

¹⁸F-FDG PET/CT影像组学预测非小细胞肺癌亚型的研究

沙雪¹, 巩贯忠², 邓红彬³, 仇清涛², 李登旺¹, 尹勇^{1,2}

1. 山东师范大学物理与电子科学学院/山东省医学物理图像处理技术省级重点实验室, 山东 济南 250358; 2. 山东大学附属山东省肿瘤医院放射物理技术科, 山东 济南 250117; 3. 南京医科大学第二附属医院, 江苏 南京 210011

【摘要】目的:探究基于治疗前¹⁸F-FDG PET/CT影像组学特征预测非小细胞肺癌(NSCLC)病理亚型的可行性。**方法:**回顾性分析100例NSCLC患者治疗前的¹⁸F-FDG PET/CT图像,其中腺癌60例,鳞癌40例。首先在PET图像上勾画大体肿瘤靶区(GTV),从GTV内提取肿瘤代谢参数和纹理参数。使用Pearson相关系数和ROC曲线评估特征预测NSCLC病理亚型的效能,并计算其敏感性、特异性和最佳阈值。**结果:**共提取107个特征,有87个特征在鳞癌与腺癌之间差异有统计学意义($P<0.05$)。其中,有8个特征与病理类型具有相关性($r>0.4$),AUC均高于0.7。逆差矩、同质性、短区域因子作为预测因子,其ROC曲线下面积分别达到0.770、0.768和0.754,其敏感性和特异性分别为0.949和0.475、0.795和0.607、0.821和0.639。**结论:**腺癌、鳞癌的部分影像组学特征反应的肿瘤异质性有望为病理诊断提供一种高效、无创的检测方法。

【关键词】非小细胞肺癌;PET/CT;影像组学;病理亚型

【中图分类号】R734.2;R445

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)03-0311-05

¹⁸F-FDG PET/CT radiomic features for predicting the subtypes of non-small-cell lung cancer

SHA Xue¹, GONG Guanzhong², DENG Hongbin³, QIU Qingtao², LI Dengwang¹, YIN Yong^{1,2}

1. Shandong Province Key Laboratory of Medical Physics and Image Processing Technology, School of Physics and Electronics, Shandong Normal University, Ji'nan 250358, China; 2. Department of Radiation Oncology, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250117, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

Abstract: Objective To investigate the feasibility of using pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT radiomic features to predict the pathological subtypes of non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT images of 100 NSCLC patients, including 60 adenocarcinoma (ADC) patients and 40 squamous cell carcinoma (SqCC) patients, were analyzed retrospectively. After the gross tumor volume was delineated on PET images, the metabolic parameters and texture parameters were extracted from gross tumor volume. Pearson correlation coefficients and receiver operating characteristic curve were used to assess the performances of the predictive features in the prediction of the pathological subtypes of NSCLC, and to calculate the sensitivity, specificity and optimal threshold of these features. **Results** Of 107 features extracted in this study, 87 features reflected the differences between ADC and SqCC ($P<0.05$). Among the 87 features, there were 8 features related to the pathological subtypes ($r>0.4$), and their AUC values were all higher than 0.7. Three features with the best predictive performance, namely inverse difference moment, homogeneity and short-zone emphasis, were selected as predictive factors. The AUC values of the 3 predictive factors reached 0.770, 0.768 and 0.754, respectively, and their sensitivity and specificity were 0.949 and 0.475, 0.795 and 0.607, 0.821 and 0.639, respectively. **Conclusion** Tumor heterogeneity reflected in the radiomic features of ADC and SqCC is expected to provide an efficient and non-invasive detection method for the diagnosis of tumor subtypes.

Keywords: non-small-cell lung cancer; PET/CT; radiomics; pathological subtype

前言

【收稿日期】2018-12-19

【基金项目】山东省重点研发计划(2018GSF118006)

【作者简介】沙雪, 硕士, 研究方向: 医学图像处理, E-mail: shaxue916@163.com

【通信作者】尹勇, 博士, 研究员, 研究方向: 肿瘤放射物理, E-mail: yongyinsd@163.com

目前,肺癌的发生率和致死率仍居高不下,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占全部肺癌的85%^[1]。肺癌亚型早期确定一方面有助于制定正确的治疗方案,另一方面有利于评估患者预后,有望提高肺癌的治愈率。目前,组织病理学与分子生物学是肿瘤病理诊断的金标准,却通常只能在手术切除或穿刺活检等离体组织标本上进行,获取组织标本不仅具有

侵入性,易受标本取材影响,且不能反映肿瘤组织的整体状况^[2]。与上述方法相比,影像学的优势在于无创伤性,并可在活体实时进行,具有可重复性,这种优势使得基于图像分析肿瘤异质性的临床应用越来越受到重视。对于¹⁸F-FDG PET/CT图像,已有研究表明最大标准摄取值(Max Standardized Uptake Value, SUV_{max})和病理诊断之间存在相关性,而代谢参数并未完整描述肿瘤异质性^[3]。本研究旨在定量分析腺癌与鳞癌¹⁸F-FDG PET/CT影像组学特征差异,筛选预测NSCLC亚型的特征。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2014年10月~2017年5月在山东省肿瘤医院接受治疗前行¹⁸F-FDG PET/CT检查的NSCLC患者100例,其中腺癌60例,鳞癌40例。年龄36~85岁,中位年龄62岁,男62例、女38例。纳入标准:①初次治疗前接受¹⁸F-FDG PET/CT检查的NSCLC患者;②有明确的手术病理资料和治疗资料。排除标准:①有其他肿瘤;②单肺或双肺≥2个原发灶;③有转移病灶。入组患者的病例资料如表1所示。

表1 入组患者的病例资料
Tab.1 Clinical characteristics of enrolled patients with non-small-cell lung cancer

特征	腺癌	鳞癌
年龄(平均年龄)	36~85(62.1)	37~77(62.4)
性别(男/女)	31/29	31/9
抽烟(是/否)	20/40	32/8
T分期	T ₁	11
	T ₂	33
	T ₃	8
	T ₄	8
N分期	N ₀	13
	N ₁	10
	N ₂	17
	N ₃	20
肿瘤大小/cm ³	1.15~148.61	2.37~192.64

1.2 PET/CT图像获取及大体肿瘤靶区(GTV)勾画

所有患者的PET/CT图像获取均由PHILIPS Gemini TF PET/CT机获取。患者空腹6h以上,血糖

水平正常,静脉注射¹⁸F-FDG 4.4 MBq/kg,平静休息60 min后行CT和PET胸部断层扫描,所有图像均在自由呼吸下获得,PET图像经衰减校正、迭代重建后行多层面、多幅显像,并与CT图像进行融合,图像清晰。将图像导入MIM software,以SUV≥2.5绝对阈值自动勾画GTV,之后经两位高年资放射医师共同修改并确认靶区,提取影像组学参数。

1.3 PET/CT特征提取软件

本研究中影像特征提取均使用基于MATLAB 8.3的CGITA(Chang-Gung Image Texture Analysis)软件。CGITA是一个开源的基础软件平台,可以简化影像组学特征的提取流程,其数据透明且可移植,使用灵活,为影像组学特征的提取和与其他领域的合作研究提供较好的基础。对于常见的影像组学工作流程,如多模态数据的输入和回顾性研究、特征提取算法的实现和多个研究机构的数据共享等,都可以在CGITA软件上完成^[4]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析,首先采用非参数Mann-Whitney Test检验从107个特征中找出差异有统计学意义的特征,分析特征与病理类型的相关性,对预测指标进行受试者特征曲线(ROC)分析并计算YOUDEN指数,找出预测指标的最佳界限值、敏感性和特异性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 图像参数差异比较

本研究共分别提取107个特征,其中包括代谢参数特征(SUV statistics)49个、纹理特征(Texture)13个、体素特征(Voxel-alignment)11个、灰度大小特征(Intensity-size-zone)11个、共生矩阵特征(Cooccurrence Matrix)7个、归一化共生矩阵特征(Normalized Cooccurrence Matrix)6个、邻域强度差异矩阵特征(Neighborhood intensity-difference Matrix)5个和邻域灰度相关矩阵特征(Neighboring Gray Level Dependence Matrix)5个。腺癌与鳞癌差异具有统计学意义的特征共有87个,其分布如表2所示。

2.2 相关性分析

Pearson相关分析结果表明,在腺癌与鳞癌的¹⁸F-FDG PET/CT图像差异有统计学意义的87个特征中,有8个特征与病理类型表现出较高的相关性($r > 0.4, P < 0.05$),这些特征均和病理类型呈现负相关,即特征值越小,预测病理类型的准确度越高。相关系数 r 和 P 值如表3所示。

表2 两类患者图像特征有差异的参数分布
Tab. 2 Distribution of features reflecting the differences between two subtypes

类别	特征个数
代谢特征	42
纹理特征	8
灰度区域大小特征	8
体素特征	6
归一化共生矩阵特征	6
邻域灰度差分矩阵特征	5
邻域灰度相关矩阵特征	5

表3 影像组学特征与病理类型的相关性

Tab.3 Correlation between radiomic features and pathological subtypes

类别	特征名称	相关系数	P 值
体素特征	短游程矩阵	-0.427	0.000
灰度区域大小特征	短区域特征	-0.431	0.000
归一化共生矩阵特征	同质性	-0.451	0.000
	异质性	-0.421	0.000
	逆差矩	-0.444	0.000
共生矩阵特征	相关性	-0.405	0.000
纹理特征编码的共生矩阵	编码熵	-0.425	0.000
邻域灰度相关矩阵特征	熵	-0.400	0.000

2.3 ROC分析

ROC曲线分析结果表明,与病理类型具有较高相关性的8个特征均具有一定的预测价值,其ROC曲线下面积(AUC)值都大于0.7。其中,基于标准化共生矩阵的逆差矩特征和基于共生矩阵的同质性特征表现出了最佳的预测性能,其AUC值同为0.768。ROC曲线如图1所示,参数的AUC值统计结果如表4所示。

2.4 特征参数的最佳阈值

通过ROC分析计算各个坐标的YOU DEN指数,根据最大YOU DEN数值分析特征的敏感性、特异性和最佳阈值,其敏感性达到0.615~0.949,特异性达到0.475~0.770。具体数值如表4所示。

3 讨论

对于CT或MRI图像,已有多项研究将图像特征与基础病理生理学特性(包括基因组学)联系起来,而之前由于PET图像低分辨率的影响,使得图像特征

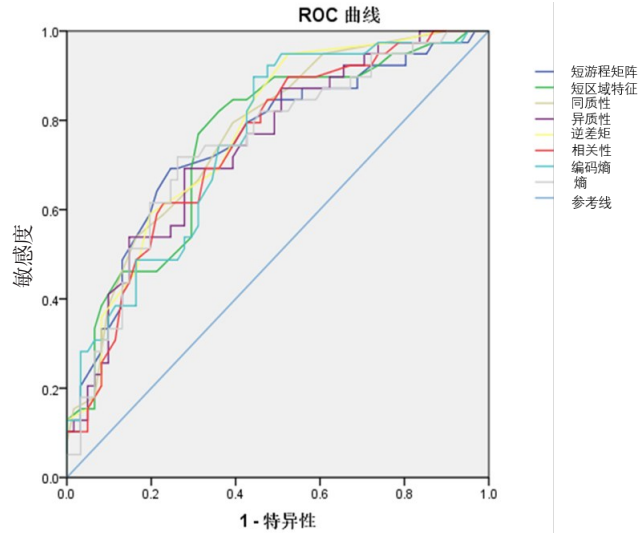


图1 不同参数鉴别腺癌、鳞癌的ROC曲线

Fig.1 Receiver operating characteristic curve of features to differentiate adenocarcinoma and squamous cell carcinoma

在PET中未充分发挥其价值,已有的报道也只局限于预测预后和对放疗计划的评估^[5-6]。¹⁸F-FDG PET/CT图像显示的是组织对¹⁸F-FDG摄取的特异性分布,在肿瘤显像中表现出FDG摄取的非均一性。¹⁸F-FDG PET/CT显像作为一种无创、三维的功能成像方法,可对肿瘤病灶进行评估,对于肿瘤的良恶性诊断、亚型鉴别、临床分期、疗效评价、监测复发及转移、寻找肿瘤原发灶等方面应用具有重要的临床价值^[7-9]。肺癌的病理类型较复杂,不同病理类型NSCLC间的发病机制、病理生理以及组织学均存在显著差异,其反映在图像上也必定存在差异^[10]。因此在治疗前,了解NSCLC的图像与病理亚型之间的关系对临床治疗方案的选择具有重要的意义。

异质性是恶性肿瘤的显著特征,影像组学的开发与应用为量化肿瘤异质性提供了重要的工具^[11]。影像组学是使用计算机软件从传统的医学图像中提取高通量的影像特征,可挖掘到肉眼观察不到的数据信息,用于判断组织特性、预后分析和对治疗的反应,已成为个体化精准医学的重要辅助工具之一^[12]。影像组学在NSCLC应用方面已有部分报道,Pyka等^[13]对45例I期NSCLC患者的PET图像进行分析,发现熵、相关性、对比度、粗糙度和繁忙度均与接受立体定向放射治疗后肿瘤局部复发有很大的相关性,可以作为评估预后的预测因子。Miwa等^[14]对54例NSCLC患者的PET图像进行分析,筛选出24个纹理特征,发现分形维数和瘤内FDG摄取可以帮助区分良性、恶性肺结节。Coroller等^[15]对85例局部晚期NSCLC患者的CT图像进行分析,使用影像组学

表4 ROC曲线分析的敏感性、特异性和最佳阈值

Tab.4 Sensitivity, specificity, and optimal threshold of these features

特征名称	平均值±标准差		AUC值	敏感性	特异性	截断值
	腺癌	鳞癌				
短游程矩阵	0.803±0.104	0.687±0.142	0.750	0.692	0.754	0.750
短区域特征	0.832±0.070	0.764±0.067	0.754	0.821	0.639	0.800
同质性	0.180±0.034	0.218±0.040	0.768	0.795	0.607	0.833
异质性	9.022±2.384	7.015±1.766	0.743	0.692	0.721	7.410
逆差矩	0.094±0.029	0.127±0.037	0.770	0.949	0.475	0.090
相关性	0.582±0.157	0.711±0.116	0.743	0.615	0.770	0.710
编码熵	3.000±0.331	3.313±0.314	0.753	0.897	0.557	3.020
熵	-0.919±0.599	-1.500±0.719	0.744	0.718	0.738	-1.110

方法分别提取淋巴结和原发肿瘤的影像学参数,发现淋巴结的表型信息比原发肿瘤更能有效地预测病理反应。本研究通过分析¹⁸F-FDG PET/CT影像组学参数与NSCLC病理结果的相关性,评估其预测NSCLC亚型的价值。

本研究结果显示,腺癌与鳞癌部分影像组学特征有很大差异,其差异特征分布在代谢参数42个、灰度和纹理参数45个。因此,代谢特征并未完整描述肿瘤特性,一些图像特征,如逆差距、同质性、短区域因子等比代谢参数与NSCLC亚型有更高的相关性,对这些特征进行量化分析可以为患者提供比代谢指标更高的临床价值。本研究发现,有8个特征与NSCLC亚型具有较高的相关性,而其中4个都是基于共生矩阵。基于共生矩阵的纹理参数是描述邻域灰度差异矩阵的一种二阶纹理特征,它反映了熵、能量、对比度和肿瘤的代谢异质性,使得这些基于共生矩阵的纹理参数与肿瘤病理学具有相关性得到合理解释。

诊断是治疗的前提,只有及时确诊才能实施有效的治疗方案,延长患者生存。经皮穿刺活检是临床最常用的病理检测方式,但其易受病灶大小、病灶壁厚度和病灶良恶性的影响^[16]。Priola等^[17]分析612例影像学发现肺部有病变的患者,在CT引导下经皮穿刺活检,确诊为肺癌后再行手术切除,结果表明,穿刺标本和手术病理结果符合率为83.3%。病灶大小和良恶性是影响诊断准确性的主要因素,良性、恶性病变诊断的准确率分别为67%和92%,直径小于1.5 cm(68%)和大于5.0 cm(78%)的病变较直径1.5~5.0 cm(87%)的病变诊断正确率较低。而本研究结果显示,逆差矩的敏感性达到了0.949,相关性的特异

性达到了0.770,在一定程度上其检出特性优于穿刺活检。

本研究使用影像组学特征进行分析,具有非创伤性、特异性和可重复性等特点,不受患者个体影响,且可连续观察肿瘤的变化和整体特征,因此有较高的实用性。但是本研究尚处于初步阶段,仍然需要后期大量研究进行完善。首先需要将影像特征与其他临床特征的相关性进行分析,完成病理类型预测的单变量和多变量分析并建立预测模型。其次,本次研究是一个回顾性研究,患者图像的靶区勾画、特征提取等,可能会给本次实验的研究带来一些误差^[18-19]。影像组学作为医学图像处理的新兴研究领域,其研究结果仍然需要大量的数据去证实^[20-21]。

影像组学作为一种新的图像后处理技术,在描述肿瘤特征中发挥了重要作用。综上所述,PET影像组学参数具有鉴别病理类型的能力,定量分析这些参数,可以为病理诊断提供一种高效、无创的方法。

【参考文献】

- [1] FAVE X, ZHANG L, YANG J, et al. Delta-radiomics features for the prediction of patient outcomes in non-small cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 588.
- [2] 刘慧, 王小宜, 龙学颖. 基于CT图像纹理分析肿瘤异质性的研究进展及应用[J]. 国际医学放射学杂志, 2016, 39(5): 543-548.
LIU H, WANG X Y, LONG X Y. Research progress and clinical application of tumor heterogeneity based on CT texture analysis[J]. International Journal of Medical Radiology, 2016, 39(5): 543-548.
- [3] 任红亮, 徐文贵, 尤健, 等. 探讨PET/CT原发灶SUV_{max}在肺鳞癌患者术后预后中的意义及与临床病理特征的关系[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(4): 192-199.
REN H L, XU W G, YOU J, et al. Analysis of the role of PET/CT SUV_{max} in prognosis and its correlation with clinicopathological characteristics in resectable lung squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2016, 19(4): 192-199.

- [4] FANG Y H, LIN C Y, SHIH M J, et al. Development and evaluation of an open-source software package "CGITA" for quantifying tumor heterogeneity with molecular images[J]. *Biomed Res Int*, 2014(5): 248505.
- [5] LIANG C, HUANG Y, HE L, et al. The development and validation of a CT-based radiomics signature for the preoperative discrimination of stage I-II and stage III-IV colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (21): 31401-31412.
- [6] HUI L, YITIAN Z, BURNSIDE E S, et al. Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TCIA data set[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2016, 2(1): 16012.
- [7] PERIGAUD C, BRIDJI B, ROUSSEL J C, et al. Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(4): 731-736.
- [8] LEE B E, VON HAAG D, LOWN T, et al. Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(3): 746-752.
- [9] HATT M, TIXIER F, PIERCE L, et al. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present any future[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(1): 151-165.
- [10] SIGEL C S, MOREIRA A L, TRAVIS W D, et al. Subtyping of non-small cell lung carcinoma: a comparison of small biopsy and cytology specimens[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(11): 1849-1856.
- [11] TSUJIKAWA T, YAMAMOTO M, SHONO K, et al. Assessment of intratumor heterogeneity in mesenchymal uterine tumor by an ¹⁸F-FDG PET/CT texture analysis[J]. *Ann Nucl Med*, 2017, 31(10): 752-757.
- [12] 王敏, 宋彬, 黄子星, 等. 大数据时代的精准影像医学:放射组学[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(6): 752-755.
- WANG M, SONG B, HUANG Z X, et al. Precision medical imaging in big data: radiomics[J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2016, 23(6): 752-755.
- [13] PYKA T, BUNDSCHUH R A, ANDRATSCHKE N, et al. Textural features in pre-treatment [¹⁸F]-FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10(1): 100.
- [14] MIWA K, INUBUSHI M, WAGATSUMA K, et al. FDG uptake heterogeneity evaluated by fractal analysis improves the differential diagnosis of pulmonary nodules[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(4): 715-719.
- [15] COROLLER T P, AGRAWAL V, HUYNH E, et al. Radiomic-based pathological response prediction from primary tumors and lymph nodes in NSCLC[J]. *Thorac Oncol*, 2017, 12(3): 467-476.
- [16] STEINFORT D P, RUSSELL P A, TSUI A, et al. Interobserver agreement in determining non-small cell lung cancer subtype in specimens acquired by EBUS-TBNA[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(3): 699-705.
- [17] PRIOLA A M, CATALDI A, CATALDI A, et al. Accuracy of CT-guided transthoracic needle biopsy of lung lesions: factors affecting diagnostic yield[J]. *Radiol Med*, 2007, 112(8): 1142-1159.
- [18] NYFLOT M J, YANG F, BYRD D, et al. Quantitative radiomics: impact of stochastic effects on textural feature analysis implies the need for standards[J]. *J Med Imaging*, 2015, 2(4): 041002.
- [19] NYFLOT M J, YANG F, BYRD D, et al. TU-AB-BRA-04: quantitative radiomics: sensitivity of PET textural features to image acquisition and reconstruction parameters implies the need for standards[J]. *Med Phys*, 2015, 42(6 Part 31): 3587.
- [20] LEE J W, LEE S M. Radiomics in oncological PET/CT: clinical applications[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 52(3): 1-20.
- [21] GJR C, AZAD G, OWCZARCZYK K, et al. Challenges and promises of PET radiomics[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(4): 1083-1089.

(编辑:陈丽霞)