

· 临床研究 ·

# 基于<sup>18</sup>F-FDG PET 影像组学预测非小细胞肺癌病理亚型

周见远 朱小华

华中科技大学同济医学院附属同济医院核医学科, 武汉 430030

通信作者: 朱小华, Email: evazhu@vip.sina.com

**【摘要】目的** 探讨<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG) PET 影像组学特征在非小细胞肺癌(NSCLC)病理分型之间的差异, 提高鉴别病理分型的能力。**方法** 回顾分析 2018 年 1 月至 2019 年 12 月于华中科技大学同济医学院附属同济医院行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的 182 例 NSCLC 患者[男 109 例, 女 73 例; 年龄(59.0±8.3)岁]。所有患者均经病理证实为肺腺癌或肺鳞状细胞癌(简称鳞癌)。使用简单随机抽样法将患者分为训练集( $n=91$ )和验证集( $n=91$ )。使用 Python 平台从 PET 图像中提取 1 132 个影像组学特征。采用最大相关性最小冗余算法和最小绝对收缩和选择算子选择最优特征, 并构建影像组学标签评分, 使用 Mann-Whitney U 检验比较组间评分差异。用多因素 logistic 回归筛选病理亚型影响因素, 基于临床变量和影像组学标签构建复合模型, 并通过受试者工作特征(ROC)曲线评价模型预测能力, 使用 Delong 检验模型曲线下面积(AUC)差异。**结果** 4 个影像组学特征[HHL\_一阶最大值(first order\_maximum)、LHL\_一阶熵(first order\_entropy)、HHH\_灰度相关矩阵-大相关高灰度级强调(GLDM\_LDHGLE)、HHL\_GLDM\_LDHGLE(H/L 代表高或低通函数滤波处理)]被选择用于组学标签的构建。腺癌比鳞癌影像组学标签评分低[训练集: $-1.30(-1.70, -1.04)$  与  $-0.60(-1.11, 0.20)$ ,  $z=-4.61, P<0.001$ ; 验证集: $-1.31(-1.66, -0.96)$  与  $-0.73(-1.02, -0.24)$ ,  $z=-4.76, P<0.001$ ]。影像组学标签评分 AUC[训练集: 0.815(95% CI: 0.723~0.906), 验证集: 0.813(95% CI: 0.726~0.901)]高于临床变量 AUC[吸烟史具有最优预测效能, 训练集: 0.721(95% CI: 0.617~0.810), 验证集: 0.726(95% CI: 0.623~0.814)], 但差异无统计学意义( $z$  值: 1.319、1.324, 均  $P>0.05$ )。综合临床变量(吸烟史)和组学标签构建的复合模型对病理亚型具有良好的辨别能力[训练集 AUC = 0.862(95% CI: 0.785~0.940)、灵敏度 88.00%(22/25)、特异性 72.73%(48/66); 验证集 AUC = 0.854(95% CI: 0.776~0.933)、灵敏度 75.00%(21/28)、特异性 84.13%(53/63)], AUC 高于临床变量( $z$  值: 3.257、3.872, 均  $P<0.01$ )。**结论** 由吸烟史、<sup>18</sup>F-FDG PET 影像组学标签形成的临床模型可为术前个体化预测 NSCLC 亚型提供非侵袭性、可重复的方法。

**【关键词】** 癌, 非小细胞肺; 癌, 鳞状细胞; 腺癌; 正电子发射断层显像术; 脱氧葡萄糖; 预测

**基金项目:** 国家自然科学基金(91959119, 81873903)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200725-00294

## Histological subtypes classification of non-small cell lung cancers using <sup>18</sup>F-FDG PET-based radiomics

Zhou Jianyuan, Zhu Xiaohua

Department of Nuclear Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Zhu Xiaohua, Email: evazhu@vip.sina.com

**[Abstract]** **Objective** To distinguish lung adenocarcinoma (ADC) from squamous cell carcinoma (SCC) using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET-based radiomic features. **Methods** A retrospective analysis was performed in 182 patients (109 males, 73 females, age (59.0±8.3) years) with non-small cell lung cancer (NSCLC) who underwent <sup>18</sup>F-FDG PET/CT scan between January 2018 and December 2019 in Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology. All patients had been diagnosed pathologically with lung ADC or SCC. The patients were divided into a training set ( $n=91$ ) and a validation set ( $n=91$ ) using simple random sampling method. Radiomic features were extracted from the PET images of segmented tumors using the Python package. The minimum redundancy maximum relevance feature selection algorithm and least absolute shrinkage and selection operator were employed to select informative and non-redundant features, and a radiomics signature score (rad-score) was developed. Differences of rad-score between groups were compared by Mann-Whitney U test. Multivariate logistic regression

was applied to select the important factors. A combined model was constructed based on the clinical variable and radiomics signature. The predictive performance of models was analyzed and compared using receiver operating characteristic (ROC) curves and Delong test. **Results** Four radiomic features, namely HHL\_first\_order\_maximum, LHL\_first\_order\_entropy, HHH\_gray level dependence matrix\_large dependence high gray level emphasis (GLDM\_LDHGLE), HHL\_GLDM\_LDHGLE (H/L represent the high/low pass filter) were selected to build the rad-score. The rad-score showed a significant ability to discriminate between different histological subtypes in the two sets (training set:  $-1.30(-1.70, -1.04)$  vs  $-0.60(-1.11, 0.20)$ ,  $z=-4.61$ ,  $P<0.001$ ; validation set:  $-1.31(-1.66, -0.96)$  vs  $-0.73(-1.02, -0.24)$ ,  $z=-4.76$ ,  $P<0.001$ ). The area under the curve (AUC) of the rad-score were equal to 0.815 (95% CI: 0.723–0.906) in the training set, and 0.813 (95% CI: 0.726–0.901) in the validation set, respectively, which were larger than those of the clinical variables (smoking had the best prediction performance, training set: 0.721 (95% CI: 0.617–0.810), validation set: 0.726 (95% CI: 0.623–0.814)), however, the difference was not significant ( $z$  values: 1.319, 1.324, both  $P>0.05$ ). When the clinical variable (smoking) and radiomics signature were combined, the complex model showed a better performance in the classification of histological subtypes, with the AUC increased to 0.862 (95% CI: 0.785–0.940; sensitivity: 88.00% (22/25), specificity: 72.73% (48/66)) in the training set and 0.854 (95% CI: 0.776–0.933; sensitivity: 75.00% (21/28), specificity: 84.13% (53/63)) in the validation set. The AUC values were significantly higher than those of the clinical variable (smoking; training set:  $z=3.257$ ,  $P<0.001$ ; validation set:  $z=3.872$ ,  $P<0.001$ ). **Conclusion** Individualized diagnosis model incorporating with smoking and radiomics signature can help differentiate lung cancer subtypes in a non-invasive, repeatable modality.

**[Key words]** Carcinoma, non-small-cell lung; Carcinoma, squamous cell; Adenocarcinoma; Positron-emission tomography; Deoxyglucose; Forecasting

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (91959119, 81873903)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200725-00294

肺癌的发病率及死亡率在中国均居于首位<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌的 85%, 大多数 NSCLC 患者在初诊时已经是晚期, 其 5 年生存率低于 5%<sup>[2]</sup>。肺腺癌 (adenocarcinoma, ADC) 和鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 是 NSCLC 最常见的 2 种病理亚型, 其组织学特征、治疗疗效和临床结局不尽相同, 被认为是 2 种截然不同的疾病类型<sup>[3-4]</sup>。因此, 在临床治疗前明确 NSCLC 的组织病理学特征很重要。CT 引导下细针穿刺是无手术指征者病理诊断的标准方式之一, 但其具有侵入性、不可重复性, 有潜在并发症, 且病灶位置深或邻近血管时操作困难。

美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐 PET/CT 作为评估 I ~ IV 期肺癌的重要手段<sup>[5]</sup>。研究表明 SCC 比 ADC 具有更高的标准摄取值 (standardized uptake value, SUV)<sup>[6]</sup>。然而, SUV 并不能准确反映肿瘤内部丰富的空间代谢信息。影像组学可以从医学图像中高通量提取信息量化肿瘤特征, 对肿瘤等疾病的鉴别诊断、治疗反应与预后评估等有重要价值<sup>[7-8]</sup>。已有一个基于 CT 的影像组学研究探讨了肺癌病理分型的可行性<sup>[9-12]</sup>, 但是运用 PET 组学进行病理分型的报道有限。本研究旨在探讨<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET 影像组学特征在不同 NSCLC 病理分型之间的差异, 提高临床鉴别 NSCLC 病理分型的能力, 以期为临床 NSCLC 治疗

决策提供帮助。

## 资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 12 月于本院行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的 NSCLC 患者。所有患者均经过手术或活组织病理检查证实。纳入标准:(1) 病理证实为 ADC 或 SCC;(2) <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查与手术或活组织检查时间间隔小于 30 d。排除标准:(1) <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查前已行抗肿瘤治疗;(2) 具有其他系统肿瘤。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

共纳入 NSCLC 患者 182 例, 其中男 109 例, 女 73 例; 年龄 (59.0±8.3) 岁; 病理亚型: SCC 53 例, ADC 129 例; 吸烟史 83 例, 无吸烟史 99 例。按照 1:1 比例将纳入人群依据简单随机抽样原则分为训练集 ( $n=91$ ) 和验证集 ( $n=91$ )。

2. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像。患者空腹 6 h 以上, 血糖≤11.1 mmol/L。按体质量给予患者静脉注射<sup>18</sup>F-FDG (由日本住友回旋加速器及 FDG 合成模块制备, 放化纯>95%) 3.7 MBq/kg, 注射药物无外渗。患者静息 (60±5) min 后行全身 PET/CT (美国 GE Discovery Elite 690 型) 显像, 扫描范围自颅底至股骨中段, 扫描 5~7 个床位, 2~3 min/床位。CT 扫描参数: 管电压 120 kV, 管电流 120 mA, 层厚 3.75 mm。对 PET 图像行衰减校正及有序子集最大期望值迭代法 (ordered subsets expectation maximization, OSEM) 重建。

3. 影像组学特征提取。利用三维 slicer 软件 (<http://www.slicer.org>) 对<sup>18</sup>F-FDG PET 图像实现半自动分割。使用内置 segmentation wizard 模块分别在横断位、矢状位及冠状位图像上对病灶进行容积分割, 勾画原发病灶三维感兴趣区。为了检验感兴趣区勾画和特征提取的可靠性, 根据盲法原则随机选择 50 个病例, 由 2 名研究者进行感兴趣区的勾画和特征提取, 其中 1 名研究者进行 2 次勾画(时间间隔大于 2 周)。随后, 分析组内相关系数 (intra-class correlation coefficient, ICC), 获得观察者间和观察者内一致性, 评估其可靠性。

利用 Python (<http://www.radiomics.io>) 软件提取影像组学特征, 提取特征包括以下几类: 一阶特征 (first order statistics)、形状特征 (shape)、灰度共生矩阵 (gray level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度游程长度矩阵 (gray level run length matrix, GLRLM)、灰度区域大小矩阵 (gray level size zone matrix, GLSZM)、灰度相关矩阵 (gray level dependence matrix, CLDM)。

利用 wavelet 和 LoG (Laplacian of Gaussian) 滤波器对原始图像进行处理, 进一步从 PET 原始图像和滤波图像中分别提取影像组学特征。其中, 形状特征仅能从原始图像中提取, 其他类型特征则可同时从原始图像和衍生图像中提取。最终获得 1 132 个 PET 影像组学特征。

4. 影像组学特征选择和组学标签构建。由于存在高维数据和多重共线性的情况, 先后通过最大相关性最小冗余算法 (maximum relevance minimum redundancy, mRMR) 和最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 来对影像组学特征进行数据降维, 减少冗余特征, 进而拟合模型。首先, 利用 mRMR 算法对训练数据集中每个特征与病理分型的相关性、与其他组学特征的冗余性进行综合排序。选取排序前 50 个最重要的影像组学特征作为进一步 LASSO 算法分析的候选组学特征。在 LASSO 算法中, 使用 10 折交叉验证选择调节参数  $\lambda$ , 随着  $\log(\lambda)$  从 -10 变为 0, 进入模型的变量数减少, 变量系数的绝对值向零下降, 使较少的变量被算法选择。基于训练集 LASSO 回归的结果, 构建影像组学标签。随后, 利用逐步后退法多因素 logistic 回归算法, 综合影像组学标签和临床变量进一步构建复合模型 (Model)。

使用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分别评估训练集和验证集影像组

学标签辨别不同病理类型的能力, 使用 bootstrap 法重复 1 000 次。计算复合模型、影像组学标签、临床变量的曲线下面积 (area under curve, AUC) 及灵敏度、特异性。考虑到基于临床变量和影像组学标签的复合模型具有更好的预测效能, 本研究构建了列线图以直观反映个体化预测模型, 并使用校正曲线和 Hosmer-Lemeshow 检验模型拟合优度 (bootstrap 法重复 1 000 次)。另外, 为进一步比较不同模型的临床实用性, 使用决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 评估不同变量的净获益率。

5. 统计学处理。所有数据统计分析通过 R 语言 (<http://www.r-project.org>) 实现。使用“mRMRe”包进行 mRMR 分析; 用“glmnet”包进行 LASSO 回归分析; 用“rmda”包勾画决策曲线; 用“rms”包实现构建列线图及绘制校正曲线; 用“pROC”包进行 ROC 曲线分析。符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布的定量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示。

用组内 ICC 评价观察者间和观察者内一致性; 组间影像学特征的灰度统计值差异及影像组学标签评分差异使用 Mann-Whitney U 检验比较; 以多因素 logistics 回归分析各变量对肺癌病理亚型的影响; 通过 ROC 曲线分析计算模型诊断 NSCLC 病理亚型的 AUC、灵敏度、特异性, 以 Delong 检验比较不同模型之间 AUC; 对模型拟合度进行 Hosmer-Lemeshow 检验。 $P < 0.05$  被认为差异具有统计学意义。

## 结 果

1. 影像组学特征选择。对感兴趣区勾画和特征提取进行可靠性评价, 结果显示观察者间和观察者内一致性评估的 ICC 值分别为 0.967~0.999 和 0.972~0.999, 表明其具有较强的可靠性和重现性。根据 mRMR 算法结果, 排序前 50 个影像组学特征包括 13 个 LoG 衍生图像特征以及 37 个 wavelet 衍生图像特征, 将这些特征作为 LASSO 回归分析的候选特征。在 LASSO 回归分析中, 当  $\lambda$  等于 0.070 6,  $\log(\lambda)$  为 -2.650 693 时, LASSO 回归模型表现出最佳的预测性能。在此点确定最优影像组学特征, 并选择具有非零系数的 4 个影像组学特征: HHL\_一阶最大值 (first order\_maximum)、LHL\_一阶熵 (first order\_entropy)、HHH\_灰度相关矩阵-大相关高灰度级强调 (gray level dependence matrix\_large dependence high gray level emphasis, GLDM\_LDGLE)、HHL\_GLDM\_LDGLE (均为 wavelet 衍生图像特征, H/L 代表高或低通函数滤波处理)。上述特征的灰度统计值在

不同病理亚型患者之间差异有统计学意义(均  $P < 0.001$ ; 表 1)。

2. 影像组学标签构建与模型评价。基于选择的 4 个影像组学特征, 构建了影像组学标签来预测 NSCLC 病理亚型, 构建模型公式如下:

$$\text{Rad\_score} = -3.681\ 739 + \text{HHL\_first order\_maximum} \times 1.118\ 04 \times 10^{-4} + \text{LHL\_first order\_entropy} \times 0.279\ 959\ 7 + \text{HHH\_GLDM\_LDHGLE} \times 1.526\ 490 \times 10^{-5} + \text{HHL\_GLDM\_LDHGLE} \times 2.688\ 306 \times 10^{-5} \quad (1)$$

依据上述公式, 计算数据集中每例患者的影像组学标签评分。总体而言, ADC 比 SCC 具有较低的影像组学标签评分[训练集: -1.30(-1.70, -1.04) 与 -0.60(-1.11, 0.20),  $z = -4.61$ ,  $P < 0.001$ ; 验证集: -1.31(-1.66, -0.96) 与 -0.73(-1.02, -0.24),  $z = -4.76$ ,  $P < 0.001$ ]。在训练和验证数据集中, 影像组学标签评分 AUC 分别为 0.815(95% CI: 0.723~0.906) 和 0.813(95% CI: 0.726~0.901), 均显示出良好的判别性能(表 2); 与此相比, 训练集和验证集中临床变量 AUC 均较低, 但差异无统计学意义[吸烟史预测效能最优(数据见表 2);  $z$  值: 1.319、1.324, 均  $P > 0.05$ ]。

多因素 logistic 回归分析发现 Rad\_score 和吸烟史是肺癌病理类型的独立影响因素, 基于吸烟史与影像组学标签构建复合模型:

$$\text{模型} = -0.427\ 062 + 1.792\ 757 \times \text{吸烟史} + 1.668\ 572 \times \text{Rad\_score} \quad (2)$$

表 1 不同病理亚型非小细胞肺癌患者间基于 LASSO 回归选择的 PET 影像组学特征灰度统计值的差异 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	影像组学特征灰度统计值			
		HHL_first order_maximum	LHL_first order_entropy	HHH_GLDM_LDHGLE	HHL_GLDM_LDHGLE
ADC <sup>a</sup>	66	1 150.80(604.18, 1 742.82)	6.89(6.14, 7.49)	5 683.41(2 990.06, 9 566.01)	5 849.50(3 062.90, 11 131.40)
SCC <sup>a</sup>	25	2 380.37(1 578.39, 3 640.07)	7.88(7.24, 8.19)	9 642.69(6 482.54, 15 022.97)	18 222.63(8 203.79, 34 634.10)
ADC <sup>b</sup>	63	1 231.41(770.52, 2 198.35)	6.96(6.19, 7.57)	5 958.61(3 169.00, 8 773.92)	6 249.69(3 170.88, 11 314.21)
SCC <sup>b</sup>	28	2 264.77(1 640.90, 3 138.09)	7.73(7.40, 8.08)	10 233.31(7 757.97, 13 319.35)	13 689.02(8 336.91, 26 593.05)
$z$ 值 <sup>a</sup>		-4.33	-4.17	-3.34	-4.33
$P$ 值 <sup>a</sup>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
$z$ 值 <sup>b</sup>		-4.18	-4.29	-4.40	-4.19
$P$ 值 <sup>b</sup>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: ADC 为腺癌, GLDM 为灰度相关矩阵, HHH 表示图像用  $x$  方向的高通函数滤波、 $y$  方向的高通函数滤波、 $z$  方向的高通函数滤波, HHL 表示图像用  $x$  方向的高通函数滤波、 $y$  方向的高通函数滤波、 $z$  方向的低通函数滤波, LASSO 为最小绝对收缩和选择算子, LDHGLE 为大相关高灰度强调, LHL 表示图像用  $x$  方向的低通函数滤波、 $y$  方向的高通函数滤波、 $z$  方向的低通函数滤波, SCC 为鳞状细胞癌;<sup>a</sup> 表示训练集, <sup>b</sup> 表示验证集

表 2 受试者工作特征(ROC)曲线分析示不同变量或模型辨别非小细胞肺癌病理亚型的能力

变量或模型	训练集			验证集		
	灵敏度	特异性	AUC(95% CI)	灵敏度	特异性	AUC(95% CI)
影像组学标签	80.00%(20/25)	69.70%(46/66)	0.815(0.723~0.906)	92.86%(26/28)	65.08%(41/63)	0.813(0.726~0.901)
吸烟史	76.00%(19/25)	68.18%(45/66)	0.721(0.617~0.810)	78.57%(22/28)	66.67%(42/63)	0.726(0.623~0.814)
复合模型	88.00%(22/25)	72.73%(48/66)	0.862(0.785~0.940)	75.00%(21/28)	84.13%(53/63)	0.854(0.776~0.933)

注: 训练集和验证集均为 91 例非小细胞肺癌患者, 训练集 ADC 和 SCC 分别为 66 和 25 例, 验证集的相应数据为 63 和 28 例; 灵敏度、特异性括号中为例数比; AUC 为 ROC 曲线下面积

该复合模型对于病理亚型具有较好的辨别能力[训练集: AUC = 0.862(95% CI: 0.785~0.940); 验证集: AUC = 0.854(95% CI: 0.776~0.933)], AUC 均高于临床变量(吸烟史;  $z$  值: 3.257、3.872, 均  $P < 0.01$ ); 灵敏度及特异性见表 2。

训练集和验证集组学列线图的校正曲线在预测值和观察值之间均具有高度的一致性(图 1)。训练集和验证集 Hosmer-Lemeshow 检验显示模型具有良好的拟合优度( $\chi^2 = 2.881$ ,  $P = 0.942$ ;  $\chi^2 = 4.026$ ,  $P = 0.855$ )。DCA 曲线分析显示训练集和验证集复合模型的净获益率均大于临床变量(图 2)。

## 讨 论

NSCLC 包括多种病理亚型, 其中 ADC 和 SCC 占主要部分。SCC 的发病与吸烟密切相关, 多为中央型, 易累及大血管、侵犯纵隔重要结构, 更易出现致命性肺出血, 危及生命。鉴于此, 有学者倾向于将 SCC 作为一个独立亚型进行研究<sup>[3]</sup>。SCC 因其独特的疾病特征使得临床治疗存在困难。因此, 治疗前组织病理学诊断必不可少。

本研究中, 通过 LASSO 回归选择的 4 个影像组学特征在 ADC 和 SCC 患者之间的差异存在统计学意义(均  $P < 0.001$ )。其中, SCC 组 HHL\_first\_order\_maximum(代表感兴趣区内的最大灰度级强度)高于

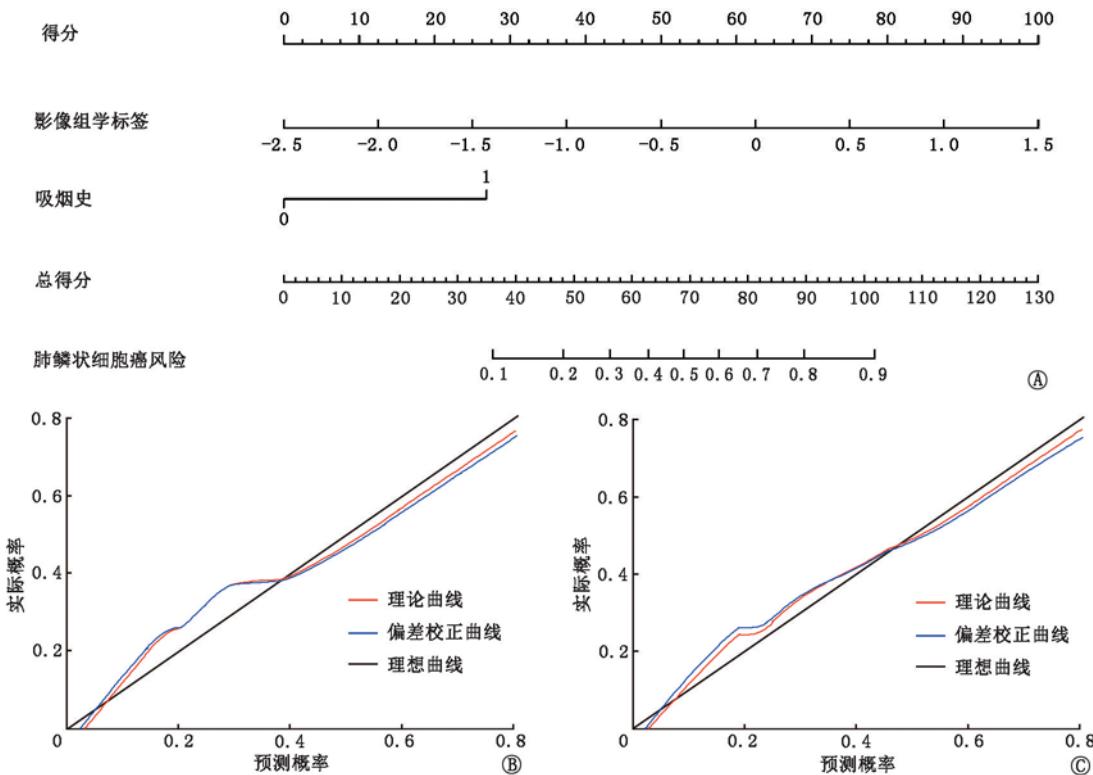


图 1 PET 影像组学列线图及影像组学列线图预测非小细胞肺癌(NSCLC)病理分型的校正曲线。A. 通过训练集( $n=91$ )构建的影像组学列线图，经统计分析得出列线图由影像组学标签、吸烟史组成，可以预测肺癌病理亚型；B. 训练集校正曲线；C. 验证集( $n=91$ )校正曲线

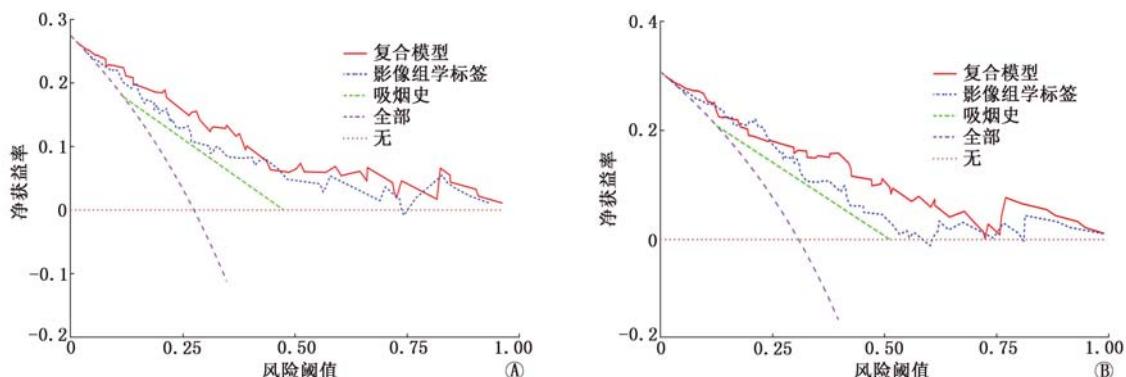


图 2 不同变量的决策曲线分析。“全部”代表所有患者(182例)均为肺鳞状细胞癌的假设；“无”表示假设患者都为肺腺癌。训练集(A;91例)和验证集(B;91例)中复合模型在不同阈值概率的净获益率均大于临床变量；当阈值概率大于0.2时，影像组学标签的净获益率大于临床变量

ADC 组( $z=-4.33$ ,  $P<0.001$ ), 表明 SCC 比 ADC 具有更高的 FDG 摄取能力。研究表明, SCC 的葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, Glut1) 在 mRNA 和蛋白质水平均明显增高; 相比于 ADC, SCC 更加依赖于 Glut1 介导的葡萄糖代谢<sup>[13]</sup>。Choi 等<sup>[14]</sup>也证实 SCC 比 ADC 具有更高的 Glut1 表达强度和比例, 从而具有更强的 FDG 摄取能力。此外, 本研究结果显示 SCC LHL\_first order\_entropy、GLDM\_LDHGLE 均高于 ADC。Entropy 代表图像中的不确定性或随机性; GLDM\_LDHGLE 表示图像中较高灰度相关像素

的联合分布。二者均可描述 PET 图像的异质性, entropy、GLDM\_LDHGLE 较高表明 SCC 在 PET 图像上比 ADC 具有更高的异质性代谢特征。这与既往以 CT 为基础的组学研究结果有所不同: ADC 组织结构较为松散, 常表现为腺体样分化或乳头状生长模式, 而 SCC 的结构则更为紧凑; 因此, CT 图像上 ADC 比 SCC 具有更高的组织结构异质性特征<sup>[9-10]</sup>。这显示了 SCC 和 ADC 在组织学形态和代谢信息之间可能存在异质性特征的“分离”现象, 即 SCC 在具有较为同质的形态学特征的同时, 表现出明显的肿

瘤内代谢异质性特征。如前所述,SCC 组织结构紧密,肿瘤细胞间隙缩小,常紧密包裹在数个基质结构之中,即形成“瘤巢”。因此笔者分析,多个肿瘤核心表现出的显著高代谢和基质部分的相对低代谢可能是能被 PET 影像组学探测到异质性的原因之一。再者,SCC 往往生长更为迅速、倍增时间更短、肿瘤体积更大<sup>[15]</sup>,引起肿瘤组织氧供应和消耗的失衡。低氧区由于氧供应的逐渐限制而增加,使得肿瘤中心出现细胞缺氧坏死情况<sup>[16]</sup>。而 PET 能够敏锐探测存活和死亡细胞<sup>[17]</sup>,在图像上显示出巨大的代谢差异。尤其是大量 SCC 可能出现空洞,大约 80% 的肺癌空洞发生在 SCC 肿瘤<sup>[18]</sup>,这也明显影响 SCC 的异质性代谢特征。

吸烟是多数肺癌发生的主要因素,与 ADC 相比,SCC 更有可能由长期活跃的吸烟史引起<sup>[19]</sup>。ADC 患者的吸烟史强度低于 SCC 患者<sup>[20]</sup>。本研究也发现吸烟史对于区分 SCC 和 ADC 有一定作用(AUC:0.721、0.726)。另外,本研究结果示影像组学标签和复合模型的预测病理亚型能力远高于吸烟史。SCC 和 ADC 的代谢异质性差异仅仅通过肉眼很难识别,而本研究所提取影像组学特征和标签评分能够有效捕捉这些表型差异并进行量化。已有的基于 CT 影像组学区分肺癌病理亚型的研究诊断效能差异较大<sup>[9-12,21-22]</sup>。其中多个诊断模型效能优于本研究结果<sup>[11,22]</sup>,这一方面可能源于 CT 比 PET 较高的组织分辨率,由更多体素值组成,包含更多的形态学信息;另一方面,增强 CT 包含多期信息,对于模型诊断准确性具有较大助益。E 等<sup>[9]</sup> 和 Wu 等<sup>[23]</sup> 使用平扫 CT 影像组学区分肺癌病理亚型,但其区分 ADC 与 SCC 的能力均欠佳(AUC:0.655、0.720),E 等<sup>[10]</sup> 随后利用三期(平扫、动脉期、静脉期)CT 影像组学预测病理亚型,其平扫诊断结果仍低于本研究效能,而动脉期和静脉期则优于本研究结果。此现象可能与本研究为单时相 PET 显像,而增强 CT 多时相扫描包含更加丰富影像信息有关。CT 图像异质性可以反映局部图像亮度变化所致粗糙度和规律性,通过注射对比剂可以增加肿瘤图像亮度,从而突出空间变化。基于 PET 影像预测病理分型的研究十分有限,Hyun 等<sup>[24]</sup> 使用多种机器学习方法,发现 logistic 回归模型区分病理亚型的能力最佳,然而其提取特征数量有限( $n=40$ ),且多种机器学习算法构建模型的诊断准确性具有较大差异。本研究中改进影像组学特征提取方法,实现了高通量的特征提取,验证传统影像组学方法进行病理分

型的可行性。此外,本研究中训练集和验证集均有良好的病理亚型辨别能力,且影像组学标签在 2 个数据集中的 AUC 相似,初步表明构建的影像组学标签和模型在单中心数据集内具有较好的模型泛化能力。再者,DCA 清晰显示出复合模型对于临床变量具有明显的辨别诊断优势,前者在所有阈值概率下的净获益率均大于临床变量,可能为临床早期辨别 NSCLC 病理亚型提供帮助。

本研究为单中心研究,样本量有限。影像组学研究方法仍有待提高,今后可使用深度学习、卷积神经网络、随机森林、支持向量机等诸多算法优化诊断模型。另外,复合模型纳入临床变量有限,难以全面分析病理类型的潜在影响因素,可能会降低模型诊断准确性。

总之,本研究表明不同肺癌病理亚型存在显著不同的代谢异质性特征差异,由吸烟史、影像组学标签形成的临床模型可能为术前个体化预测 NSCLC 亚型提供一个非侵袭性、可重复的方法,有助于临床治疗与预后评估。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 893: 1-19. DOI: 10.1007/978-3-319-24223-1\_1.
- [3] Oliver TG, Patel J, Akerley W. Squamous non-small cell lung cancer as a distinct clinical entity[J]. Am J Clin Oncol, 2015, 38(2): 220-226. DOI: 10.1097/COC.0b013e3182a0e850.
- [4] Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, et al. Improving survival for stage IV non-small cell lung cancer: a surveillance, epidemiology, and end results survey from 1990 to 2005[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(12): 1524-1529. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181ba3634.
- [5] Kandathil A, Kay FU, Butt YM, et al. Role of FDG PET/CT in the eighth edition of TNM staging of non-small cell lung cancer[J]. Radiographics, 2018, 38(7): 2134-2149. DOI: 10.1148/radiol.2018180060.
- [6] Aquino SL, Halpern EF, Kuester LB, et al. FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type[J]. Int J Mol Med, 2007, 19(3): 495-499.
- [7] 谢飞,朱朝晖. PET 代谢影像组学的研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(3): 183-186. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190708-00125.
- Xie F, Zhu ZH. Research progress of PET metabolic radiomics[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(3): 183-186. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190708-00125.
- [8] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.

- [9] E L, Lu L, Li L, et al. Radiomics for classification of lung cancer histological subtypes based on nonenhanced computed tomography [J]. Acad Radiol, 2019, 26(9): 1245-1252. DOI:10.1016/j.acra.2018.10.013.
- [10] E L, Lu L, Li L, et al. Radiomics for classifying histological subtypes of lung cancer based on multiphasic contrast-enhanced computed tomography [J]. J Comput Assist Tomogr, 2019, 43(2): 300-306. DOI:10.1097/RCT.0000000000000836.
- [11] Zhu X, Dong D, Chen Z, et al. Radiomic signature as a diagnostic factor for histologic subtype classification of non-small cell lung cancer [J]. Eur Radiol, 2018, 28(7): 2772-2778. DOI:10.1007/s00330-017-5221-1.
- [12] Guo Y, Song Q, Jiang M, et al. Histological subtypes classification of lung cancers on CT images using 3D deep learning and radiomics [J]. Acad Radiol, In press 2020. DOI:10.1016/j.acra.2020.06.010.
- [13] Goodwin J, Neugent ML, Lee SY, et al. The distinct metabolic phenotype of lung squamous cell carcinoma defines selective vulnerability to glycolytic inhibition [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15503. DOI:10.1038/ncomms15503.
- [14] Choi WH, IeR Y, O JH, et al. Is the Glut expression related to FDG uptake in PET/CT of non-small cell lung cancer patients? [J]. Technol Health Care, 2015, 23 Suppl 2: S311-318. DOI:10.3233/THC-150967.
- [15] Wilson DO, Ryan A, Fuhrman C, et al. Doubling times and CT screen-detected lung cancers in the Pittsburgh Lung Screening Study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(1): 85-89. DOI:10.1164/rccm.201107-1223OC.
- [16] Steinbach JP, Wolburg H, Klumpp A, et al. Hypoxia-induced cell death in human malignant glioma cells: energy deprivation promotes decoupling of mitochondrial cytochrome *c* release from caspase processing and necrotic cell death [J]. Cell Death Differ, 2003, 10(7): 823-832. DOI:10.1038/sj.cdd.4401252.
- [17] Soussan M, Cyrtà J, Pouliquen C, et al. Fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT volume-based indices in locally advanced non-small cell lung cancer: prediction of residual viable tumor after induction chemotherapy [J]. Radiology, 2014, 272(3): 875-884. DOI:10.1148/radiol.14132191.
- [18] Gill RR, Matsusaka S, Hatabu H. Cavities in the lung in oncology patients: imaging overview and differential diagnoses [J]. Appl Radiol, 2010, 39(6): 10-21.
- [19] Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies [J]. Int J Cancer, 2012, 131(5): 1210-1219. DOI:10.1002/ijc.27339.
- [20] Radzikowska E, Glaž P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases [J]. Ann Oncol, 2002, 13(7): 1087-1093. DOI:10.1093/annonc/mdf187.
- [21] Haga A, Takahashi W, Aoki S, et al. Classification of early stage non-small cell lung cancers on computed tomographic images into histological types using radiomic features: interobserver delineation variability analysis [J]. Radiol Phys Technol, 2018, 11(1): 27-35. DOI:10.1007/s12194-017-0433-2.
- [22] Saad M, Choi TS. Computer-assisted subtyping and prognosis for non-small cell lung cancer patients with unresectable tumor [J]. Comput Med Imaging Graph, 2018, 67: 1-8. DOI:10.1016/j.compmedimag.2018.04.003.
- [23] Wu W, Parmar C, Grossmann P, et al. Exploratory study to identify radiomics classifiers for lung cancer histology [J]. Front Oncol, 2016, 6: 71. DOI:10.3389/fonc.2016.00071.
- [24] Hyun SH, Ahn MS, Koh YW, et al. A machine-learning approach using PET-based radiomics to predict the histological subtypes of lung cancer [J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(12): 956-960. DOI:10.1097/RNU.0000000000002810.

(收稿日期:2020-07-25)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象的试验时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制定的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(注明批准文件号)及受试对象的知情同意书。

本刊编辑部