

· 全身 PET 临床应用 ·

基于全身动态 PET 参数与免疫器官代谢特征
预测非小细胞肺癌淋巴结转移的研究赵晓雯¹ 程文悦¹ 夏梓豪¹ 孙玉¹ 李坤² 程召平² 段艳华²¹山东第一医科大学, 济南 250117; ²山东第一医科大学第一附属医院核医学科, 济南 250014

通信作者: 段艳华, Email: 15966067246@163.com

【摘要】 目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者原发肿瘤与主要免疫器官的动态 PET 参数对肺癌淋巴结转移风险的预测价值。**方法** 回顾性队列研究。收集 2021 年 1 月至 2025 年 7 月于山东第一医科大学第一附属医院行全身 60 min 动态¹⁸F-FDG PET/CT 扫描、经病理证实为 NSCLC 的 64 例患者(男 39 例、女 25 例, 年龄 42~76 岁)资料, 根据术后病理分为无淋巴结转移(N0)组($n=29$)与淋巴结转移(N+)组($n=35$)。从 50~60 min 数据重建出静态 PET 数据。采用 Mann-Whitney U 检验比较组间各参数差异, 采用 ROC 曲线评估各参数对淋巴结转移的预测价值, 不同 AUC 比较采用 Delong 检验。将各参数纳入多因素 logistic 回归分析筛选预测淋巴结转移的独立影响因素。**结果** N+组原发肿瘤的 K_i 、基于动态 PET 参数 K_i 的靶本比(TBR- K_i)、 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、基于静态 PET 参数 SUV_{mean} 的靶本比(TBR- SUV_{mean})均高于 N0 组(Z 值: $-4.07 \sim -3.33$, 均 $P < 0.001$); N+组的脾脏- K_i 、骨髓- K_i 、骨髓与肝脏的代谢参数比(BLR)- K_i 、骨髓 SUV_{max} 高于 N0 组(Z 值: $-2.99 \sim -2.08$, 均 $P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析表明, 原发肿瘤 TBR- K_i 是预测 NSCLC 淋巴结转移的独立影响因素[比值比(OR) = 1.745, 95% CI : 1.238~2.458, $P=0.002$]。ROC 曲线分析显示, 原发肿瘤 TBR- K_i 的 AUC 为 0.797, 其预测淋巴结转移风险效能优于静态参数 SUV_{mean} (AUC = 0.743; $Z=1.97$, $P=0.048$); 免疫器官脾脏- K_i 的 AUC 为 0.683, 骨髓- K_i 的 AUC 为 0.724, 原发肿瘤 TBR- K_i 与脾脏和骨髓 K_i 的联合模型 AUC 为 0.857, 联合模型优于脾脏- K_i 单一模型($Z=2.26$, $P=0.024$)。**结论** 动态 PET 参数在预测 NSCLC 淋巴结转移方面优于传统静态参数, 联合原发肿瘤与免疫器官的动态 PET 参数可进一步提高预测性能, 为临床早期识别肺癌淋巴结转移风险提供无创工具。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 淋巴转移; 免疫系统; 药代动力学; 全身成像; 正电子发射断层显像术**基金项目:** 国家自然科学基金(82202235); 山东省自然科学基金(ZR2022MH165); 泰山学者工程专项经费(tsqn202312358)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20251229-00468

Study on predicting lymph node metastasis in non-small cell lung cancer based on total-body dynamic PET parameters and immune organ metabolic characteristicsZhao Xiaowen¹, Cheng Wenye¹, Xia Zihao¹, Sun Yu¹, Li Kun², Cheng Zhaoping², Duan Yanhua²¹Shandong First Medical University, Jinan 250117, China; ²Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250014, China

Corresponding author: Duan Yanhua, Email: 15966067246@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of dynamic PET parameters of the primary tumor and major immune organs for the risk of lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** This was a retrospective cohort study. Data from 64 patients (39 males, 25 females, age: 42–76 years) who were pathologically confirmed as NSCLC and underwent total-body 60 min dynamic ¹⁸F-FDG PET/CT scans at the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University between January 2021 and July 2025 were collected. Patients were categorized into a group without lymph node metastasis (N0; $n=29$) and a group with lymph node metastasis (N+; $n=35$) according to postoperative pathology. Static PET data were reconstructed from the 50–60 min scan segments. Mann-Whitney U test was used to compare the differences in parameters between groups. ROC curves analysis were used to evaluate the predictive value of parameters for lymph node metastasis, and different AUCs were compared by Delong test. Various parameters were incorporated into multivariate logistic regression analysis to predict independent influencing factors of lymph node metastasis. **Results** The K_i , target-to-background ratio (TBR) based on the dynamic PET parameter K_i (TBR- K_i), SUV_{max} , SUV_{mean} , and TBR based on the static PET parame-

ter SUV_{mean} (TBR- SUV_{mean}) of primary tumor in the N+ group were higher than those in the N0 group (Z values: from -4.07 to -3.33, all $P < 0.001$). The spleen- K_i , bone marrow- K_i , bone-to-liver ratio (BLR)- K_i , and bone marrow SUV_{max} were higher in the N+ group than those in the N0 group (Z values: from -2.99 to -2.08, all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that the TBR- K_i of primary tumor based on dynamic PET parameters was an independent predictor of NSCLC lymph node metastasis (odds ratio (OR) = 1.745, 95% CI : 1.238-2.458, $P = 0.002$). ROC curve analysis showed that the AUC of the dynamic parameter TBR- K_i of primary tumor was 0.797, which predicted the risk of lymph node metastasis better than the static parameter SUV_{mean} (AUC = 0.743; $Z = 1.97$, $P = 0.048$). The AUC of immune organ spleen- K_i was 0.683, the AUC of bone marrow- K_i was 0.724, and the AUC of the combined model of primary tumor TBR- K_i , spleen- K_i and bone marrow- K_i was 0.857, which was superior to the single model spleen- K_i ($Z = 2.26$, $P = 0.024$). **Conclusions** Dynamic parameters outperform traditional static parameters in predicting NSCLC lymph node metastasis. Combining dynamic metabolic characteristics of primary tumor with those of immune organs further enhances predictive performance, providing a non-invasive tool for early clinical identification of lung cancer metastatic risk.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Lymphatic metastasis; Immune system; Pharmacokinetics; Whole body imaging; Positron-emission tomography

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82202235); Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2022MH165); Taishan Scholars Project of Shandong Province (tsqn202312358)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20251229-00468

肺癌是全球范围内发病率最高的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌病例的 85%^[1]。外科根治性手术为主的综合治疗是可切除及潜在可切除肺癌患者的首选治疗方案^[2]。然而,ⅠA1 期~ⅢA 期可切除肺癌患者的 5 年生存率差异较大,由 92%降至 36%^[3];且可切除肺癌患者的 5 年术后复发、转移率高达 30%~55%,即使增加新辅助治疗,也仅能使 5 年生存率提高约 5%^[4]。因此,可靠的预后生物标志物和准确的治疗前评估对肺癌的治疗管理至关重要。

近年来研究发现,全身炎症反应在各系统肿瘤的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中起关键作用,与肿瘤患者较差的预后有关,且部分炎症标志物已被证实可以作为肿瘤预后评估指标,同时也反映了肿瘤患者免疫系统功能的改变^[5]。¹⁸F-FDG PET/CT 对 NSCLC 的诊断、分期及复发检测具有重要临床价值;此外,骨髓与脾脏作为人体最大的免疫器官,其 FDG 摄取与全身炎症反应和免疫标志物水平呈正相关,且与结直肠癌、食管癌等恶性肿瘤预后相关^[6-7]。但既往研究主要基于传统短轴静态 PET 显像,其半定量参数受各种生物学和技术因素影响,导致可靠性较低;全身动态 PET 显像一次扫描可以同时获得全身器官与肿瘤病变的同时空绝对定量参数,为体内示踪剂的生物学分布提供更可靠的信息^[8-10]。

本研究基于全身动态 PET,旨在分析 NSCLC 患者原发肿瘤、骨髓和脾脏的 FDG 动态代谢参数,同时联合炎症反应指标,探索其对 NSCLC 淋巴结转移的预测价值。

资料与方法

1. 研究对象。本研究经山东第一医科大学第一附属医院临床研究伦理委员会的批准[伦理批号: 2021 伦审字(S243)号],所有患者在¹⁸F-FDG PET/CT 显像前签署知情同意书。本研究为回顾性队列研究。收集 2021 年 1 月至 2025 年 7 月因可疑肺癌行 60 min 动态 PET/CT 扫描的 96 例患者资料。纳入标准:(1) ¹⁸F-FDG PET/CT 扫描前未接受治疗;(2) ¹⁸F-FDG PET 检查后 3~20 d 行手术切除,且术后病理证实为可切除的、临床 T1~T2a(肿瘤大小 1~4 cm)N0~N2(淋巴结无转移-同侧纵隔/隆突下单站淋巴结转移)M0(无远处转移)期的 NSCLC;(3) 治疗前后有完整的实验室检查。排除标准:(1) 患有已知的血液系统疾病(如白血病、淋巴瘤等)或自身免疫性疾病;(2) 检查前近期有明确感染、发热或急性炎症反应状态;(3) 合并其他原发性恶性肿瘤;(4) 不愿配合及失访患者。

最终纳入患者 64 例,其中男 39 例、女 25 例,年龄 42~76 岁;根据术后病理分为无淋巴结转移组(N0)29 例和淋巴结转移组(N+)35 例。收集患者基本临床信息,包括年龄、性别、病理类型及 TNM 分期;收集患者炎症反应指标,包括单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、全身免疫炎症反应指数(systemic immune-inflammatory index, SII;SII = 中性粒细胞×血小板/淋巴细胞)。

2. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像。采用 uEXPLORER

长轴向视野 PET/CT 仪(上海联影医疗科技股份有限公司)显像。检查前患者禁食至少 6 h, 血糖水平 ≤ 10 mmol/L。首先进行全身低剂量衰减校正 CT 扫描, 采集参数如下: 电压 100 kV、电流 15 mA, 层厚 3.0 mm, 间隔 3.0 mm, 矩阵 512×512 , 旋转时间 0.5 s, 螺距 0.962 5:1。随后, 使用 FDG 自动注射系统(Medrad Intego, 德国拜尔), 床旁经踝周静脉推注 ^{18}F -FDG, 剂量为 (3.53 ± 0.67) MBq/kg (按体质量), 注射同时行 60 min 全身动态 PET 数据采集, 从中提取 50~60 min 数据用于静态 PET 重建。

采用 3 次迭代、20 个子集的飞行时间+扩展函数+有序子集最大期望值迭代法, 将动态 PET 数据重建为 87 帧($1 \text{ s} \times 30$ 帧, $5 \text{ s} \times 14$ 帧, $25 \text{ s} \times 20$ 帧, $50 \text{ s} \times 12$ 帧, $150 \text{ s} \times 6$ 帧, $300 \text{ s} \times 5$ 帧)的净流入速率常数 K_i 图像。

3. 图像处理及分析。由 2 位经验丰富的核医学医师共同完成 PET/CT 图像的处理与分析, 操作步骤如下: (1) 在 CT 图像上自动提取降主动脉(横向半径为 4 mm 的圆柱形 ROI), 生成图像导出输入函数(image-derived input function, IDIF); (2) 使用 IDIF 与 PET/CT 数据进行 Patlak 重建获得 K_i 参数图像; (3) 在 50~60 min 静态 PET 数据上以自适应阈值分割算法半自动勾画感兴趣体积(volume of interest, VOI), 然后将其复制到动态 PET 参数图像中, 将这些 VOI 投影到原始重建动态研究的所有帧上, 以提供时间-活度曲线, 获得原发肿瘤的 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 。肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)通过 VOI 中体素的总体积求和自动计算, 病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)由 MTV 与 SUV_{mean} 相乘得到, 靶本比(target-to-background ratio, TBR)为原发肿瘤与肝脏的代谢参数比, $\text{TBR-SUV}_{\text{mean}}$ 为基于静态 PET 参数 SUV_{mean} 的 TBR。利用 Patlak 图形分析法获得净流入速率常数 K_i , TBR-K_i 为基于动态 PET 参数 K_i 的 TBR。采用基于不可逆两组织隔室模型(irreversible two tissue compartment model, 2TiC)的非线性拟合得到动力学参数 K_1 、 K_2 、 K_3 、 V_b 。此外, 根据提取的 PET 参数值计算脾脏与肝脏的代谢参数比(spleen-to-liver ratio, SLR)和骨髓与肝脏的代谢参数比(bone-to-liver ratio, BLR)。其中, $\text{SLR-SUV}_{\text{mean}}$ 与 $\text{BLR-SUV}_{\text{mean}}$ 分别基于各自静态 PET 参数 SUV_{mean} 获得, SLR-K_i 与 BLR-K_i 分别基于各自动态 PET 参数 K_i 获得。免疫器官 ROI 的勾画: 肝脏、脾脏 ROI 直径选择 3 cm, 避免血管等结构; 骨髓选择 L2~L4 椎体绘制 ROI, 取平均值, 在

CT 上确认椎体无结构异常、密度均匀, 并在 PET 图像上排除局部异常高摄取。

4. 统计学处理。所有统计分析采用 IBM SPSS Statistics 26.0、GraphPad Prism (10.0 版本) 及 MedCalc 23.0 进行。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示; 定性资料以频数(百分比)表示。采用 χ^2 检验、两独立样本 t 检验及 Mann-Whitney U 检验比较组间差异。预测因子通过共线性筛选, 采用多因素 logistic 回归模型进行分析并生成联合模型, 通过 Bootstrap 内部验证方法及最小绝对收缩和选择算子(the least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)检验模型稳定性。采用 ROC 曲线分析不同参数预测淋巴结转移风险的诊断效能, 使用 Delong 检验比较不同 AUC 差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义(双侧检验)。

结 果

1. 基线特征比较(表 1)。N0 组与 N+组年龄、性别、病理类型、肿瘤最大径分布差异均无统计学意义($t = 0.69$, χ^2 值: $0.04 \sim 2.93$, 均 $P > 0.05$)。

2. 原发肿瘤动、静态代谢特征及诊断效能分析。N+组原发肿瘤的 SUV_{mean} 、 SUV_{max} 、 $\text{TBR-SUV}_{\text{mean}}$ 、 K_i 、 TBR-K_i 均高于 N0 组, 差异有统计学意义(Z 值: $-4.07 \sim -3.33$, 均 $P < 0.001$); 2 组间其余参数差异无统计学意义(Z 值: $-1.85 \sim -0.69$, t 值: $-1.50 \sim -0.18$, 均 $P > 0.05$; 表 2)。ROC 曲线分析显示, 原发肿瘤 SUV_{mean} 、 SUV_{max} 、 $\text{TBR-SUV}_{\text{mean}}$ 、 K_i 、 TBR-K_i 可有效预测患者转移风险, AUC 分别为 0.743、0.754、0.761、0.761、0.797, 最佳临界值分别为 4.21、8.95、1.64、 $1.82 \times 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、4.57, 其中动态参数 TBR-K_i 优于静态参数 SUV_{mean} ($Z = 1.97$, $P = 0.048$), 其余动静态参数之间的 AUC 差异无统计学意义(Z 值: $0.81 \sim 1.54$, 均 $P > 0.05$)。

3. 免疫器官代谢特征及炎症反应指标的组间差异与预测效能。N+组脾脏- K_i 、骨髓- K_i 、 BLR-K_i 、骨髓 SUV_{max} 高于 N0 组, 差异有统计学意义(Z 值: $-2.99 \sim -2.08$, 均 $P < 0.05$); 而其余免疫器官相关参数差异不具有统计学意义(Z 值: $-1.55 \sim -0.64$, t 值: $-1.65 \sim 1.02$, 均 $P > 0.05$; 表 2)。ROC 曲线分析显示, 脾脏- K_i 、骨髓- K_i 、骨髓 SUV_{max} 、 BLR-K_i 的 AUC 分别为 0.683、0.724、0.652、0.718, 最佳临界值分别为 $0.34 \times 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $0.59 \times 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、2.17、1.51。N+组炎症反应指标 NLR、PLR、SII 稍高于 N0

表 1 不同组非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者基线特征比较

组别	例数	年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$)	男/女 (例)	病理类型(例)		肿瘤最大径(例)	
				腺癌	鳞癌	≤ 3 cm	> 3 cm
N0 组	29	63.2 $\pm$ 7.8	21/8	20	9	16	13
N+组	35	61.9 $\pm$ 7.4	18/17	25	10	16	19
检验值		0.69 ^a	2.93	0.04		0.56	
P 值		0.491	0.087	0.830		0.451	

注: ^a 为 *t* 值, 余检验值为 χ^2 值; N0 为无淋巴结转移, N+ 为有淋巴结转移; 鳞癌为鳞状细胞癌

表 2 不同组 NSCLC 患者原发肿瘤与免疫器官动、静态代谢参数及炎症反应指标比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	原发肿瘤静态代谢参数					
		SUV _{mean}	SUV _{max}	TBR-SUV _{mean}	MTV (cm ³)	TLG (g)	
N0 组	29	3.85 (1.66, 5.48)	7.13 (2.59, 11.00)	1.44 (0.67, 1.97)	7.48 $\pm$ 4.61	29.21 (7.04, 45.98)	
N+组	35	5.82 (4.63, 7.36)	12.17 (9.04, 13.78)	2.15 (1.68, 2.66)	7.68 $\pm$ 4.67	49.92 (17.23, 72.10)	
检验值		-3.47	-3.33	-3.57	-0.18 ^a	-1.85	
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.862	0.064	

组别	原发肿瘤动态代谢参数					
	$K_i (\times 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$	TBR- K_i	K1 (ml $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ ml ⁻¹)	K2 (min ⁻¹)	K3 ($\times 10^{-1} \cdot$ min ⁻¹)	Vb ($\times 10^{-2}$)
N0 组	1.50 (0.50, 2.61)	4.12 (1.64, 6.54)	0.19 (0.12, 0.31)	0.44 $\pm$ 0.20	0.97 $\pm$ 0.63	1.82 (0.67, 11.59)
N+组	2.65 (1.94, 3.37)	6.97 (5.18, 9.55)	0.22 (0.13, 0.40)	0.52 $\pm$ 0.23	1.20 $\pm$ 0.59	4.29 (0.33, 7.98)
检验值	-3.72	-4.07	-0.70	-1.48 ^a	-1.50 ^a	-0.69
P 值	<0.001	<0.001	0.487	0.144	0.138	0.504

组别	肝脏静态代谢参数		脾脏静态代谢参数		脾脏动态代谢参数	
	SUV _{mean}	$K_i (\times 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$	SUV _{mean}	SLR-SUV _{mean}	$K_i (\times 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$	SLR- K_i
N0 组	2.79 (2.47, 2.90)	0.35 $\pm$ 0.07	1.98 $\pm$ 0.28	0.74 $\pm$ 0.06	0.33 (0.30, 0.38)	0.94 (0.79, 1.14)
N+组	2.78 (2.36, 3.11)	0.38 $\pm$ 0.09	1.92 $\pm$ 0.34	0.71 $\pm$ 0.13	0.37 (0.34, 0.40)	0.97 (0.81, 1.21)
检验值	-0.64	-1.55 ^a	0.70 ^a	1.02 ^a	-2.22	-0.76
P 值	0.522	0.127	0.487	0.311	0.012	0.446

组别	骨髓静态代谢参数			骨髓动态代谢参数	
	SUV _{max}	SUV _{mean}	BLR-SUV _{mean}	$K_i (\times 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$	BLR- K_i
N0 组	1.85 (1.64, 2.10)	1.61 (1.34, 1.81)	0.58 $\pm$ 0.02	0.48 (0.39, 0.56)	1.18 (1.04, 1.49)
N+组	2.13 (1.81, 2.30)	1.71 (1.38, 1.81)	0.66 $\pm$ 0.05	0.59 (0.47, 0.66)	1.64 (1.29, 2.27)
检验值	-2.08	-1.55	-1.65 ^a	-2.95	-2.99
P 值	0.038	0.122	0.105	0.003	0.003

组别	炎症反应指标			
	NLR	PLR	MLR	SII
N0 组	2.15 (1.50, 3.09)	141.34 (108.70, 190.22)	2.26 $\pm$ 0.37	522.00 (302.81, 688.00)
N+组	2.27 (1.63, 2.80)	153.69 (141.06, 175.47)	2.20 $\pm$ 0.41	541.81 (352.54, 836.16)
检验值	-0.34	-0.79	0.34 ^a	-0.53
P 值	0.736	0.431	0.732	0.593

注: ^a 为 *t* 值, 余检验值为 *Z* 值; TBR 为靶本比, MTV 为肿瘤代谢体积, TLG 为病灶糖酵解总量, SLR 为脾脏与肝脏的代谢参数比, BLR 为骨髓与肝脏的代谢参数比, NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值, PLR 为血小板与淋巴细胞比值, MLR 为单核细胞与淋巴细胞比值, SII 为全身免疫炎症反应指数

组, MLR 稍低于 N0 组, 但差异均无统计学意义 (*Z* 值: -0.79 ~ -0.34, *t* = 0.34, 均 *P* > 0.05; 表 2)。N0 组与 N+ 组动态和静态 PET 显像图见图 1、2, 结果显示基于 K_i 的动态 PET 代谢参数值均高于基于 SUV 的静态 PET 代谢参数值, 且其在 N+ 组均高于 N0 组。

4. 多因素分析及联合模型建立。将 N0 与 N+ 组

间差异有统计学意义的原发肿瘤及免疫器官变量纳入共线性分析, 最终将脾脏- K_i 、骨髓- K_i 、原发肿瘤 TBR- K_i 纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示原发肿瘤 TBR- K_i [比值比 (odds ratio, *OR*) = 1.745, 95% *CI*: 1.238 ~ 2.458, *P* = 0.002] 是预测 NSCLC 淋巴结转移风险的独立预测因子。将原发肿瘤 TBR- K_i 与

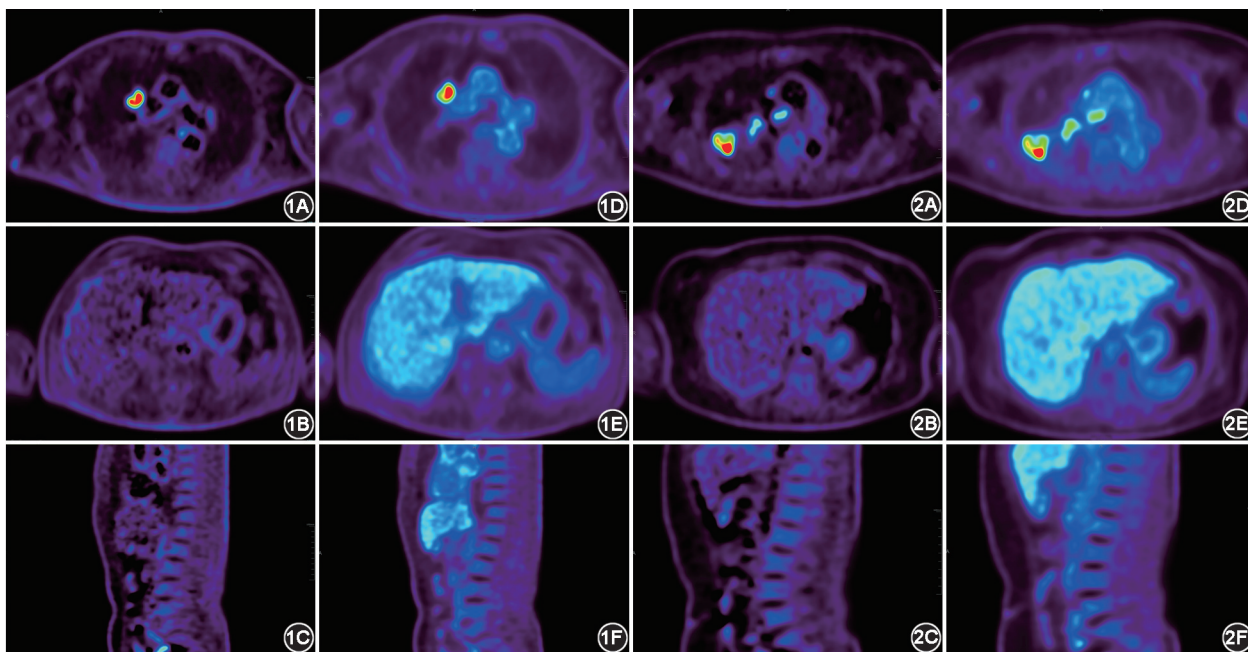


图1 非小细胞肺癌(NSCLC)患者[男,65岁,鳞状细胞癌,无淋巴结转移(N0)] K_i 图(1A~1C)及SUV图(1D~1F) 1A,1D.原发肿瘤轴位 K_i 及SUV图,基于静态PET代谢参数 SUV_{mean} 的靶本比(TBR)- $SUV_{mean}=1.98$,基于动态PET代谢参数 K_i 的TBR- $K_i=4.98$;1B,1E.脾脏轴位 K_i 及SUV图,肝本底均高于脾脏,基于静态PET代谢参数 SUV_{mean} 的脾脏与肝脏的代谢参数比(SLR)- $SUV_{mean}=0.76$,基于动态PET代谢参数 K_i 的SLR- $K_i=0.88$;1C,1F.骨髓矢状位 K_i 及SUV图,静态PET骨髓摄取低于肝本底,动态PET骨髓摄取略高于肝本底,基于静态PET代谢参数 SUV_{mean} 的骨髓与肝脏的代谢参数比(BLR)- $SUV_{mean}=0.54$,基于动态PET代谢参数 K_i 的BLR- $K_i=1.40$ 图2 NSCLC患者[女,65岁,鳞状细胞癌,右肺门及纵隔淋巴结转移(N2)] K_i 图(2A~2C)及SUV(2D~2F)图 2A,2D.原发肿瘤及转移淋巴结轴位 K_i 及SUV图,原发肿瘤TBR- $SUV_{mean}=1.67$,TBR- $K_i=5.74$;2B,2E.脾脏轴位 K_i 及SUV图,肝本底高于脾脏,SLR- $SUV_{mean}=0.74$,SLR- $K_i=0.96$;2C,2F.骨髓矢状位 K_i 及SUV图,静态PET骨髓摄取低于肝本底,动态PET骨髓摄取高于肝本底,BLR- $SUV_{mean}=0.63$,BLR- $K_i=2.29$

免疫器官代谢特征脾脏- K_i 、骨髓- K_i 建立联合模型,并行Bootstrap内部验证,结果显示联合模型原始AUC(0.857)与偏倚校正后AUC(0.850)差异较小,提示模型具有一定稳定性。LASSO分析中3个变量均被保留,其中原发肿瘤TBR- K_i 的系数最大,提示起主要预测作用。单个预测因子与联合模型对转移风险预测的诊断效能ROC曲线见图3,脾脏- K_i 的AUC为0.683、灵敏度为0.77、特异度为0.66,骨髓- K_i 的AUC为0.724、灵敏度为0.54、特异度为0.83,原发肿瘤TBR- K_i 的AUC为0.797、灵敏度为0.94、特异度为0.55,联合模型的AUC为0.857、灵敏度为0.91、特异度为0.62;联合模型优于脾脏- K_i 单一模型($Z=2.26$, $P=0.024$),但与骨髓- K_i 、原发肿瘤TBR- K_i 单一模型之间的AUC差异无统计学意义(Z 值:1.45、1.59, P 值:0.122、0.054)。

讨论

本研究基于全身动态PET/CT,分析NSCLC患者原发肿瘤与主要免疫器官(骨髓和脾脏)的动、静态代谢参数特征,并结合炎症反应指标探索其对

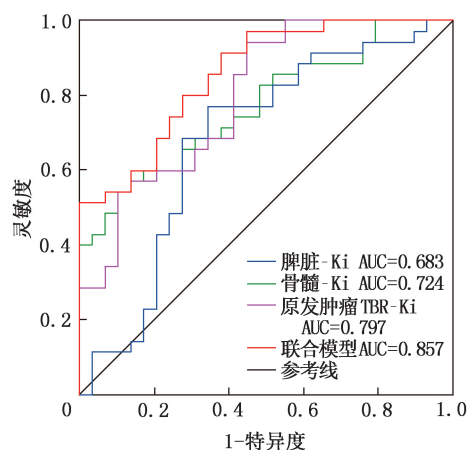


图3 原发肿瘤及免疫器官单独及联合代谢参数预测64例NSCLC患者淋巴结转移风险的ROC曲线

NSCLC淋巴结转移风险的预测价值。结果显示N+组与N0组患者的原发肿瘤、脾脏与骨髓代谢特征存在差异,动态参数在预测NSCLC淋巴结转移方面优于传统静态参数,联合原发肿瘤与免疫器官的动态PET代谢特征可进一步提高预测性能。

^{18}F -FDG PET/CT是在体评估分子水平代谢的首选显像方法,静态PET显像常用于肿瘤的早期诊

断和分期, SUV 等半定量受多种因素影响; 而动态 PET 通过房室模型分析, 能够定量解析 FDG 在组织中的动态分布过程, 避免了时间依赖性, 可更准确地反映病灶的血流灌注和 FDG 代谢^[8,11]。本研究中, N+组原发肿瘤的 K_i 、TBR- K_i 、TBR-SUV_{mean}、SUV_{mean} 及 SUV_{max} 高于 N0 组, 且 TBR- K_i 的诊断效能 (AUC) 优于 SUV_{mean}。已有研究证实高 FDG 摄取与葡萄糖转运蛋白-1 表达^[12] 及己糖激酶活性^[13] 相关。在此基础上, Yang 等^[14] 的研究推测上述机制可能介导肿瘤转移过程中的高代谢状态, 且得出的结论与本研究相似。由于动态 PET 与静态 PET 的代谢特征差异性, K_i 可以提供不同于 SUV 的额外且更准确的信息。Wang 等^[15] 研究表明, 动态参数可以更好地反映不同分层病灶间的代谢异质性。本研究显示, 原发肿瘤及免疫器官的动态参数 K_i 优于静态参数 SUV_{mean}, 与既往研究结果一致, 且本研究经多因素分析得出 TBR- K_i 是预测淋巴结转移风险的独立预测因子, 优于 TBR-SUV_{mean}, 这是因为 TBR- K_i 有效校正了可能影响绝对定量值的个体间差异 (如循环血量、注射后扫描时间等), 提升了测量结果的稳健性与可比性, 能够更灵敏地揭示肿瘤的恶性生物学行为^[16]。

近年来, 免疫系统与肿瘤之间潜在作用的研究备受关注。肿瘤的进展及转移需要癌细胞、免疫与炎症反应细胞以及基质成分之间的密切协作^[17]。炎症反应通过调控免疫细胞的募集、活化和功能, 塑造利于转移的微环境; 其中, 骨髓、脾脏等远端造血器官加速产生肿瘤相关巨噬细胞、髓源性抑制细胞等, 这些细胞可调控肿瘤细胞的侵袭、构建免疫抑制的 TME、促血管生成, 从而形成促进转移的全身性循环^[18-19]。此外, 中性粒细胞和血小板可促进肿瘤的生长和转移, 大量研究已表明炎症指标 NLR 和 PLR 对预测 NSCLC 患者生存有一定价值^[20]。本研究分别从原发肿瘤、免疫器官及炎症反应指标角度分析肿瘤转移风险, 从病变局部的恶性程度扩展到全身免疫炎症反应状态。结果发现, N+组患者的脾脏与骨髓 K_i 均高于 N0 组, 提示免疫器官的代谢活性与肿瘤转移状态密切相关。近期, 一项针对 NSCLC 新辅助免疫化疗的研究同样指出, 脾脏、骨髓等免疫器官的静态代谢特征对于预测治疗反应具有重要价值, 其构建的多器官代谢模型在预测病理缓解时表现出高特异性^[21]。而本研究进一步探索了原发肿瘤-免疫器官联合诊断模型 AUC (0.857) 优于脾脏- K_i ($P=0.024$), 虽与原发肿瘤 TBR- K_i 、骨髓-

K_i 单一模型差异无统计学意义 (均 $P>0.05$), 但总体判别效能较单一模型有所提升, 提示其可能具有较好的诊断价值。

值得注意的是, 本研究中虽然免疫器官的代谢参数发生了显著改变, 但基于外周血的系统性炎症反应指标差异无统计学意义。这种不一致性可能提示免疫器官的局部代谢变化可能比外周血指标更能直接反映肿瘤淋巴结转移相关的免疫状态改变。

本研究仍存在一些局限性。首先, 本研究为单中心回顾性研究, 样本量相对较小, 且为避免较大肿瘤负荷及骨转移对结果的影响, 本研究仅纳入了 T1~T2aN0~N2M0 期患者, 病例选择存在一定偏倚, 模型可能存在过拟合风险。尽管本研究通过共线性筛选和交叉验证初步验证了模型的区分能力, 以及采用 Bootstrap 内部验证模型稳定性, 但未来需要通过多中心、大样本的前瞻性研究对模型进行外部验证, 并深入探索免疫器官代谢变化的分子机制。其次, 动态 PET 存在检查耗时长 (约 60 min)、患者耐受度存疑等不足, 目前基于全身 PET/CT 的研究已证实短时 (30 min) 动态 PET 采集的可行性^[22], 本研究纳入配合度相对较好的无远处转移的肺癌患者, 均成功完成了 60 min 动态 PET 采集, 未来将研究短时动态 PET 对更广泛肺癌患者肿瘤分期及免疫器官的代谢关联。

综上所述, 本研究基于动态 PET 原发肿瘤及免疫器官代谢参数构建的联合模型对预测 NSCLC 淋巴结转移具有一定价值, 并从代谢层面揭示了全身免疫反应与局部肿瘤转移的潜在关联, 为临床早期识别高转移风险 NSCLC 患者提供了非侵入性工具, 也为个体化治疗与随访策略的制定提供了潜在依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 赵晓雯: 研究设计、论文撰写、数据分析; 程文悦、夏梓豪、孙玉: 数据整理、统计学分析; 李坤、程召平: 论文审阅; 段艳华: 研究指导、论文审阅、经费支持

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] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2025 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47 (9): 769-810. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250511-00215.
- Oncology Society of Chinese Medical Association. Chinese Medical Association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2025 edition) [J]. Chin J Oncol, 2025, 47 (9): 769-810. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250511-00215.

- [3] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1): 39-51. DOI:10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- [4] Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2023, 389(18): 1672-1684. DOI:10.1056/NEJMoa2304875.
- [5] Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, et al. The immune contexture in cancer prognosis and treatment[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12): 717-734. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.101.
- [6] Yoshida N, Eto K, Horinouchi T, et al. Prognostic value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in the bone marrow on pretreatment positron emission tomography/computed tomography in patients with esophageal cancer who underwent esophagectomy [J]. Esophagus, 2023, 20(4): 660-668. DOI:10.1007/s10388-023-01011-1.
- [7] Li Y, Guo L, Xie P, et al. Systemic immune-related spleen radiomics predict progression-free survival in patients with locally advanced cervical cancer underwent definitive chemoradiotherapy[J]. BMC Med Imaging, 2024, 24(1): 310. DOI:10.1186/s12880-024-01492-1.
- [8] Duan Y, Zan K, Zhao M, et al. The feasibility of quantitative assessment of dynamic ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET in Takayasu's arteritis: a pilot study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 51(1): 81-92. DOI:10.1007/s00259-023-06429-4.
- [9] 杨润君,陈雪琪,余浩军,等.全身 PET/CT 1 min 采集图像与常规 PET/CT 图像质量比较:自身对照研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(1): 12-15. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221027-00322.
Yang RJ, Chen XQ, Yu HJ, et al. Comparison of the image quality between total-body PET/CT with 1 min acquisition and conventional PET/CT: a self-control study[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(1): 12-15. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221027-00322.
- [10] 蔡丹杰,石洪成.全身 PET/CT 临床研究的现况与展望[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(1): 41-43. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210209-00031.
Cai DJ, Shi HC. Total-body PET/CT current research and future perspectives[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(1): 41-43. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210209-00031.
- [11] 周锦朋,西尔艾力·吾门尔,杜芬,等. ^{18}F -FDG PET/CT 动态显像在肺癌中的临床应用进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(1): 48-52. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240119-00027.
Zhou JP, Xieraili WME, Du F, et al. Clinical application progress of ^{18}F -FDG PET/CT dynamic imaging in lung cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45(1): 48-52. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240119-00027.
- [12] van Baardwijk A, Doooms C, van Suylen RJ, et al. The maximum uptake of ^{18}F -deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1 α and GLUT-1 in non-small cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(9): 1392-1398. DOI:10.1016/j.ejca.2007.03.027.
- [13] van Berkel A, Vriens D, Visser EP, et al. Metabolic subtyping of pheochromocytoma and paraganglioma by ^{18}F -FDG pharmacokinetics using dynamic PET/CT scanning[J]. J Nucl Med, 2019, 60(6): 745-751. DOI:10.2967/jnumed.118.216796.
- [14] Yang M, Lin Z, Xu Z, et al. Influx rate constant of ^{18}F -FDG increases in metastatic lymph nodes of non-small cell lung cancer patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(5): 1198-1208. DOI:10.1007/s00259-020-04682-5.
- [15] Wang D, Zhang X, Liu H, et al. Assessing dynamic metabolic heterogeneity in non-small cell lung cancer patients via ultra-high sensitivity total-body [^{18}F]FDG PET/CT imaging: quantitative analysis of [^{18}F]FDG uptake in primary tumors and metastatic lymph nodes[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(13): 4692-4704. DOI:10.1007/s00259-022-05904-8.
- [16] 张晶晶,温鑫,阮翹,等. ^{18}F -FDG PET/CT 显像半定量参数 SUV_{max} 、TBR 与主动脉炎疾病活动性的关系[J].中国医学影像学杂志, 2025, 33(5): 562-566. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2025.05.020.
Zhang JJ, Wen X, Ruan Q, et al. Relationship between semi-quantitative parameters SUV_{max} and TBR of ^{18}F -FDG PET/CT and disease activity of Takayasu arteritis [J]. Chin J Med Imaging, 2025, 33(5): 562-566. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2025.05.020.
- [17] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899. DOI:10.1016/j.cell.2010.01.025.
- [18] Rabas N, Ferreira RMM, Di Blasio S, et al. Cancer-induced systemic pre-conditioning of distant organs: building a niche for metastatic cells[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(12): 829-849. DOI: 10.1038/s41568-024-00752-0.
- [19] Li S, Lu Z, Wu S, et al. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(1): 72-87. DOI:10.1038/s41568-023-00639-6.
- [20] Song M, Zhang Q, Song C, et al. The advanced lung cancer inflammation index is the optimal inflammatory biomarker of overall survival in patients with lung cancer [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(5): 2504-2514. DOI:10.1002/jcsm.13032.
- [21] Ma Q, Yang J, Guo X, et al. Multi-organ metabolic profiling with [^{18}F] F-FDG PET/CT predicts pathological response to neoadjuvant immunochemotherapy in resectable NSCLC [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 53(1): 128-141. DOI:10.1007/s00259-025-07350-8.
- [22] 高琳,张晶,段艳华,等.短时间 ^{18}F -脱氧葡萄糖全身动态 PET-CT 扫描对大动脉炎的诊断价值[J].中华医学杂志, 2025, 105(22): 1820-1826. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20250422-00995.
Gao L, Zhang J, Duan YH, et al. Value of time-shortened ^{18}F -fluorodeoxyglucose total-body dynamic PET-CT scanning in the diagnosis of Takayasu arteritis [J]. Natl Med J China, 2025, 105(22): 1820-1826. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250422-00995.

(收稿日期:2025-12-29)