doi:10.11659/jjssx.07E022056

·临床研究·

双期^{18}F-FDG PET/CT原发灶影像组学对非小细胞肺癌淋巴结转移的预测价值

李雨奇,罗晓燕,张鹏博,韩婷婷,盖立俊 (内蒙古赤峰市医院核医学科,内蒙古 赤峰 024000)

[摘 要] **目的** 探讨双期^{18}F-FDG PET/CT原发灶影像组学特征对非小细胞肺癌(NSCLC)淋巴结转移的预测价值。**方法** 收集我院经手术病理证实为NSCLC并明确有无淋巴结转移的101例患者的术前双期^{18}F-FDG PET图像,自动勾画并提取原发灶常规及延迟显像影像组学特征各117个。按常规显像模式(a)、延迟显像模式(b)及常规+延迟显像模式(c)分别构建影像组学模型,采用*t*检验与*LASSO*回归筛选最优子集模型,建立支持向量机(*SVM*)模型与受试者工作特征(*ROC*)曲线,*Delong*检验不同模型曲线下面积(*AUC*)差异。**结果** 常规+延迟显像模式(c)影像组学模型对淋巴结转移的预测效能最优,其灵敏度、特异度、*AUC*、训练组预测准确率、测试组预测准确率分别为88.06%、94.12%、0.967、92.86%和80.65%,高于常规显像模式(a)的86.57%、79.41%、0.882、80.00%和70.97%和延迟显像模式(b)的80.60%、88.24%、0.872、85.71%和70.97%(a *vs.* b $Z=0.202$,$P=0.839\ 9$;a *vs.* c $Z=2.385$,$P=0.017\ 1$;b *vs.* c $Z=2.273$,$P=0.023\ 0$)。**结论** 双期^{18}F-FDG PET/CT原发灶影像组学特征模型可用于预测NSCLC淋巴结转移,可指导临床治疗和预后判断。

[关键词] 非小细胞肺癌;淋巴结转移;氟代脱氧葡萄糖;正电子发射断层显像技术;影像组学

[中图分类号] R817.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-07-15

Predictive value of dual phase ^{18}F-FDG PET/CT radiomics of primary lesions for lymph node metastasis in non-small cell lung cancer

LI Yu-qi, LUO Xiao-yan, ZHANG Peng-bo, HAN Ting-ting, GAI Li-jun (Department of Nuclear Medicine, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng Inner Mongolia 024000, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of dual phase ^{18}F-FDG PET/CT radiomics features of primary lesions for lymph node metastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The preoperative dual phase ^{18}F-FDG PET images of 101 patients who were confirmed as NSCLC by surgery and pathology and identified the presence or absence of lymph node metastasis in our hospital were collected, and 117 conventional and delayed imaging radiomics features of primary lesions were automatically delineated and extracted. The radiomics models were constructed according to conventional imaging mode (a), delayed imaging mode (b) and conventional + delayed imaging mode (c).

[基金项目] 内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202202330);赤峰市自然科学基金(SZR21161)

[通信作者] 罗晓燕,E-mail:lxy667799@sina.com

[11] 魏 丹,王艳蓉,黄栎伊,等.不同剂量舒芬太尼联合咪达唑仑对先天性心脏病术后镇痛镇静及血清皮质醇的影响[J].中国心血管病研究,2019,17(5):474-478.doi:10.3969/j.issn.1672-5301.2019.05.020.

[12] 谢娟华,黄宏艳,张亚军,等.盐酸右美托咪定联合肢体远隔缺血预处理在胸腔镜肺切除术中的疗效评价[J].检验医学与临床,2017,14(4):472-475.doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.007.

[13] 宋彦军,杨 玲.肢体远隔缺血预处理对肝脏缺血/再灌注损伤保护作用的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2015,36(4):361-364.doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2015.04.017.

[14] 周 彪,娄 彦,白红丽,等.远隔缺血预处理对老年患者肝癌手术术后早期认知功能的影响[J].中国现代医学杂志,2018,28(25):92-96.doi:10.3969/j.issn.1005-8982.2018.25.020.

[15] Kleinbongard P, Jürgen Peters, Jakob H, et al. Persistent survival benefi tfrom remote ischemic pre-conditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. J Am College Cardiol, 2018, 71(2): 252-254. doi:10.1016/J.JACC.2017.10.083.

[16] Fuhrman DY, Kellum JA. Remote ischemic preconditioning in the PICU[J]. Pediatr Crit Care Med, 2016, 17(8): e371-e379. doi:10.1097/pcc.0000000000000836.

[17] Liu Y, Xue FS, Li RP, et al. Assessing cardiac and kidney protective effects by remote ischemic preconditioning in cardiac surgery patients[J]. J Cardiol, 2016, 67(4): 392-393. doi: 10.1097/MD.0000000000003465.

[18] Zarbock A, Kellum JA, Van Aken H, et al. Long-term effects of remote ischemic preconditioning on kidney function in high-risk cardiac surgery patients[J]. Anesthesiology, 2017, 126(5): 787-798. doi:10.1097/ALN.0000000000001598.

[19] Wagner NM, Lu Y, Gross ER. Remote ischemic preconditioning and cardiac surgery[J]. NEJM, 2016, 374(5): 489-492. doi:10.1056/NEJMc1514509#SA3.

(编辑:杨 颖)

The *t-test* and *LASSO* regression were used to screen the optimal subset model, the *support vector machine* (*SVM*) model and the *receiver operating characteristic* (*ROC*) curve were established, and *Delong* was used to test the difference of *area under the curve* (*AUC*) of different models. **Results** The conventional + delayed imaging mode (c) radiomics model had the best prediction efficiency for lymph node metastasis, with the sensitivity, specificity, *AUC*, prediction accuracy of training group and prediction accuracy of test group of 88.06%, 94.12%, 0.967, 92.86% and 80.65% respectively, which were higher than 86.57%, 79.41%, 0.882, 80.00% and 70.97% of the conventional imaging mode (a) and 80.60%, 88.24%, 0.872, 85.71%, and 70.97% of delayed imaging mode (b) (a *vs.* b $Z=0.202$, $P=0.839\ 9$; a *vs.* c $Z=2.385$, $P=0.017\ 1$; b *vs.* c $Z=2.273$, $P=0.023\ 0$). **Conclusion** Dual phase ^{18}F-FDG PET/CT radiomics features of primary lesions can be used to predict lymph node metastasis in NSCLC, and guide clinical treatment and prognosis judgement.

Keywords: non-small cell lung cancer; lymph node metastasis; fluorodeoxyglucose; positron emission tomography; radiomics

肺癌是发病率和病死率均较高的恶性肿瘤[1],其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占85%。对于初次诊断为NSCLC的患者,淋巴结转移状态的精确评价对其治疗方案的选择起着重要作用[2],这就对影像学提出了更高的要求。由于^{18}F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(^{18}F-FDG PET)/CT在肺部肿瘤良恶性鉴别的优势及相对系统、全身评估的影像特长,临床越来越倾向于选择^{18}F-FDG PET/CT检查来对NSCLC进行诊断与分期[3];然而,^{18}F-FDG PET/CT检查存在假阳性和假阴性[4-5]。恶性肿瘤有更高的代谢率,可比正常组织细胞摄取更多的FDG;有研究通过^{18}F-FDG PET/CT原发肿瘤FDG代谢参数的异质性预测淋巴结转移,结果显示对于隐匿性淋巴结转移的预测具有较高准确率[6]。本研究通过原发灶的常规+延迟双期^{18}F-FDG PET/CT显像影像组学特征多期相、多参数地进一步精准预测NSCLC淋巴结转移,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院2019年12月至2022年1月经手术病理证实为NSCLC并明确有无淋巴结转移的101例患者的术前常规+延迟双期^{18}F-FDG PET/CT图像,其中男61例,女40例;年龄(61±8)岁。纳入标准:①经组织病理学或细胞学确诊为NSCLC;②PET/CT显像前未接受任何肺癌的特异性治疗(包括放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗);③纵隔或肺门淋巴结转移经手术病理证实;④肺部原发病灶最大标准摄取值(SUVmax)>1。排除标准:①临床资料不完整;②有2个及以上肺内原发病灶;③既往有其他恶性肿瘤。

1.2 图像采集

采用Siemens Biograph mCT(64)型PET/CT仪,^{18}F-FDG由住友HX-10回旋加速器生产并通过自动合成模块合成,放化纯度>95%。为了减少偏倚,需要严格规范显像流程并全程质控,本项目按照中华医学会核医学分会制定的规范[7]完成PET/CT机器质量控制,并参照相关操作规范进行PET/CT显像。PET/CT显像:检查前患者空腹血糖水平控制在11.1 mmol/L以下。按5.55 MBq/kg静脉注射^{18}F-FDG,注射后处于安静、光线较暗、温度适宜的环境中静息60 min。显像时患者取仰卧位,双臂上举抱头,嘱患者平静呼吸,扫描范围为颅顶至双侧股骨中段,先进行CT扫描,电流采用CARE Dose4D,参考电流350 mA,电压120 kV,重建层厚3.0 mm,然后行PET扫描,扫描速度1.9 mm/s,FWHW 2 mm,ZOOM 1.0,Filter:Gaussian,重建算法:TrueX+TOF。采集完成后机器自动对PET图像进行衰减校正得到校正PET图像。延迟显像为躯干PET/CT采集结束后45~60 min再次进行的胸部PET/CT显像,扫描参数同上。

1.3 图像处理及特征参数提取

在PACS上将PET图像以DICOM格式导出,由两名高年资影像学医师协商选择原发病灶并应用3D Slicer的PET Tumor Segmentation自动勾画PET原发病灶范围,勾画满意后导入Radiomics提取原发灶影像组学特征,常规+延迟双期^{18}F-FDG PET/CT图像分别得到掩模校正特征、大小和形状特征、一阶特征、灰度共生矩阵特征、灰度相关矩阵特征、灰度行程矩阵特征、灰度区域大小矩阵特征和邻域灰度差矩阵特征共8类117个影像组学特征。

1.4 参数选择及模型构建

采用Python 3.8.8进行数据统计、特征筛选、模型建立及模型验证。每例患者分别获得常规及延迟显像影像组学特征各117个。PET影像组学特征诊断分为三种模式:常规显像模式(a)、延迟显像模式(b)和常规+延迟显像模式(c)。参数选择及模型构建:先经*t*检验,筛选与肺癌淋巴结转移高度相关的特征,然后通过*LASSO*回归降维进行特征筛选,构建诊断模型。建立支持向量机(*support vector machine*, *SVM*)模型与受试者工作特征(*receiver operating characteristic*, *ROC*)曲线评估模型对淋巴结转移的预测效果,计算灵敏度、特

异度、曲线下面积(*area under the curve*,*AUC*)、训练组预测准确率、测试组预测准确率。

1.5 统计学分析

采用 MedCalc 软件进行统计学分析,通过 *Delong* 检验进行 *AUC* 比较,并绘制校准曲线,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 特征筛选

基于三种影像组学模式,通过 *LASSO* 回归模型分别筛选出包含 9、6、15 个特征的最优子集进行 NSCLC 淋巴结转移的预测,具体分布见表 1。

2.2 诊断效能

三种不同影像组学模式预测 NSCLC 淋巴结转移均有良好的效果,诊断效能见表 2。

2.3 诊断效能比较

通过两两 *Delong* 比较,双期显像模式的诊断效能均优于单期显像模式;而单期间的比较差异无显著性。*ROC* 曲线比较见图 1,具体参数见表 3。

表 1 三种影像组学模式筛选特征数(个)

影像组学模式	掩模校正特征	大小和形状特征	一阶特征	灰度共生矩阵特征	灰度相关矩阵特征	灰度行程矩阵特征	灰度区域大小矩阵特征	邻域灰度差矩阵特征
a	1	1	6	0	0	1	0	0
b	0	1	3	0	2	0	0	0
c	2	3	5	0	2	1	2	0

表 2 三种不同影像组学模式的诊断效能

影像组学模式	灵敏度(%)	特异度(%)	*AUC*	训练组预测准确率(%)	测试组预测准确率(%)
a	86.57	79.41	0.882	80.00	70.97
b	80.60	88.24	0.872	85.71	70.97
c	88.06	94.12	0.967	92.86	80.65

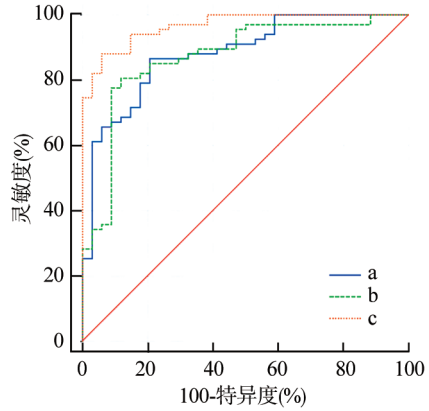


图 1 基于三种影像组学模式预测 NSCLC 效能 *ROC* 比较

表 3 三种影像组学模式 *AUC* 两两 *Delong* 比较

影像组学模式比较	面积差	标准差	95% *CI*	*Z*	*P*
a *vs.* b	0.010 1	0.050 0	−0.879 ~ 0.108	0.202	0.839 9
a *vs.* c	0.084 7	0.035 5	0.015 ~ 0.154	2.385	0.017 1
b *vs.* c	0.094 8	0.041 7	0.013 ~ 0.177	2.273	0.023 0

3 讨论

肺部 PET/CT 影像组学特征的诊断模型已经被用于结节检测、良恶性鉴别、组织学分型、临床分期和基因表达预测等多个方面[8]。国内研究分析指出,单一运用 PET 半定量参数并不能全面反映肿瘤异质性,PET/CT 图像人工阅片主观性较强,不能满足诊断客观性的需求;PET/CT 影像组学是进行数学模式分析,通过复杂多变的数学方法量化体素之间的相互关系,很好地弥补了相应缺陷[9]。本研究应用常规 + 延迟双期^{18}F-FDG PET/CT 影像组学探讨 NSCLC 淋巴结转移的预测模型,以期在提高特征数量方面作一探索。

常规 + 延迟双期^{18}F-FDG PET/CT 为常规显像后加扫局部延迟显像,不需要额外增加^{18}F-FDG 注射剂量就可以获得更多的影像学信息,尤其是可以反映病灶糖代谢的变化,展现病灶的异质性。既往研究提示,^{18}F-FDG PET/CT 双时相显像中滞留系数对筛查超早期鼻咽癌具有增益价值[10]。Yamanaka 等[11]研究提示,双时相 PET/CT FDG 摄取的半定量评估以及 SUVmax的变化率是诊断肺癌淋巴结转移的重要参数,进一步指出有淋巴结转移的肺癌原发灶 SUVmax 各时相均高于无淋巴结转移者。由此可见,肿瘤的异质性在 FDG 代谢动态变化方面仍有明显的体现。本研究基于既往研究提出的常规 + 延迟双期^{18}F-FDG PET/CT 影像组学模型,通过增加动态变化的异质性信息,极大地丰富了影像组学的图像特征,提高了影像组学诊断的准确性,证实了常规 + 延迟双期^{18}F-FDG PET/CT 影像组学模型在预测 NSCLC 淋巴结转移方面优于单独常规^{18}F-FDG PET/CT 及单独延迟^{18}F-FDG PET/CT 影像组学模型。同时,对于影像组学病灶分割中病灶识别及病灶勾画两个核心部分[12],本研究通过 3D Slicer 自动完成病灶勾画并通过高年资影像医师的验证,确保了操作的可重复性及准确性。

Yoo 等[13]通过机器学习纵隔淋巴结的影像组学特征辅助 PET/CT 诊断取得了相对满意的结果,但由于早期转移的淋巴结往往体积较小且 PET/CT 上代谢不高,很难直接从影像上准确显现,所以通过原发灶图

像特征预测淋巴结转移的方法学应运而生。有研究证实,^{18}F-FDG PET/CT 肿瘤原发灶代谢参数对 NSCLC 隐匿性淋巴结转移具有预测价值,并提出原发灶 SUVmax与肝 SUVmean 的比值是 NSCLC 患者隐匿性淋巴结转移的独立危险因素[14]。Zhong 等[15]的研究显示,基于 CT 的原发肿瘤影像组学特征可用于肺腺癌隐匿性纵隔淋巴结转移的定量、无创预测。梁明玉[16]的研究显示肺癌表皮生长因子受体的表达可通过 PET/CT 代谢参数及影像组学等予以预测。Zheng 等[17]通过肺原发肿瘤 PET/CT 的影像组学特征提出了预测淋巴结转移的诊断模型。本研究关注肿瘤代谢方面的异质性,在既往研究关注肿瘤代谢参数的基础上[18],应用原发肿瘤的双期^{18}F-FDG PET/CT 影像组学特征,通过 *t* 检验及 *LASSO* 回归筛选特征建立模型,使预测模型愈趋准确。

综上所述,常规 + 延迟双期^{18}F-FDG PET/CT 影像组学模型可用于预测 NSCLC 淋巴结转移,可为临床提供更精准的诊断信息,为常规 + 延迟双期^{18}F-FDG PET/CT 影像组学模型在其他肿瘤的应用提供参考。但本研究样本量偏少,未对肺门淋巴结转移及纵隔淋巴结转移加以区分,未来需增加样本量进行更精准的预测研究。

[参考文献]

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209 - 249. doi: 10.3322/caac.21660.

[2] Smeltzer MP, Faris NR, Ray MA, et al. Association of pathologic nodal staging quality with survival among patients with non-small cell lung cancer after resection with curative intent[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(1): 80 - 87. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2993.

[3] 张礼平,邓 波,王如文,等. 18 F-FDG PET/CT 对非小细胞肺癌淋巴结转移的诊断价值[J]. 局解手术学杂志, 2016, 25(3): 184 - 187. doi: 10.11659/jjssx.10E015145.

[4] Endoh H, Yamamoto R, Ichikawa A, et al. Clinicopathologic significance of false-positive lymph node status on FDG-PET in lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22(3): 218 - 224. doi: 10.1016/j.cllc.2020.05.002.

[5] Taira N, Atsumi E, Nakachi S, et al. Comparison of GLUT-1, SGLT-1, and SGLT-2 expression in false-negative and true-positive lymph nodes during the (18) F-FDG PET/CT mediastinal nodal staging of non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 123: 30 - 35. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.06.004.

[6] Ouyang ML, Xia HW, Xu MM, et al. Prediction of occult lymph node metastasis using SUV, volumetric parameters and intratumoral heterogeneity of the primary tumor in T1-2N0M0 lung cancer patients staged by PET/CT[J]. Ann Nucl Med, 2019, 33(9): 671 - 680. doi: 10.1007/s12149 - 019 - 01375 - 4.

[7] 中华医学会核医学分会. SPECT(/CT)和 PET/CT 临床质量控制与质量保证的基本要求(2014 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(6): 443 - 448.

[8] Avanzo M, Stancanello J, Pirrone G, et al. Radiomics and deep learning in lung cancer[J]. Strahlenther Onkol, 2020, 196(10): 879 - 887. doi: 10.1007/s00066 - 020 - 01625 - 9.

[9] 陈巧玲. 肺癌 PET-CT 影像组学的研究进展[J]. 放射学实践, 2022, 37(1): 119 - 123. doi: 10.13609/j.cnki.1000 - 0313.2022.01.022.

[10] 江国豪,吴 骥,吴俊豪,等. 18F-FDG PET/CT 双时相显像中滞留系数在筛查超早期鼻咽癌中的增益价值[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(11): 2185 - 2189.

[11] Yamanaka M, Shinya T, Otomi Y, et al. Semiquantitative assessment of fluorodeoxyglucose uptake in primary tumours on dynamic PET/computed tomography for lymph node metastasis evaluation in patients with lung cancer: a prospective study[J]. Nucl Med Commun, 2020, 41(11): 1189 - 1198. doi: 10.1097/MNM.0000000000001271.

[12] Ha S, Choi H, Paeng JC, et al. Radiomics in oncological PET/CT: a methodological overview[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2019, 53(1): 14 - 29. doi: 10.1007/s13139 - 019 - 00571 - 4.

[13] Yoo J, Cheon M, Park YJ, et al. Machine learning-based diagnostic method of pre-therapeutic (18) F-FDG PET/CT for evaluating mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer[J]. Eur Radiol, 2021, 31(6): 4184 - 4194. doi: 10.1007/s00330 - 020 - 07523 - z.

[14] 史云梅,牛 荣,王跃涛,等. 18F-FDG PET/CT 原发灶代谢参数对非小细胞肺癌隐匿性淋巴结转移的预测价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(6): 327 - 333. doi: 10.3760/cma.j.cn321828 - 20200221 - 00061.

[15] Zhong Y, Yuan M, Zhang T, et al. Radiomics approach to prediction of occult mediastinal lymph node metastasis of lung adenocarcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2018, 211(1): 109 - 113. doi: 10.2214/AJR.17.19074.

[16] 梁明玉. 非小细胞肺癌临床和影像特征与表皮生长因子受体的相关性[J]. 实用放射学杂志, 2021, 37(3): 503 - 506. doi: 10.3969/j.issn.1002 - 1671.2021.03.041.

[17] Zheng K, Wang X, Jiang C, et al. Pre-operative prediction of mediastinal node metastasis using radiomics model based on (18) F-FDG PET/CT of the primary tumor in non-small cell lung cancer patients[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 673876. doi: 10.3389/fmed.2021.673876.

[18] Hua J, Li L, Liu L, et al. The diagnostic value of metabolic, morphological and heterogeneous parameters of 18F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node metastasis of non-small cell lung cancer[J]. Nucl Med Commun, 2021, 42(11): 1247 - 1253. doi: 10.1097/MNM.0000000000001456.

(编辑:贺绍梅)