

基于 PET/CT 影像组学在非小细胞肺癌诊疗中的应用

刘晓晴 赵悦^{通讯作者}

河北医科大学附属沧州市中心医院, 河北省沧州市, 061000;

摘要: 本综述全面回顾了基于 PET/CT 影像组学在非小细胞肺癌 (NSCLC) 诊断和治疗中的应用进展, 并旨在为未来临床实践和研究指明方向。影像组学作为一种新兴的无创技术, 正逐渐成为临床研究的焦点, 并在 NSCLC 的管理中展现出巨大潜力。目前, 基于正电子发射断层成像/计算机断层扫描 (PET/CT) 的影像组学模型在 NSCLC 的诊断和治疗方面已经取得了一定的成果, 显示出较高的灵敏度和特异度。将影像组学特征与基因、蛋白、代谢信息以及临床数据相结合, 有望进一步提升非小细胞肺癌诊断和治疗的精确性。然而, 为了实现影像组学技术与医学多学科的有效整合, 并通过大规模的外部验证获得稳定可靠的输出结果, 以支持 NSCLC 患者的个性化精准诊疗, 我们还需要更多的前瞻性多中心研究和标准化流程来提高其泛化能力。

关键词: 正电子发射断层成像; 计算机断层扫描影像组学非小细胞肺癌

DOI:10.69979/3029-2808.24.7.041

引言

肺癌是一种普遍存在的恶性肿瘤, 也是导致癌症患者死亡的主要原因。在所有肺癌病例中, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占据了大约 85% 的比例。然而, NSCLC 患者的五年生存率仅为 26%, 这在全球范围内对公共健康构成了严重威胁^[1]。影像学技术在肺癌的早期发现、疾病分期以及治疗效果评估中扮演着至关重要的角色^[2]。2012年, Balagurunathan 等人^[3]首次提出了影像组学 (radiomics) 的概念, 旨在将视觉图像信息转化为可深入分析的量化特征进行研究。

影像组学是近年来新兴的一种医学影像分析技术, 它采用自动化数据特征提取算法, 能够从医学影像中提取并量化大量特征数据^[2]。随着医学影像技术的持续发展, 影像组学为更精确地评估肿瘤的进展和转移提供了新的途径^[4]。目前, 如何更有效地利用影像组学技术以降低肺癌患者的死亡率、延长生存期并提高治愈率, 已成为亟需解决的重要课题。

正电子发射计算机断层显像仪 (PET/CT) 是一项将解剖定位与功能成像相结合的先进影像学检查方法, 用于精准预测疗效。PET/CT 技术结合了 PET 和 CT 的视觉图像数据, 实现了高通量数据的定量分析。它能够揭示肉眼难以辨识的病变特征和生物学信息, 已在病灶良恶性鉴别、肿瘤进展及类型分析等多个领域得到应用。此外, PET/CT 为影像组学提供了代谢和解剖两种图像, 是诊断肺癌、分期与再分期、放疗靶区勾画 (特别是在合并肺不张或有静脉 CT 造影禁忌症的情况下)、疗效和预后评估的最佳方法之一。通过影像组学技术的应用, PET/CT 图

像得到了深入分析和挖掘。肺癌作为目前影像组学研究中最广泛、最具特征的恶性肿瘤, 其诊断、鉴别非小细胞肺癌的原发或继发性及病理类型、判断淋巴结转移、预测放射治疗反应及疗效等方面, 两种技术的联合应用都取得了显著的研究进展。

1 明确肺癌诊断

早期诊断和治疗肺癌显著提高了患者的生存率和生活质量。在这一过程中, 影像学表现是关键, 但提高影像学诊断的准确性仍是一个挑战。随着胸部 CT 的广泛应用和影像设备性能的提升, 肺结节的检出率持续增加。为了及时发现恶性病变并减少对良性病变的过度治疗, 准确区分结节的良恶性至关重要。

Hu 等人使用 Lifex 软件从 PET 和 CT 图像中提取影像组学特征, 并采用 LASSO 算法建立逻辑回归模型, 以区分孤立性肺腺癌和肺结核。研究发现, 来自 PET 的四个特征标准摄取值标准差、直方图偏度、直方图峰度和灰度共生矩阵相关性具有显著差异。LR 模型的 AUC 值超过 0.86, 其预测性能优于临床模型, 并与复杂模型相当。该研究使用了两种不同的扫描仪, 但对结果没有影响。

提高 PET/CT 对恶性肺结节诊断特异性的研究是当前亟待解决的问题之一。研究人员发现, 影像组学技术在肺结节的良恶性鉴别和降低 PET/CT 图像假阳性率方面均优于传统方法。

2. 鉴别非小细胞肺癌是原发还是继发及病理类型

四川大学华西医院开展的一项研究, 纳入了 769 名经病理诊断为原发性或转移性肺癌的患者^[5]。Kirienko

等^[6]的研究利用 Lifex 软件从 PET 和 CT 图像中提取影像组学特征, 并采用线性判别分析 (LDA) 法对这些特征进行分析和分类。研究发现, 该方法能够有效鉴别原发性肺癌与肺转移癌 (AUC>0.90) 以及不同肺癌病理亚型 (AUC 在 0.61-0.97)。研究使用了两种不同的扫描仪, 并且验证集与训练集的结果一致, 从而证明了该方法具有良好的重复性。

Bianconi 等^[7]的研究揭示, 在 PET 特征上, 鳞状细胞癌显示出更强的变异性 (如标准摄取值的标准差 SUVstd 和熵) 以及更低的均匀性, 而腺癌则表现出相反的特征。

随着肺癌筛查的普及和技术的进步, 越来越多的早期较小病变被发现。然而, 目前影像组学分析仅限于 64 体素以上的病灶, 这可能成为一个难题。此外, 肺腺癌的 18F-FDG 摄取较低, 导致一些早期小病灶因摄取不足而无法进行有效分析, 从而影响结果的准确性。

3 是否有淋巴结转移

淋巴结转移是 NSCLC 中最常见的转移途径, 也是影响疾病分期和预后的重要因素。据统计, 存在淋巴结转移的 NSCLC 患者五年生存率介于 26%至 53%之间^[8]。因此, 确定 NSCLC 患者是否发生淋巴结转移对于制定治疗方案至关重要。研究指出, CT 扫描在识别纵隔淋巴结转移方面的综合敏感度仅为 51%^[9], 这意味着 CT 上未见增大的淋巴结并不能完全排除转移的可能性。PET/CT 被认为是评估淋巴结状态的最全面和准确的影像学手段。临床上, 放射性葡萄糖类似物 18F-FDG 被广泛用于检测身体组织的代谢活性^[10], 癌细胞因其高代谢特性会吸收更多的 18F-FDG, 在 PET/CT 图像上表现为代谢活性增高的“热点”^[11]。通常使用最大标准化摄取值 (SUVmax) 来衡量组织对 18F-FDG 的吸收程度, 若淋巴结的 SUVmax 超过 2.5, 则通常被视为转移的迹象^[12]。然而, 由于肺癌患者常伴有急慢性肺部炎性疾病, 18F-FDG 也可能被肉芽肿性和感染性淋巴结摄取, 导致 PET 图像上出现高摄取, 从而产生假阳性结果^[13]。此外, 体重、血糖等多种因素也可能影响检测结果^[14]。而且, PET/CT 的高昂费用和较低的普及度也限制了其在临床中的广泛应用。

随着影像组学技术的兴起, 影像学可利用的定量特征显著增加, 为淋巴结分期提供了更多有效的预测信息, 使得影像学分析有可能替代侵入性的病理诊断技术 (如手术、纵隔镜)^[15]。Wang 等^[16]的研究发现, 偏度、总能量、灰度游程长度矩阵 (GLRLM) 中的小依赖低灰度强调和灰度非均匀性归一化是预测 NO 期肺腺癌隐匿性淋巴结转移最有效的影像组学特征。此外, 多模态影像组学分析通过从不同角度反映肿瘤特征, 可以进一步提升预测效

能。Zheng 等^[17]回顾性分析了 716 例 NSCLC 患者的临床变量及原发肿瘤的 PET 组学特征, 使用支持向量机建立模型预测纵隔淋巴结转移, 其 AUC 达到 0.813, 这表明基于 PET/CT 的影像组学模型为 NSCLC 患者的淋巴结分期提供了有价值的信息。传统 PET/CT 在诊断 NSCLC 淋巴结转移时, 通常依赖于代谢、大小和形态等参数, 但隐匿性淋巴结转移的存在使得准确分期更加复杂。Qiao 等^[18]从 NO 期 NSCLC 患者的 CT 和 PET 图像中提取了原发肿瘤的影像组学特征, 并结合临床指标构建了一个 Nomogram 预测模型, 其在训练集和测试集中的 AUC 分别为 0.884 和 0.881, 显示出良好的校准和辨别能力, 准确检测了淋巴结微转移。另一项研究回顾性分析了 716 例非小细胞肺癌患者, 证实基于 18F-FDG PET/CT 分析的影像组学模型在纵隔淋巴结分期方面表现出色 (AUC:0.81, 敏感性:0.794, 特异性:0.704)^[19]。LIU 等^[20]通过构建基于深度学习的多模态融合模型, 该模型综合了 PET 影像和 CT 影像, 同时省去了医生勾画肿瘤的过程, 采用直接读取影像的方式, 在预测 NSCLC 淋巴结转移方面展现了较高的准确性和特异性。然而, 由于一些良性病变引起的炎性淋巴结可能导致纵隔内轻度 18F-FDG 摄取, 这可能掩盖淋巴结内小的转移灶, 加之转移淋巴结太小而无法精确描绘, 这些因素都降低了影像组学分析的准确性, 因此仍需进一步研究。

4 预测放射治疗反应及疗效

放射治疗是治疗晚期非小细胞肺癌的关键方法。目前, 立体定向体部放疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 已成为不可切除肺癌患者的首选治疗方案^[21]。然而, 精确地定位照射野并给予适当的放射剂量以达到临床效果, 这一过程存在矛盾。Carles 等^[22]利用 MatLab 算法从 PET 图像中提取影像组学特征, 这些特征包括灰度共生矩阵、灰度游程长度矩阵、灰度大小区域矩阵和邻域灰度差分矩阵。他们的分析揭示了累积直方图曲线下面积的变化能够预测 NSCLC 患者放化疗后的局部复发, AUC 值达到或超过 0.8。他们通过半自动分割的对比度导向算法和人工分割获得了相似的结果, 这不仅证明了模型的稳定性, 还标志着向自动化迈进了一步。在 SBRT 之前循环肿瘤细胞水平升高, 或 SBRT 后 CTC 持续可检测的患者, 其复发风险显著增加。Takeda 等^[23]从 18F-FDG PET 图像中提取了三个常规参数, 包括最大标准摄取值、代谢肿瘤体积和总病灶糖酵解, 以及四个纹理参数, 包括熵、相异度、高强度大区域强调和区域百分比。研究结果表明, HILAE 是 SBRT 后局部复发的重要预测因子, AUC 值为 0.72。Dissaux 等的研究^[24]显示, 来自 GLC

M的PET信息相关性²和来自NGTDM的PET纹理强度与SBRT后局部控制相关。结合这两个PET特征(信息相关性²和纹理强度的截断值分别为0.89和45.11)的模型,预测局部控制的准确率达到94%,灵敏度为100%,特异度为88%。影像组学可以预测早期NSCLC立体定向消融放疗(stereotactic ablation radiotherapy, SABR)的疗效,并反映出SABR后局部复发的早期变化(AUC为0.85)^[25],这比医生的主观判断更为准确^[26]。Yu等^[27]构建了一个包含12个影像组学特征的训练模型,发现该模型可以对接受手术切除肿瘤或SABR的患者进行分析评估,提示影像组学可以作为一种无创手段来预测放疗效果并监测预后。研究证明,组学模型能够发现SABR对寡转移性NSCLC病灶的有效性,并带来良好的治疗结果。此外,影像组学早期预测治疗反应或评估治疗结果,可以帮助临床及时调整治疗方案,避免肿瘤进展或复发。

5 小结

影像组学作为一种非侵入性、快速、低成本的获取方法,能够获取肿瘤时间和空间异质性,并预测肿瘤的遗传变异,在NSCLC个体化诊疗方面具有明显的价值,为临床降低安全风险、减低健康负担、提高治疗效果、改善疾病预后中发挥着重要作用。18F-FDG PET/CT影像组学在传统影像学基础上提供了更好的组织代谢特征用来表达潜在的生物学过程,在肿瘤诊断、疗效评价、预后预测等方面都取得了较好的结果,可以预测该技术在未来会有很好的应用前景。尽管PET/CT影像组学对NSCLC诊疗的预测价值已在不少研究中证实,但其仍面临诸多难题与挑战。首先,PET/CT图像通过不同参数和机型的PET/CT扫描仪采集获得,可能会对图像的参数特征产生影响。但正是这种异质性降低了模型的过拟合,保证了其稳定性和通用性。其次,影像组学分析的结果很大程度上取决于影像质量,影像质量的不足可能会影响分析结果的准确性。其次,影像组学需要大样本数据集训练模型,否则可能会影响模型的可靠性和泛化能力。同时,影像组学需要对不同来源的影像数据进行标准化处理以确保数据的一致性和可比性。此外,很多研究样本量较少,虽然运用了多种机器模型算法,仍无法避免数据集划分不一致造成结果的不稳定性。目前无论是影像组学的研究还是回顾性分析,仍需要更大的多中心研究、前瞻性研究来开发预测模型以确定临床获益,促进精准医疗的发展。未来影像组学将继续发展和演变,以提高影像组学分析的准确性、速度和可靠性,并将其应用到更广泛的临床实践中,为患者的治疗和预后带来更大的益处。

参考文献

- [1] Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(5): 409-436.
- [2] 汤秋菊, 陈松. 人工智能和PET/CT影像组学在非小细胞型肺癌诊疗中的应用[J]. *临床放射学杂志*, 2024, 43(05): 714-717.
- [3] Balagurunathan Y, Gu Y, Wang H, Kumar V, Grove O, Hawkins S, Kim J, Goldgof DB, Hall LO, Gatenby R A, Gillies RJ. Reproducibility and Prognosis of Quantitative Features Extracted from CT Images. *Transl Oncol*. 2014 Feb 1; 7(1): 72-87.
- [4] 尹凯文, 魏巍, 熊海林, 等. I¹²⁵I期可切除周围型非小细胞肺癌患者临床及高分辨率CT影像特征与EGFR基因突变的相关性研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2023, 47(8): 461-467.
- [5] Zhou Y, Ma XL, Zhang T, et al. Use of radiomics based on 18F-FDG PET/CT and machine learning methods to aid clinical decision-making in the classification of solitary pulmonary lesions: an innovative approach [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(9): 2904-2913.
- [6] Kirienko M, Cozzi L, Rossi A, et al. Ability of FDG PET and CT radiomics features to differentiate between primary and metastatic lung lesions [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(10): 1649-1660.
- [7] Bianconi F, Palumbo I, Fravolini ML, et al. Texture analysis on [18F]FDG PET/CT in non-small-cell lung cancer: correlations between PET features, CT features, and histological types [J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(6): 1200-1209.
- [8] 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: 39-51.
- [9] Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Non-invasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guideline (2nd edition) [J]. *Chest*, 2007, 132: 178S-201S.

- [10] Zhao J, Wang H, Zhang Y, et al. Deep learning radiomics model related with genomic phenotypes for lymph node metastasis prediction in colorectal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2022, 167: 195-202.
- [11] Shi J, Dong Y, Jiang W, Qin F, Wang X, Cui L, Liu Y, Jin Y, Luo Y, Jiang X. MRI-based peritumoral radiomics analysis for preoperative prediction of lymph node metastasis in early-stage cervical cancer: A multi-center study. *Magn Reson Imaging*. 2022 May; 88: 1-8. doi:10.1016/j.mri.2021.12.008. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34968703.
- [12] 贺蓓, 陈敏. 肺癌影像组学研究进展 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2020, 28(5): 397-400.
- [13] Yin G, Song Y, Li X, et al. Prediction of mediastinal lymph node metastasis based on 18F-FDG PET/CT imaging using support vector machine in non-small cell lung cancer [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31: 3983-3992.
- [14] 万齐, 李新春, 梁长虹. 影像组学评价非小细胞肺癌疗效进展 [J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(11): 1718-1721.
- [15] 张斌, 马玉波, 耿彦方, 等. 18F-FDG PET/CT 图像纹理分析在非小细胞肺癌中的应用价值 [J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38: 1852-1856.
- [16] Wang L, Li T, Hong J, et al. 18F-FDG PET-based radiomics model for predicting occult lymph node metastasis in clinical N0 solid lung adenocarcinoma [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11: 215-225.
- [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.
- [18] Qiao J, Zhang X, Du M, et al. 18F-FDG PET/CT radiomics nomogram for predicting occult lymph node metastasis of non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 974934.
- [19] Zheng K, Wang X, Jiang C, et al. Pre-operative prediction of mediastinal node metastasis using radiomics model based on 18F-FDG PET/CT of the primary tumor in non-small cell lung cancer patients [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 673876.
- [20] 刘秀婷, 李子荣, 祁婧, 等. 基于 PET/CT 图像融合的非小细胞肺癌淋巴结转移预测 [J/OL]. *湖北大学学报 (自然科学版)*: 1-8 [2024-10-13]
- [21] 孙明亮, 徐建宇. 早期非小细胞肺癌立体定向放疗的相关研究 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(1): 53-56.
- [22] Carles M, Fechter T, Radicioni G, et al. FDG-PET radiomics for response monitoring in non-small-cell lung cancer treated with radiation therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 814.
- [23] Takeda K, Takanami K, Shirata Y, et al. Clinical utility of texture analysis of 18F-FDG PET/CT in patients with Stage I lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy [J]. *J Radiat Res*, 2017, 58(6): 862-869.
- [24] Dissaux G, Visvikis D, Da-Ano R, et al. Pretreatment 18F-FDG PET/CT Radiomics Predict Local Recurrence in Patients Treated with Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicentric Study. *J Nucl Med*. 2020 Jun; 61(6): 814-820.
- [25] 陈佳艳, 王佳舟, 张军华, 等. 基于 CT 或 PET/CT 的影像组学信息预测 I 期非小细胞肺癌立体定向消融放疗疗效的初步研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(2): 128-134.
- [26] Mattonen SA, Palma DA, Johnson C, et al. Detection of local cancer recurrence after stereotactic ablative radiation therapy for lung cancer: physician performance versus radiomics assessment [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(5): 1121-1128.
- [27] Yu W, Tang C, Hobbs BP, et al. Development and validation of a predictive radiomics model for clinical outcome in stage I non-small cell lung cancer [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2018, 102(4): 1090-1097.

作者简介: 刘晓晴 (1999.08.08), 女, 汉族, 河北人, 在读研究生, 河北医科大学, 放射肿瘤学。