

Diagnostic models of solitary pulmonary mass lesion based on PET metabolic parameters

JIANG Wei¹, XU Wengui^{1*}, ZHANG Rui ping², ZHU Lei¹

(1. Department of Molecular Imaging and Nuclear Medicine, 2. Department of Radiotherapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjint Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

[Abstract] **Objective** To establish mathematical prediction models based on PET metabolic parameters, and to explore their value for differentiating benign and malignant solitary pulmonary lesions. **Methods** Data of 135 patients with solitary pulmonary lesions who underwent ¹⁸F-FDG PET/CT scan were retrospectively analyzed. PET metabolic parameters of the lesions were obtained, including metabolic tumor volume (MTV), maximum standardized uptake value (SUV_{max}), peak standardized uptake value (SUV_{peak}), mean standardized uptake value (SUV_{mean}) and total lesion glycolysis of standardized uptake value (SUV_{tlg}), as well as parameters of standardized uptake normalized to lean body mass (SUL), including SUL_{max}, SUL_{peak}, SUL_{mean} and SUL_{tlg}. The parameters above were used to establish support vector machine (SVM) models, which were selected according to the Akaike's information criterion (AIC). The diagnostic performances of the models were assessed with ROC curves. The permutation test was used for internal validation. **Results** Two sets of optimization models were obtained and recorded as Mgroup A (include MTV, SUV_{peak} and SUV_{tlg}) and Mgroup B (include MTV, SUV_{peak} and SUL_{tlg}). AUC of Mgroup A model was 0.865 (P=0.021), with the sensitivity of 82.72%, specificity of 83.33% and diagnostic accuracy of 82.96%, of Mgroup B model was 0.863 (P=0.030), with the sensitivity of 82.72%, specificity of 83.33% and diagnostic accuracy of 82.96%, respectively. There was no statistically significant difference of AUC between the two models (P=0.294). Both models were reliable evaluated with the permutation test. **Conclusion** SVM models based on PET metabolic parameters can be used for differential diagnosis of benign and malignant solitary pulmonary lesions, whereas metabolic parameters corrected by lean body mass bring no remarkable improvement on diagnostic efficacy.

[Keywords] lung neoplasms; fludeoxyglucose F 18; positron-emission tomography; support vector machine

DOI:10.13929/j.1003-3289.201812012

基于 PET 代谢参数构建孤立性肺良恶性病变预测模型

江 伟¹, 徐文贵^{1*}, 张瑞平², 朱 磊¹

(1. 天津医科大学肿瘤医院分子影像与核医学科, 国家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, 2. 放疗科, 天津 300060)

[摘要] **目的** 基于 PET 代谢参数构建预测模型, 探讨其鉴别诊断孤立性肺良恶性病变的价值。 **方法** 回顾性分析

[第一作者] 江伟(1992—), 男, 四川巴中人, 在读硕士。研究方向: PET/CT 诊断与核素治疗。E-mail: Profjiangwei@163.com

[通信作者] 徐文贵, 天津医科大学肿瘤医院分子影像与核医学科, 国家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, 300060。E-mail: wenguixy@163.com

[收稿日期] 2018-12-04 **[修回日期]** 2019-03-14

接受¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 135 例孤立性肺病患者,测量病灶代谢参数,包括肿瘤代谢体积(MTV)、最大标准化摄取值(SUV_{max})、标准化摄取值峰值(SUV_{peak})、平均标准化摄取值(SUV_{mean})和标准化糖酵解总量(SUV_{tlg}),以及瘦体质量 SUV(SUL),包括 SUL_{max}、SUL_{peak}、SUL_{mean}和 SUL_{tlg}。利用支持向量机(SVM)对 PET 代谢参数构建模型,以赤池信息准则筛选最优化模型。绘制 ROC 曲线,评价模型对肺良恶性病变的诊断价值,以置换检验进行内部验证。**结果** 最终获得 2 个最优化模型(AIC 值均为-232.92),分别称为 Mgroup A(纳入参数为 MTV、SUV_{peak}和 SUV_{tlg})和 Mgroup B(纳入参数为 MTV、SUV_{peak}和 SUL_{tlg})。Mgroup A 模型诊断肺良恶性病变的 AUC 为 0.865(P=0.021),灵敏度 82.72%,特异度 83.33%,准确率 82.96%;Mgroup B 模型的 AUC 为 0.863(P=0.030),灵敏度 82.72%,特异度 83.33%,准确率 82.96%;2 个模型间 AUC 差异无统计学意义(P=0.294)。置换检验提示模型均稳定可靠。**结论** 基于 PET 代谢参数构建 SVM 模型对肺孤立性良恶性病变具有较好的鉴别诊断效能,但脂肪校正不能提高代谢参数的诊断效能。

关键词 肺肿瘤;氟脱氧葡萄糖 F18;正电子发射断层显像术;支持向量机

中图分类号 R734.2; R817.4 **文献标识码** A **文章编号** 1003-3289(2019)05-0696-05

孤立性肺良恶性病变的诊断一直是临床工作难点。¹⁸F-FDG PET/CT 是目前鉴别肺孤立性良恶性病变最有效的影像学检查手段之一^[1]。临床上常用最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})>2.5 作为鉴别良恶性病变的定量依据,但良性病变也可引起 FDG 高摄取,导致假阳性^[2];且 SUV_{max}仅反映肿瘤代谢最大值,受许多其他因素影响^[3]。在临床实践和研究中还有其他代谢参数,如肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、肿瘤糖酵解总量标准化摄取值(total lesion glycolysis standardized uptake value, SUV_{tlg})、标准化摄取值峰值(peak standardized uptake value, SUV_{peak})、平均标准化摄取值(mean standardized uptake value, SUV_{mean})等及相应的经脂肪校正的瘦体质量参数,可从不同角度反映肿瘤的代谢特点^[4]。随着计算机辅助诊断技术和人工智能技术的发展,将医学图像与分类预测模型相结合成为趋势。通过与支持向量机(support vector machine, SVM)、神经网络等数据挖掘技术的结合,建立疾病的分类预测或诊断模型,能辅助临床提高疾病的诊断效能^[5]。本研究基于 PET 代谢参数,建立 SVM 肺孤立性病变良恶性预测模型,并探讨其鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 1 月—2016 年 1 月于本院接受¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 135 例孤立性肺病患者资料,男 87 例,女 48 例,年龄 17~77 岁,平均(58.2±11.1)岁。纳入标准:①肺孤立性周围型病变;②初诊患者,PET/CT 扫描前未接受抗肿瘤治疗;③PET/CT 检查后 1~2 个月经外科手术或穿刺活检等获得病理结果;④病变体积>1.0 cm³;⑤病灶存在 FDG 摄取。排除标准:①伴有相应肺段支气管阻塞性肺炎或肺不张;②有明显钙化或坏死;③临床信

息不完整;④经后处理不能提取完整的代谢参数。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery 690 PET/CT 扫描仪,¹⁸F-FDG 由 GE Mini Trace 回旋加速器及自动合成系统制备,放射化学纯度≥95%。检查前患者禁食 4~6 h,血糖控制在 6.8 mmol/L 以下。静脉注射¹⁸F-FDG,剂量为 0.10~0.13 mCi/kg 体质量,待患者安静休息 60 min 后开始扫描,扫描范围自颅顶至股骨中段。首先进行 CT 扫描,管电压 120 kV,管电流 30~210 mA,层厚 3.75 mm,螺距 0.75;随后行 PET 三维采集,采集 4~5 个床位,每床位 2~3 min。

1.3 图像分析及参数获取 由 2 名有 3 年以上工作经验的核医学科医师通过协商进行图像处理及分析。采用迭代法重建,数据传入 Xeleris 工作站。采用 PET VCAR 软件,以百分阈值法勾画病灶 ROI,以 42% SUV_{max}为阈值,病灶中高于 42% SUV_{max}的区域均被勾画,获取 9 个代谢参数,包括 MTV、SUV_{max}、SUV_{peak}、SUV_{mean}、SUV_{tlg},以及经脂肪校正的瘦体质量 SUV(standardized uptake normalized to lean body mass, SUL),包括 SUL_{max}、SUL_{peak}、SUL_{mean}和 SUL_{tlg}。

1.4 模型的建立和验证 采用 Python 3.0 软件编程创建 SVM 模型。以病理结果为金标准,将 135 例患者的 9 个代谢参数全部纳入训练集中建模,以随机单个或组合参数进行完全训练建模,得到 2⁹-1=511 个模型;随后根据程序中嵌入的赤池信息准则(Akaike's information criterion, AIC)函数得出相应的 AIC 值并排序,AIC 值最小者为最优化模型,模型验证采用置换检验进行内部验证。

1.5 统计学分析 采用 R 3.0.1 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用两独立样本 *t* 检验比较良恶性患者间体质量指数(body mass index, BMI)的差异。绘制 ROC 曲线,获得灵敏度、特异度和准确率等

指标,以 DeLong 检验比较模型对肺孤立性良恶性病变的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

135 例孤立性肺良恶性病变中,恶性 81 例,男 53 例,女 28 例,平均年龄(61.9 ± 9.5)岁;良性 54 例,男 34 例,女 20 例,平均年龄(52.8 ± 11.1)岁。81 例恶性肿瘤中,腺癌 48 例(图 1),鳞癌 21 例,大细胞癌 7 例,腺鳞癌 2 例,霍奇金淋巴瘤 1 例,类癌 1 例,侵袭性胸腺瘤 1 例;54 例良性病变中,炎性假瘤 29 例,肉芽肿性病变 23 例(图 2),血管瘤 1 例,平滑肌瘤 1 例。良性组患者 BMI 为(24.47 ± 3.75) kg/m^2 ,恶性组患者为(24.17 ± 3.52) kg/m^2 ,差异无统计学意义($t = 0.453, P = 0.651$)。

将 9 个代谢参数利用 SVM 训练模型,得到 2 个最优模型(AIC 值均为 -232.92),分别称为 Mgroup A(纳入参数 MTV、 SUV_{peak} 和 SUV_{tlg})和 Mgroup B(纳入参数 MTV、 SUV_{peak} 和 SUL_{tlg})。ROC 曲线(图 3)分析结果显示, Mgroup A 模型的 AUC 为 0.865($P = 0.021$),95% CI(0.778, 0.912),诊断肺良恶性病变的灵敏度 82.72%,特异度 83.33%,准确率 82.96%; Mgroup B 模型的 AUC 为 0.863($P = 0.030$),95% CI(0.788, 0.912),灵敏度 82.72%,特异度 83.33%,准确率 82.96%。置换检验结果显示 2 个模型的 AUC 值均远离直方图分布区域(图 4),提示其均稳健可靠。DeLong 检验结果显示 2 个模型的 AUC 值差异无统计学意义($P = 0.294$)。

3 讨论

目前¹⁸F-FDG PET/CT 是孤立性肺病变最有效的影像学检查手段之一,但仍有较高假阳性。为提高诊断效能,研究者们一直致力于提高 SUV 诊断的准

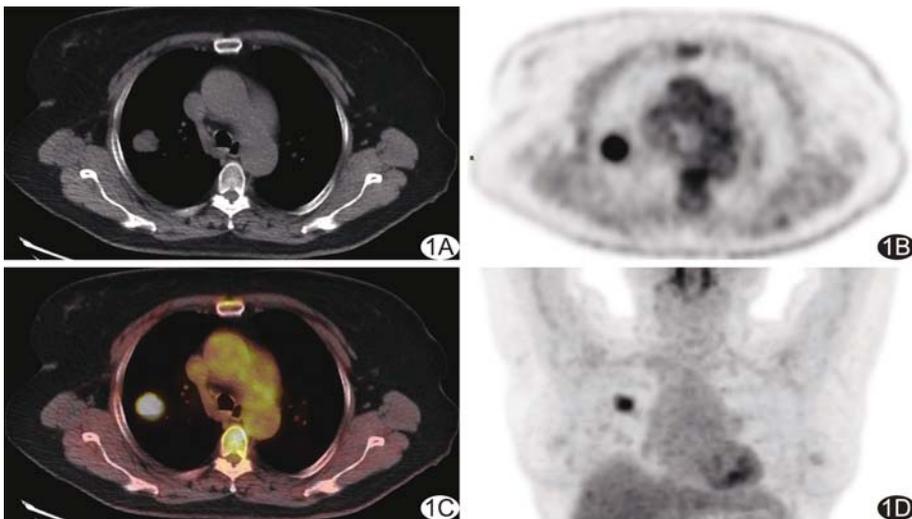


图 1 患者女,67 岁,腺癌 A. CT 纵隔窗图像示右肺中叶软组织密度结节,边缘清晰伴浅分叶; B. PET 图示右肺野异常放射性浓聚灶, $\text{SUV}_{\text{max}} = 8.8$; C. CT 与 PET 融合图; D. MIP 图示右肺野异常放射性浓聚灶

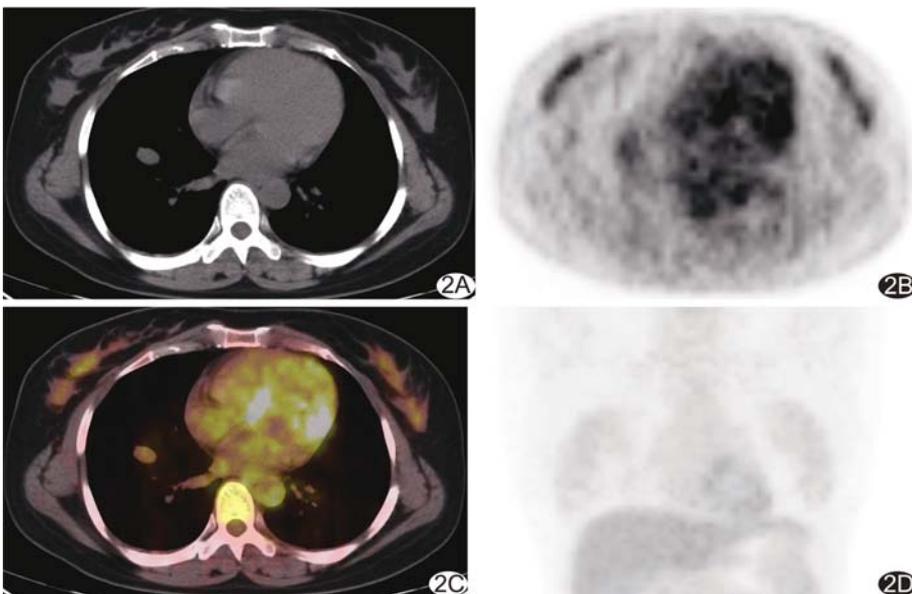


图 2 患者女,43 岁,炎性肉芽肿性病变 A. CT 纵隔窗图像示右肺中叶结节,边缘清晰光滑; B. PET 图示右肺野轻度放射性浓聚灶, $\text{SUV}_{\text{max}} = 1.4$; C. CT 与 PET 融合图; D. MIP 图示右肺野相应部位放射性浓聚灶未见明确显示

确率或开发新的代谢衡量指标。如 Sugawara 等^[6]提出了 SUL,瘦体质量参数为脂肪校正后的代谢参数,旨在减轻按体质量给药时因脂肪低 FDG 摄取导致病灶 FDG 摄取相对增高所造成的影响,比 SUV 值更接近于病灶的真实 FDG 代谢水平,本研究中 SUL_{max} 、 SUL_{peak} 、 SUL_{mean} 、 SUL_{tlg} 即为对应的 SUV 值经脂肪校正后的参数。Ming 等^[7]采用病灶 SUV_{max} 与肝脏 SUV_{max} 的比值来预测周围型肺病变的良恶性,发现以

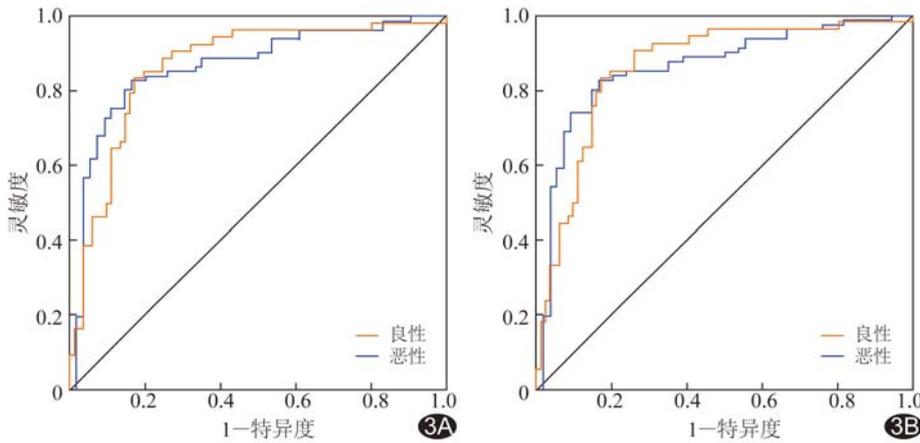


图 3 Mgroup A(A)和 Mgroup B(B)模型预测孤立性肺病良恶性效能的 ROC 曲线

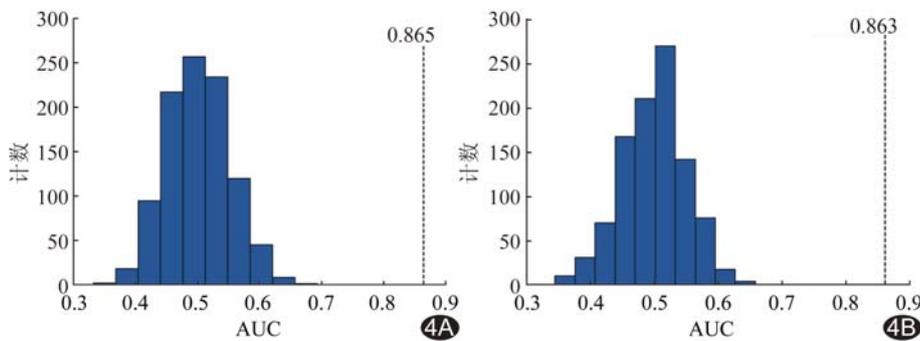


图 4 Mgroup A(A)及 Mgroup B(B)模型的置换检验图

校正后的 $SUV_{max} = 1.1$ 为临界值,其诊断准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均高于以校正前 $SUV_{max} = 2.5$ 为临界值时。Zhao 等^[8]提出用相对放射活性分布指数鉴别肺孤立性良恶性结节,诊断效能优于 SUV_{max} 。以上研究均提示,除临床常用的 SUV_{max} 外,其他反映 FDG 代谢特点的指标也有助于鉴别良恶性肺病变。

美国肺科医师学会肺癌指南推荐使用经过验证的模型来评估孤立性肺结节的良恶性,从而指导治疗决策^[9]。建立模型是一种多变量分析方法,不同于单变量分析不能同时观察 2 个或多个变量、也不能分析其关系,多变量分析能提取变量间复杂的内在联系和相互影响,并挖掘更多的信息。目前基于 PET/CT 建立预测模型鉴别诊断良恶性病变的国内外研究均较多。van Gómez López 等^[10]获取 55 例孤立性肺结节患者的病变最大径、 SUV_{max} 、年龄、吸烟史、性别等参数,建立多变量 Logistic 回归模型,用于预测良恶性孤立性肺结节,发现结合 SUV_{max} 和年龄的预测模型的诊断效能最高。Ma 等^[11]采用多元 Logistic 回归分析,建立

了基于生物标志物、影像学特征和吸烟者临床特征的恶性肺结节预测模型,可以有效识别不确定性肺结节中的肺癌。Wang 等^[12]基于临床信息筛选出显著性变量,即年龄、分叶征、血管集束征、胸膜凹陷征和 SUV_{max} ,建立多元 Logistic 回归模型诊断良恶性孤立性肺结节,得到较高的准确率。上述研究在筛选病灶 PET/CT 代谢参数时仅选用 SUV_{max} ,未纳入可反映代谢特点的其他参数。本研究综合这些 PET 代谢参数,利用 SVM 构建模型预测良恶性孤立性肺结节,探讨其在辅助诊断肺孤立性病变中的价值。

SVM 的基本思想在于结合近邻分类法和线性回归建模法创建一个超平面,将两类样本正确分开且间隔最大。AIC 是建立在熵的概念上,衡量统计模型拟合优良性的一种准则,以此筛选模型能权衡模型复杂度和拟合度,即筛选出最少的参数和最优

的拟合度。本研究所获最佳模型的纳入参数中,与最大代谢值相关参数为 SUV_{peak} 和 SUL_{peak} ,而非 SUV_{max} 和 SUL_{max} ,提示峰值鉴别诊断效能可能优于最大值,与既往研究^[13-14]中提到的 SUV_{peak} 诊断效能优于 SUV_{max} 相符合。MTV 是肿瘤 FDG 代谢的像素, SUV_{tlg} 同时反映肿瘤大小和代谢。Ohri 等^[15]研究结果表明 MTV 与肿瘤侵袭性密切相关,且肺肿瘤体积越大恶性程度越高^[7],这可能是本研究中 MTV 和糖醇解总量参数经筛选纳入模型的原因。

本研究筛选出 2 个模型 Mgroup A (纳入参数 MTV、 SUV_{peak} 和 SUV_{tlg}) 和 Mgroup B (纳入参数 MTV、 SUV_{peak} 和 SUL_{tlg}),其 AIC 值最小且相等,置换验证结果未出现过拟合,提示模型具有较高的稳定可靠性,诊断良恶性肺病变的准确率、灵敏度、特异度等指标均相近,且其 AUC 差异无统计学意义 ($P = 0.294$),提示脂肪校正对模型预测能力并无明显提高,与既往认为 SUL_{max} 诊断效能优于 SUV_{max} 的观点不一致,考虑可能因为脂肪校正主要针对肥胖患者的 FDG 代谢参数^[6],而本研究中良恶性孤立性肺结节患者中

肥胖者均较少,良恶性患者间 BMI 差异无统计学意义 ($P=0.651$)。

本研究的局限性:①为回顾性研究,存在选择性偏倚及样本随机性不足;②仅纳入 PET 代谢参数,未考虑 CT 特征、肿瘤标记物、吸烟史、性别、年龄等指标,而后者均为肺良恶性病变的独立预测因素^[11];③外部验证是最为有效的模型检验方法,优于本研究所采用的内部置换检验;④部分病变因无 FDG 摄取或低摄取,PET VCAR 无法提取参数而未能纳入模型,需进一步改进方法,以建立更优的诊断模型。

综上所述,本研究结果表明,基于 PET 代谢参数建立的 SVM 诊断模型对肺孤立性良恶性病变具有较高的诊断效能,可辅助临床提高诊断水平。

[参考文献]

- [1] Li W, Pang H, Liu Q, et al. The role of ¹⁸F-FDG PET or ¹⁸F-FDG-PET/CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Eur J Radiol*, 2015, 84(10):2032-2037.
- [2] Feng M, Yang X, Ma Q, et al. Retrospective analysis for the false positive diagnosis of PET-CT scan in lung cancer patients. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(42):e7415.
- [3] Akamatsu G, Ikari Y, Nishida H, et al. Influence of statistical fluctuation on reproducibility and accuracy of SUV_{max} and SUV_{peak} : A phantom study. *J Nucl Med Technol*, 2015, 43(3): 222-226.
- [4] Arslan N, Tuncel M, Kuzhan O, et al. Evaluation of outcome prediction and disease extension by quantitative 2-deoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucose with positron emission tomography in patients with small cell lung cancer. *Ann Nucl Med*, 2011, 25(6): 406-413.
- [5] 马圆,陈斯鹏,田思佳,等.基于 PET/CT 图像纹理参数的肺结节诊断模型. *北京生物医学工程*, 2017, 36(3):257-261.
- [6] Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, et al. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: Variations with body weight and methods for correction. *Radiology*, 1999, 213(2):521-525.
- [7] Ming M, Wang ZG, Li D, et al. The applications of corrected standardized uptake values in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(6):e531.
- [8] Zhao L, Tong L, Lin J, et al. Characterization of solitary pulmonary nodules with ¹⁸F-FDG PET/CT relative activity distribution analysis. *Eur Radiol*, 2015, 25(7):1837-1844.
- [9] Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl):e93S-e120S.
- [10] van Gómez López O, García Vicente AM, Honguero Martínez AF, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT in the assessment of pulmonary solitary nodules: Comparison of different analysis methods and risk variables in the prediction of malignancy. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(3):228-235.
- [11] Ma J, Guarnera MA, Zhou W, et al. A prediction model based on biomarkers and clinical characteristics for detection of lung cancer in pulmonary nodules. *Transl Oncol*, 2017, 10(1):40-45.
- [12] Wang L, Chen Y, Tang K, et al. The value of ¹⁸F-FDG PET/CT mathematical prediction model in diagnosis of solitary pulmonary nodules. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:9453967.
- [13] Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response. *J Nucl Med*, 2012, 53(1):4-11.
- [14] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*, 2009, 50(Suppl 1):122S-150S.
- [15] Ohri N, Piperdi B, Garg MK, et al. Pre-treatment FDG-PET predicts the site of in-field progression following concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2015, 87(1):23-27.

消 息

《中国医学影像技术》作者投稿请登录本刊网站(www. cjmit. com)主页,点击左上角“作者登录”进入,第一次投稿需完成作者注册;专家审稿请点击“审稿登录”进入。

为了便于广大作者、读者查阅本刊文献,本站提供从 1985 年起的过刊和现刊的全文检索。