到公式  $K = (Smax \times d) / V$ 。本组病例中,良恶性 SPN 的 K 值经验证差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),证明此方程在实际工作中有临床应用价值。

既往基于影像学手段对于 NNPI 性质的判断主要有两点:一是近脏层胸膜面的小三角形影或小喇叭影,底部位于胸壁,尖端指向肿块;二是近旁胸膜有无增厚。本研究结果显示,形态学判断 SPN 的良恶性准确率为 72.2%,低于量化分析法的 84.4%。值得注意的是,本研究结果中,假阳性结节主要集中在结核球组,可能是由于结核球中心为干酪性坏死,周围包绕朗罕巨细胞,容易发生纤维收缩所致。随着影像学技术的进步以及 CT 后处理软件的不断优化,对于病灶本身及毗邻关系的测量日趋精确,这也为我们在日常工作中对于病灶的认识提供了新的思路。Imai 等<sup>[6]</sup>于实验中得出,肿瘤与胸膜粘连的弧长径与肿瘤最大径比值能更准确地判断肿瘤对胸膜的侵犯程度,从而更好地指导临床对胸膜病变程度进行分期。殷文义等<sup>[7]</sup>应用有限元分析方法的量化模型探讨了胸膜凹陷形成的力学原理,在吸气状态下,由于跨肺压的作用,导致肺组织边界变形不均,靠近癌变组织的边界膨胀程度小于周围的膨胀程度,在反复的呼吸作用下,逐渐形成以癌变组织对应的胸膜向内凹陷的现象。最近的研究发现<sup>[8]</sup>,相对于那些没有胸膜凹陷征的非小细胞肺癌而言,有胸膜凹陷征的恶性肿瘤存在多个基因的启动子甲基化现象,证明启动子的甲基化可能是形成胸膜凹陷的潜在危险因素。

本研究也存在不足之处:由于建立数学模型的需要,研究病例入组要求相对严格,对于那些无胸膜凹陷或者与胸膜相贴的 SPN,本研究结论并不适用;由于机器型号的不同,结节分割方法的差异,使得同一结节的测量存在一定误差,这些在本研究中尚未讨论,需要在今后的工作中进一步完善。

综上所述,计算 K 值的量化分析法优于传统的 CT 影像形态学判断方法,可用于肿瘤的良恶性鉴别,但在临床工作当中,仍需考量肿瘤其他影像学征象及相关检查综合进行判断。关于胸膜凹陷征的影像学诊断问题仍在不断探索中,相信随着技术的进步以及对于病灶本身的认识不断加深,量化分析的方法将在日常工作中的得到更广泛的应用。

### 参 考 文 献

- [1] SIMON. Exeresis and extra-pleural pneumothorax in the treatment of pulmonary tuberculosis in children[J]. Rev Tuberc Pneumol (Paris), 1961, 25: 1507-1513.
- [2] Li M, Ito H, Wada H, et al. Pit-fall sign on computed tomography predicts pleural involvement and poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2004, 46(3): 349-355.
- [3] 吴华伟,肖湘生,刘士远,等. 周围型肺癌胸膜凹陷征形成的瘤内基础及相关影响因素[J]. 中华放射学杂志, 2001, 35(10): 731-735.
- [4] Yang X, Soimakalco S. Pleural signs of small peripheral pulmonary masses: pathologic correlation with chest radiographs and diagnostic value[J]. Eur J Radiol, 1997, 25(2): 146-151.
- [5] Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, et al. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiology-pathologic correlateion[J]. Radiology, 1991, 179(2): 469-476.
- [6] Imai K, Minamiya Y, Ishiyama K, et al. Use of CT to evaluate pleural invasion in non-small cell lung cancer; measurement of the ratio of the interface between tumor and neighboring structures to maximum tumor diameter[J]. Radiology, 2013, 267(2): 619-626.
- [7] 殷文义,张志勇,单飞,等. 肺癌引起的胸膜凹陷征的力学原理[J]. 医用生物力学, 2007, 22(2): 202-208.
- [8] Ji M, Zhang Y, Shi B, et al. Association of promoter methylation with histologic type and pleural indentation in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Diagn Pathol, 2011, 6: 48.

(收稿日期:2014-08-14)

(本文编辑:章新生)