

· 短篇论著 ·

¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数联合临床特征预测早期肺腺癌脉管浸润的价值

张驹¹ 姜岩涛² 李晓旭¹ 李奔¹ 高宅崧¹ 王振光¹ 杨光杰¹¹青岛大学附属医院 PET 中心, 青岛 266000; ²天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤内科、国家恶性肿瘤临床医学研究中心、天津市肿瘤防治重点实验室、天津市恶性肿瘤临床医学研究中心、天津市肺癌诊治中心, 天津 300060

通信作者: 杨光杰, Email: ygj_2815@qdu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20231128-00122

Value of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters combined with clinical features to predict vascular infiltration in lung adenocarcinoma

Zhang Ju¹, Jiang Yantao², Li Xiaoxu¹, Li Ben¹, Gao Zhaisong¹, Wang Zhengguang¹, Yang Guangjie¹¹PET Center, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China; ²Department of Pulmonary Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital; National Clinical Medical Research Center of Malignant Tumor; Key Laboratory of Cancer Prevention and Control of Tianjin; Tianjin Clinical Medical Research Center of Malignant Tumor; Tianjin Lung Cancer Diagnosis and Treatment Center, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Yang Guangjie, Email: ygj_2815@qdu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20231128-00122

肺癌的发病率与死亡率在我国均位居首位,而肺腺癌是占比最高的组织学亚型^[1]。虽然手术切除是肺癌的主要治疗手段,但即使是 I/II 期患者术后肿瘤复发率也高达 30%,所以识别预后生物标志物对于复发高风险患者行个体化精准治疗至关重要,而脉管浸润(lymphovascular invasion, LVI)是肺腺癌患者的重要不良预后因素^[2]。

LVI 是指癌细胞簇在癌周淋巴管、动脉或者静脉腔内的浸润性病变,其与肺癌患者的局部浸润和远处复发密切相关^[3]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南也将血管浸润作为影响肺腺癌患者生存的高危因素^[4]。因此,术前精准预测 LVI 对肺腺癌患者的治疗方案及术后管理有重要价值。传统影像学手段(如 CT 等)在预测肺腺癌患者的 LVI 方面价值有限^[5],而¹⁸F-FDG PET/CT 能够反映患者病灶的代谢信息及形态特征,在肺癌的鉴别诊断、疗效评价及预后评估方面有着独特的优势^[5-6]。本研究将探讨基于¹⁸F-FDG PET/CT 影像征象及代谢参数联合临床特征预测早期肺腺癌 LVI 的价值。

一、资料与方法

1. 研究对象。回顾性收集 2011 年 10 月至 2021 年 1 月在青岛大学附属医院和青岛市中心医院就诊的 234 例早期肺腺癌患者[男 101 例、女 133 例,年龄 27~83(61.3±8.9)岁]的临床资料。纳入标准:(1)术后病理证实为 I/II 期肺腺癌且为 LVI 的患者;(2)术前 2 周内行¹⁸F-FDG PET/CT 显像;(3)PET/CT 图像质量符合分析要求;(4)临床资料完整。排除标准:(1)术前接受过放疗或化疗;(2)既往合并其他恶性肿瘤;(3)患有其他可能影响图像分析的肺部疾病。将无进展生存(progression-free survival, PFS)作为研究终点,定义为术后至患者疾病复发、死亡或至最后一次随访的时间间隔。根据文献[7]设计研究,将来自青岛大学附属医院的 175 例患

者作为训练集用于模型的建立,来自青岛市中心医院的 59 例患者作为验证集用于模型效能的评价。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则,并已通过青岛大学附属医院和青岛市中心医院伦理委员会审批,伦理批件号分别为 QYFY WZLL 27218、KY202105402。

2. 显像方法。PET/CT 全身显像采用美国 GE Discovery VCT 型 PET/CT 仪,¹⁸F-FDG 由本院 PET 中心制备(放化纯>95%)。检查前患者需保持空腹状态 6 h 以上,空腹血糖低于 11.1 mmol/L。按患者体质量 5.5~6.6 MBq/kg 静脉注射¹⁸F-FDG,注射后嘱患者静息平卧 40~60 min 后排空膀胱,并行 PET/CT 全身检查。扫描范围为颅脑顶部至大腿中段,先行体部 CT 扫描(管电流 110 mA;管电压 120 kV;转速 0.7 r/s;床速 29.46 cm/s;矩阵 512×512;层厚 3.75 mm),后行 PET 采集(矩阵 128×128,每个床位采集 2~3 min,采集 7~9 个床位)。获得患者的 CT 图像、PET 图像及 PET/CT 融合图像。此外,患者均行胸部 CT 扫描,采集图像行 1.25 mm 薄层高分辨率图像重建,获得胸部薄层 CT 图像。

3. 图像分析。由 2 名 5 年以上 PET/CT 诊断经验的核医学科医师分别对肿瘤的 CT 征象进行分析,意见不一致时协商一致。结合患者的临床资料及影像学征象收集以下信息:性别、年龄、吸烟、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、肿瘤最大径、外周形状、肿瘤病灶成分、分叶征、毛刺征、空泡征、支气管充气征、胸膜凹陷征、血管束征。使用 AW4.7 工作站测量代谢参数,以 SUV_{max} 的 40% 作为阈值勾画病灶的 ROI,并记录;当工作站无法半自动勾画 ROI 时(如部分病灶代谢并不明显高于正常肺组织),采用目测法在病灶 FDG 摄取最高的层面勾画

ROI,并测量 SUV_{max} 。

4.统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 及 R 语言软件行统计学分析。符合正态分布的定量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,差异分析行两独立样本 t 检验;非正态分布的定量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,行 Mann-Whitney U 检验;定性资料采用频数(百分比)表示,行 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法。首先在训练集中行单因素分析筛选出影响因素,再使用二元 logistic 回归分析确定独立预测因子,并建立风险预测模型,使用 ROC 曲线验证模型的诊断效能,采用 Delong 检验对 AUC 的差异进行比较。最后用 Kaplan-Meier 生存曲线对生存预后进行评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.临床资料。除外周形状($P=0.026$)、血管束束征($\chi^2=6.61, P=0.010$)外,训练集与验证集 2 组患者基线特征差异均无统计学意义(χ^2 值:0.01~2.83, $t=0.26, z$ 值:-1.71~0.89;均 $P>0.05$),验证集患者可以用训练集患者的预测模型进行效能验证。

234 例早期肺腺癌患者中 LVI 阳性 67 例(28.6%),训练集 175 例患者中 LVI 阳性 48 例(27.4%),验证集 59 例患者中 LVI 阳性 19 例(32.2%)。训练集单因素分析结果显示,组间性别、吸烟、CEA、CA125、肿瘤最大径、外周形状、病灶成分、支气管充气征及 SUV_{max} 差异均有统计学意义(χ^2 值:5.53~26.63, z 值:-7.34~-2.40;均 $P<0.05$;表 1)。

2.多因素分析结果。将上述有统计学意义的指标纳入多因素 logistic 回归分析,显示吸烟[比值比(odds ratio, OR)=3.508, 95% CI:1.407~8.747, $P=0.007$]、病灶成分($OR=2.302, 95\% CI:1.066\sim 4.971, P=0.034$)、 SUV_{max} ($OR=1.599, 95\% CI:1.366\sim 1.872, P<0.001$)是早期肺腺癌 LVI 的独立预测因素。

3.预测模型的构建。将吸烟、病灶成分和 SUV_{max} 纳入二元 logistic 回归分析,建立回归模型; $P=1/(1+e^{-x})$, 其中 P 代表肺癌 LVI 的发生概率,数值越接近于 1,出现 LVI 的概率越大; $x=-4.496+0.470\times SUV_{max}+1.255\times 吸烟+0.834\times 病灶成分$ [患者吸烟(是)赋值为 1,吸烟(否)赋值为 0;病灶在 CT 上显示为实性成分赋值为 1,亚实性成分赋值为 0]。

4.模型诊断效能的评价。经 ROC 曲线验证,该回归模型在训练集中的 AUC(95% CI)为 0.869(0.810~0.928),预测灵敏度为 89.6%(43/48),特异性为 77.2%(98/127);AUC 高于吸烟和病灶成分(0.615,0.607; z 值:-0.62,-7.27,均 $P<0.001$);但与 SUV_{max} AUC(0.861)差异无统计学意义($z=-2.90, P=0.630$)。在验证集中的 AUC(95% CI)为 0.843(0.745~0.941),预测灵敏度为 15/19,特异性为 72.5%(29/40);AUC 高于吸烟和病灶成分(0.523,0.663; z 值:-3.48,-2.90,均 $P<0.01$);但与 SUV_{max} AUC(0.806)差异无统计学意义($z=-0.55, P=0.584$)。

5.生存预后的评价。截至 2021 年 1 月,234 例患者均完成随访。训练集患者的中位 PFS 为 22 个月(范围为 1~88 个月);验证集患者的中位 PFS 为 25 个月(范围为 1~77 个月)。经 Kaplan-Meier 生存曲线验证,训练集与验证集 LVI 阴性患者的预后均优于阳性患者。根据预测模型亦能得到相同结论。分别对 3 个独立预测因子——吸烟、病灶成分及 SUV_{max} 行 Kaplan-Meier 生存曲线验证,获得 SUV_{max} 最佳截断值为 2.5。病灶成分为实性成分(训练集: $\chi^2=10.26, P<0.001$;验证集: $\chi^2=11.32, P<0.001$)及高 SUV_{max} ($SUV_{max}>2.5$)(训练集: $\chi^2=11.68, P<0.001$;验证集: $\chi^2=10.54, P<0.001$)的患者预后更差;吸烟(是/否)的差异虽无统计学意义[(训练集: $\chi^2=2.33, P=0.140$;验证集: $\chi^2=0.14, P=0.720$)],但吸烟患者的生存趋势较差。

表 1 175 例训练集不同组别肺腺癌患者的临床资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$)	吸烟(例)		CEA	CA125	NSE	CYFRA21-1	
				是	否	[$\mu g/L;M(Q_1, Q_3)$]	[$kU/L;M(Q_1, Q_3)$]	[$\mu g/L;M(Q_1, Q_3)$]	[$\mu g/L;M(Q_1, Q_3)$]	
LVI 阳性	48	26/22	61.0 \pm 10.6	23	25	3.69(1.85, 15.58)	14.38(9.16, 24.18)	12.78(10.43, 14.62)	2.79(2.10, 3.85)	
LVI 阴性	127	44/83	61.5 \pm 8.6	29	98	2.28(1.58, 4.45)	9.87(7.84, 12.73)	12.47(11.00, 14.17)	2.68(2.15, 3.58)	
检验值		5.53	0.32 ^a	10.49		-2.40 ^b	-3.60 ^b	-0.19 ^b	-0.63 ^b	
P 值		0.020	0.750	0.001		0.016	<0.001	0.846	0.532	

组别	例数	肿瘤最大径 [mm; $M(Q_1, Q_3)$]	外周形状(例)		病灶成分(例)		分叶征(例)		毛刺征(例)	
			类圆形	不规则形	实性	亚实性	是	否	是	否
LVI 阳性	48	31(23, 41)	45	3	46	2	44	4	29	19
LVI 阴性	127	25(19, 31)	127	0	69	58	112	15	61	66
检验值		-3.63 ^b	-		26.63		0.44		2.14	
P 值		<0.001	0.020		<0.001		0.510		0.140	

组别	例数	空泡征(例)		支气管充气征(例)		胸膜凹陷征(例)		血管束束征(例)		SUV_{max} [$M(Q_1, Q_3)$]
		是	否	是	否	是	否	是	否	
LVI 阳性	48	7	41	11	37	36	12	24	24	7.6(4.3, 9.7)
LVI 阴性	127	14	113	62	65	93	34	78	49	2.3(1.3, 4.3)
检验值		0.42		9.61		0.06		1.87		-7.34 ^b
P 值		0.520		0.002		0.812		0.172		<0.001

注:^a为 t 值,^b 为 z 值,^c 为采用 Fisher 确切概率法,余为 χ^2 值;CA 为糖类抗原,CEA 为癌胚抗原,CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 片段,LVI 为脉管浸润,NSE 为神经元特异性烯醇化酶

三、讨论

目前病理学检查仍为诊断 LVI 的“金标准”,但部分患者因无法行创伤性检查等原因无法明确 LVI 情况。因此,术前如何快速、高效地预测肺腺癌患者有无 LVI,对优化个体化诊疗、改善患者预后至关重要。本研究中吸烟是预测 LVI 的独立预测因子,这与 Chen 等^[8]的研究结果一致。烟草内含有多种可能会引起 DNA 损伤的致癌物,增加吸烟患者的 LVI 概率,危害患者预后。Choe 等^[9]研究表明,在非小细胞肺癌中,LVI 多发生于实性成分为主的病灶中,本研究结果与之吻合(实性成分与亚实性成分; $OR=2.302$, $P=0.034$)。临床中实性成分在恶性结节中一般代表浸润性较强的成分,实性成分比重越高,浸润程度越高,恶性程度就越高,这与本研究结果相一致。 SUV_{max} 是 PET/CT 检查中最常用的半定量指标,能够提示病灶危险程度及生物学侵袭性^[10]。Noda 等^[11]的研究证明了 SUV_{max} 是预测肺腺癌 LVI 的独立预测因子,本研究同样证实了这一点。本研究中 SUV_{max} 与预测模型的 AUC 差异虽无统计学意义,但预测模型的 AUC 大于 SUV_{max} 的 AUC,仍考虑预测模型的预测效能更优。

既往已有研究提出建立影像组学模型对 LVI 进行预测并验证,然而目前该类模型临床转化难度较大^[5,12]。本研究建立了基于常规影像(临床因素+CT 征象+PET 代谢参数)的临床预测模型并进行了效能验证。虽然该模型维度较低,但其更适合核医学科医师在真实世界中进行应用和验证。

本研究验证集患者样本量有限,影响预测模型的组外验证,后续还需进行多中心大样本的前瞻性研究进行模型预测效能验证。

综上,吸烟、病灶成分及 SUV_{max} 是早期肺腺癌 LVI 的最佳预测因子,纳入上述因素所建立的早期肺腺癌 LVI 风险预测模型具有较高的灵敏度与特异性,有助于优化个体化诊疗,改善患者的预后管理。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张驹:研究实施、论文撰写;姜岩涛:统计学分析;李晓旭、李奔、高宅崧:数据采集与分析;王振光、杨光杰:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Mei D, Luo Y, Wang Y, et al. CT texture analysis of lung adenocarcinoma: can Radiomic features be surrogate biomarkers for EGFR mutation statuses[J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18(1): 52. DOI:10.1186/s40644-018-0184-2.
- [2] Sung SY, Kwak YK, Lee SW, et al. Lymphovascular invasion increases the risk of nodal and distant recurrence in node-negative stage I - II A non-small-cell lung cancer [J]. *Oncology*, 2018, 95(3): 156-162. DOI:10.1159/000488859.
- [3] Okiror L, Harling L, Toufektzian L, et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(2): 785-793. DOI:10.1016/j.jtcvs.2018.02.108.
- [4] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(5): 497-530. DOI:10.6004/jnccn.2022.0025.
- [5] Nie P, Yang G, Wang N, et al. Additional value of metabolic parameters to PET/CT-based radiomics nomogram in predicting lymphovascular invasion and outcome in lung adenocarcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(1): 217-230. DOI:10.1007/s00259-020-04747-5.
- [6] Manafi-Farid R, Karamzade-Ziarati N, Vali R, et al. 2-[¹⁸F]FDG PET/CT radiomics in lung cancer: an overview of the technical aspect and its emerging role in management of the disease[J]. *Methods*, 2021, 188: 84-97. DOI:10.1016/j.jmeth.2020.05.023.
- [7] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement[J]. *BMJ*, 2015, 350: g7594. DOI:10.1136/bmj.g7594.
- [8] Chen Q, Shao J, Xue T, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics nomograms for the preoperative prediction of lymphovascular invasion and overall survival in non-small cell lung cancer[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(2): 947-958. DOI:10.1007/s00330-022-09109-3.
- [9] Choe J, Kim MY, Yun JK, et al. Sublobar resection in stage I A non-small cell lung cancer: role of preoperative CT features in predicting pathologic lymphovascular invasion and postoperative recurrence[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 217(4): 871-881. DOI:10.2214/AJR.21.25618.
- [10] 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/rg.2018180060.
- [11] Noda Y, Goshima S, Kanematsu M, et al. F-18 FDG uptake on positron emission tomography as a predictor for lymphovascular invasion in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Ann Nucl Med*, 2016, 30(1): 11-17. DOI:10.1007/s12149-015-1023-1.
- [12] 孙晓慧,刘志鹏,杨大壮,等. ¹⁸F-FDG PET 影像组学在术前预测肺腺癌脉管浸润及脏层胸膜侵犯中的应用价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(2): 74-79. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230313-00056.

Sun XH, Liu ZP, Yang DZ, et al. Preoperative prediction of lymphovascular and visceral pleural invasion of lung adenocarcinoma based on ¹⁸F-FDG PET radiomics[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(2): 74-79. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230313-00056.

(收稿日期:2023-11-28)