

◆ 胸部影像学

Patlak combined with irreversible two-tissue compartment model dynamic ^{18}F -FDG PET/CT for diagnosis of hypermetabolic thoracic metastatic lymph nodes of primary lung tumor

SUN Yishan, LIU Changping, ZHAI Wei, WANG Bo, CAO Li, YU Shupeng, XIN Jun*

(Department of Nuclear Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University,
Shenyang 110004, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of Patlak combined with irreversible two-tissue compartment model (2TC-3k) dynamic ^{18}F -FDG PET/CT for diagnosis of hypermetabolic thoracic metastatic lymph nodes of primary lung tumor.

Methods Totally 16 patients with suspected thoracic lymph node metastasis who would undergo PET/CT were prospectively enrolled. Chest dynamic and whole-body static ^{18}F -FDG PET/CT scanning were performed. The maximum standard uptake value (SUV_{\max}) and the mean standard uptake value (SUV_{mean}) of primary tumor and hypermetabolic thoracic lymph nodes on whole-body static PET/CT images were calculated, and patients with SUV_{\max} of lymph node >2.5 were enrolled. Patlak graphic analysis and 2TC-3k were used to analyze dynamic data of primary tumor and hypermetabolic lymph nodes to obtain the first-order characteristic parameters of each kinetic parameter, and then logistic models were established. Taken pathology as the gold standards, the efficacy of logistic models for diagnosing hypermetabolic thoracic lymph node metastasis were analyzed. **Results** A total of 11 patients with 32 hypermetabolic thoracic lymph nodes were enrolled. Pathology showed 15 metastatic and 17 non metastatic lymph nodes. The area under the curve (AUC) of Ki_Kurtosis for diagnosing hypermetabolic thoracic metastatic lymph nodes was 0.81. Taken 71 590.45 as the cut-off value of Ki_Kurtosis, the sensitivity was 70.60% and the specificity was 86.70%. AUC of V_B_Entropy was 0.79. Taken 6.16×10^{-4} as the cut-off value of V_B_Entropy, the sensitivity was 80.00% and the specificity was 82.40%. Both V_B_Kurtosis ($r=0.67$, $P<0.05$) and Ki_UPP ($r=0.69$, $P<0.05$) of primary lung tumors were positively correlated with those of hypermetabolic thoracic metastatic lymph nodes. AUC of Patlak dynamic PET/CT model for diagnosing hypermetabolic thoracic metastatic lymph nodes was 0.85 [95%CI(0.71, 0.99)], with sensitivity of 76.50% and specificity of 93.30%, while of 2TC-3k dynamic PET/CT model was 0.87 [95%CI(0.74, 0.99)], with sensitivity of 82.40% and specificity of 80.00%. AUC of the combined model of Patlak and 2TC-3k was 0.91 [95%CI(0.80, 1.00)], the sensitivity and specificity was 94.10% and 80.00%, respectively. There was no significant difference of AUC between each 2 models ($\text{all } P>0.05$). **Conclusion** Patlak combined with 2TC-3k dynamic ^{18}F -FDG PET/CT had a certain value for diagnosis of hypermetabolic thoracic metastatic lymph nodes of primary lung tumor.

[Keywords] lung neoplasms; lymphatic metastasis; tomography, X-ray computed; positron-emission tomography

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2022.06.018

[第一作者] 孙艺珊(1997—),女,辽宁大连人,在读硕士。研究方向:早期动态PET/CT显像。E-mail: 1648430453@qq.com

[通信作者] 辛军,中国医科大学附属盛京医院核医学科,110004。E-mail: xinj@sj-hospital.org

[收稿日期] 2021-10-22 [修回日期] 2022-03-03

Patlak 联合不可逆两组织隔室模型动态¹⁸F-FDG PET/CT 诊断肺原发肿瘤胸部高代谢转移性淋巴结

孙艺珊, 刘长平, 翟伟, 王搏, 曹礼, 于树鹏, 辛军*

(中国医科大学附属盛京医院核医学科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 目的 观察 Patlak 联合不可逆两组织隔室模型(2TC-3k)动态¹⁸F-FDG PET/CT 诊断肺原发肿瘤胸部高代谢转移性淋巴结的价值。方法 前瞻性纳入 16 例 CT 显示胸部存在可疑淋巴结转移且拟接受 PET/CT 检查的肺原发肿瘤患者, 行胸部动态和全身静态¹⁸F-FDG PET/CT 扫描; 计算全身静态 PET/CT 图像中原发肿瘤及胸部高代谢淋巴结的最大标准摄取值(SUV_{max})及平均标准摄取值(SUV_{mean}), 纳入淋巴结 SUV_{max}>2.5 者。采用 Patlak 图形分析和 2TC-3k 分析原发肿瘤和高代谢淋巴结动态数据, 获取动力学参数的一阶特征参数, 建立 logistic 模型; 以病理学为金标准, 分析模型诊断胸部高代谢淋巴结转移的效能。结果 共纳入 11 例患者、32 枚胸部高代谢淋巴结, 病理学示 15 枚为转移性、17 枚非转移性。Ki_Kurtosis 诊断胸部转移性高代谢淋巴结的曲线下面积(AUC)为 0.81, 以 71 590.45 为 Ki_Kurtosis 的截断值, 其敏感度为 70.60%, 特异度为 86.70%; V_B_Entropy 的 AUC 为 0.79, 以 6.16×10^{-4} 为 V_B_Entropy 的截断值, 其敏感度为 80.00%, 特异度为 82.40%。肺原发肿瘤与胸部高代谢转移性淋巴结 V_B_Kurtosis($r=0.67, P<0.05$) 和 Ki_UPP($r=0.69, P<0.05$) 呈正相关。Patlak 动态 PET/CT 模型诊断胸部转移性高代谢淋巴结的 AUC 为 0.85[95%CI(0.71, 0.99)], 敏感度为 76.50%, 特异度为 93.30%; 2TC-3k 动态 PET/CT 模型的 AUC 为 0.87[95%CI(0.74, 0.99)], 敏感度为 82.40%, 特异度为 80.00%; 二者联合模型的 AUC 为 0.91[95%CI(0.80, 1.00)], 敏感度为 94.10%, 特异度为 80.00%; 3 个模型 AUC 两两比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。结论 Patlak 结合 2TC-3k 动态¹⁸F-FDG PET/CT 对诊断肺原发肿瘤胸部高代谢转移性淋巴结具有一定价值。

[关键词] 肺肿瘤; 淋巴结转移; 体层摄影术, X 线计算机; 正电子发射断层显像

[中图分类号] R734.2; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2022)06-0868-05

肺癌是全球死亡率较高的癌症之一, 在癌症死因中约占 22%^[1], 且易因出现肺门及纵隔淋巴结转移而影响治疗计划。葡萄糖代谢升高是恶性病变的重要标志之一。¹⁸F-FDG PET/CT 逐渐用于诊断肿瘤及分期^[2], 准确率和敏感度均较高^[3]; 但正常组织或良性病灶亦可存在 FDG 高摄取。动态¹⁸F-FDG PET/CT 动力学模型可用于连续动态 PET 图像中提取定量评估参数, 有助于鉴别恶性与炎性病变^[4]。本研究观察 Patlak 结合不可逆两组织隔室模型(irreversible two-tissue compartment model, 2TC-3k) 动态 PET/CT 诊断 FDG 肺原发肿瘤高代谢胸部转移性淋巴结的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性纳入 2020 年 10 月—2021 年 6 月 16 例 CT 示胸部存在可疑淋巴结转移且拟接受 PET/CT 检查的肺原发性肿瘤患者。纳入标准: ①首次确诊为肺原发性肿瘤; ②未接受肺部手术或相关治疗; ③可取得手术病理结果及随访资料^[5]。排除标准: ①幽闭恐惧症或病情较重等不适合接受 PET/CT 检查者; ②空腹血糖 $>8.0 \text{ mmol/L}$ 。本研究获院伦理委

员会批准。检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 检查前嘱患者禁食 6 h 以上。采用 GE Discovery Elite PET/CT 扫描仪, 嘱患者仰卧, 先行低剂量胸部 CT 扫描, 管电压 120 kV, 管电流 120 mA, 重点观察肺原发肿瘤及胸部淋巴结; 之后经肘静脉团注¹⁸F-FDG(4.44 MBq/kg 体质量)显像剂, 并立即以三维模式采集 40 min 单床位胸部动态 PET 图像, 并以 $12 \times 5 \text{ s}, 3 \times 360 \text{ s}, 3 \times 420 \text{ s}$ 帧协议分割数据; 注射¹⁸F-FDG 60 min 后, 以三维模式行全身 PET/CT 显像, 范围包括头骨顶点至股骨近端, 共采集 7~8 个床位, 每个床位约 90 s。以 CT 进行衰减校正, 并采用有序子集最大期望值法重建图像。

1.3 图像分析 由分别具有 2 年及 8 年工作经验的核医学科医师各 1 名共同分析¹⁸F-FDG PET/CT 图像及完成建模, 意见不一时, 由具有 15 年工作经验的核医学科主任医师进行判定。

1.3.1 全身静态 PET/CT 图像 于 GE AW01 工作站半自动测量全身静态 PET/CT 图像中肺肿瘤和胸部淋巴结的标准摄取值 (standard uptake value, SUV), 计算其最大 SUV(maximum SUV, SUV_{max}) 及

平均 SUV (mean SUV, SUV_{mean})；以淋巴结 $SUV_{max} > 2.5$ 为高代谢淋巴结，针对存在高代谢淋巴结患者进行后续观察。

1.3.2 胸部动态 PET/CT 图像 采用 PHIGo 及 ITK-SNAP 软件处理胸部动态 PET/CT 图像。先以 PHIGo 软件自动寻找胸主动脉，并获得动脉输入函数(arterial input function, AIF)和时间-活度曲线(time-activity curve, TAC)；之后采用 ITK-SNAP 软件，以自适应工具于胸部动态 PET/CT 图像上半自动勾画肺原发肿瘤和胸部各高代谢淋巴结的兴趣容积(volume of interest, VOI)；通过动态 PET 图像与 CT 融合校准获得动态 PET/CT 图像中原发肿瘤和各高代谢淋巴结的 VOI；最后通过所有层面原发肿瘤或各高代谢淋巴结 VOI 平均代谢活动面积的加权平均值获得其 TAC。

采用 PET 动态软件构建原发肿瘤和各高代谢淋巴结的动态 PET/CT 动力学模型，并基于体素进行分析。采用 Patlak 图形分析和 2TC-3k 分析肿瘤和各高代谢淋巴结的动态 PET/CT 数据；Patlak 图形分析包括转运速率常数(K_i)和血容量分数(V)的相关一阶特征参数，2TC-3k 包括转运速率常数(K_1, k_2, k_3, \dots)和血容量体积(VB)的相关一阶特征参数(图 1)，见表 1。

1.4 诊断标准 以手术病理学结果为诊断胸部高代谢淋巴结转移的金标准。

1.5 统计学分析 采用 MedCalc v20.0.3 和 SPSS 26.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布的计量资料，行两独立样本 t 检验；以中位数(上下四分位数)表示非正态分布的计量资料，行 Mann-Whitney U 检验。采用 Pearson 或 Spearman 相关性分析评价原发肿瘤与 FDG 高代谢淋巴结动力学参数的相关性。以二元 logistic 回归分析建立诊断胸部高代谢淋巴结转移的模型，并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线，采用 DeLong 检验比较曲线下面积(area under the curve, AUC)，评估其诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

纳入 11 例肺原发肿瘤患者，男 5 例、女 6 例，年龄 41~76 岁，平均(60.5 ± 10.4)岁；共检出 32 枚胸部高代谢淋巴结，病理学示其中 15 枚为转移性、17 枚非转移性，见图 2。

2.1 PET/CT 转移性淋巴结 SUV_{max} 及 SUV_{mean} 略高于非转移性淋巴结，但二者差异均无统计学意义($Z = -1.89, -1.64, P$ 均 > 0.05)。

2.2 动力学参数 Patlak 和 2TC-3k 各有 6 个参数在转移性与非转移性淋巴结之间差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)，见表 2、3。Patlak 动力学参数中， K_i _Kurtosis 诊断胸部转移性 FDG 高代谢淋巴结的 AUC 为 0.81，以 K_i _Kurtosis = 71 590.45 为截断值，其敏感度为 70.60%，特异度为 86.70%；2TC-3k 动力学参数中， V_B _Entropy 的 AUC 为 0.79，以 V_B _Entropy = 6.16×10^{-4} 为截断值，其敏感度为 80.00%，特异度为 82.40%；见表 4。

肺原发肿瘤与胸部高代谢转移性淋巴结动力学变化趋势相似(图 3)，且原发肿瘤与转移性高代谢淋巴结 V_B _Kurtosis($r = 0.67, P < 0.05$)和 K_i _UPP($r = 0.69, P < 0.05$)存在正相关，而其他参数均无明显相关(P 均 > 0.05)。



图 1 2TC-3k K_1, k_2, k_3, k_4 均为转运速率常数；其中， K_1 和 k_2 分别为 ^{18}F -FDG 从血液到组织的正向转运速率常数和反向转运速率常数， k_3 表示己糖激酶对 ^{18}F -FDG 的磷酸化速率， k_4 表示磷酸酶对 FDG-6-PO₄ 的去磷酸化速率(可忽略不计)

表 1 Patlak 图形分析和 2TC-3k 的一阶特征纹理参数

纹理特征	中文名称	含义
Skewness	偏度	描述病变特征值分布形态对称性
Kurtosis	峰值	描述病变特征值峰值形态
Entropy	熵	描述病变特征值分布形态混乱程度
Mean	平均值	描述病变特征值平均值
Median	中位数	描述病变特征值中位值
MAX	最大值	描述病变特征值最大值
MIN	最小值	描述病变特征值最小值
MPP(mean value of pixels with positive values)	具有正面价值的像素平均值	描述病变特征值集中趋势
RSM	均方根	描述病变特征值离散程度
StdDev	标准差	描述病变特征值离散程度
Uniformity	均匀度	描述病变特征值离散程度
UPP(uniformity of the positive pixels)	正像素的均匀性	描述病变特征值离散程度
Number of voxels	体素数	描述病变大小
$V(\text{mm}^3)$	体积	描述病变大小

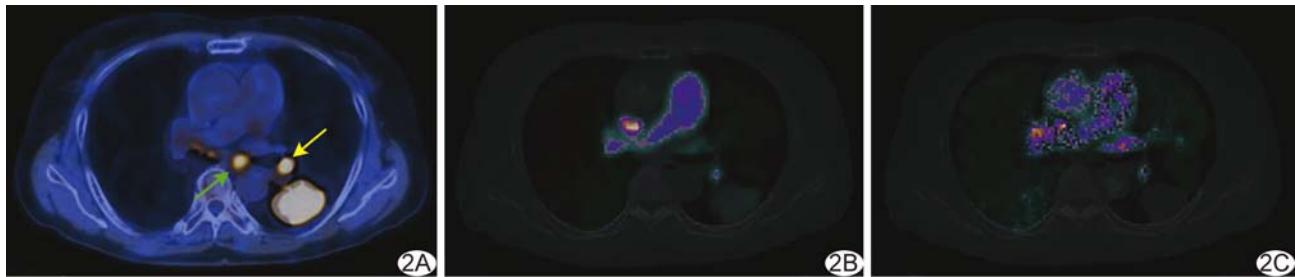


图2 患者女,70岁,左肺下叶腺癌,伴高代谢第11组淋巴结转移、第8组淋巴结反应性增生 A. 胸部轴位PET图示第11组(黄箭)和第8组(绿箭)淋巴结FDG高代谢;B、C. Patlak Ki图(B)和V图(C)示第11组高代谢转移性淋巴结,而第8组非转移性淋巴结未见明显高代谢

表2 肺原发肿瘤患者胸部高代谢转移性与非转移性淋巴结Patlak动力学参数比较

淋巴结	Ki_Skewness ($\times 10^2$)	Ki_Kurtosis ($\times 10^5$)	Ki_Entropy ($\times 10^{-3}$)	Ki_UPP	V_Kurtosis ($\times 10^5$)	V_Entropy ($\times 10^{-3}$)
转移性(n=15)	1.92±0.77	0.40(0.19,0.64)	0.76(0.68,1.22)	0.999 922(0.999 873,0.999 929)	0.42(0.26,0.78)	0.76(0.67,1.24)
非转移性(n=17)	2.99±1.08	0.94(0.59,1.22)	0.38(0.21,0.53)	0.999 961(0.999 947,0.999 979)	1.12(0.63,1.58)	0.38(0.21,0.53)
t/Z值	-3.18	-2.96	2.83	-2.82	-2.40	2.89
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01

表3 肺原发肿瘤患者胸部高代谢转移性与非转移性淋巴结2TC-3k动力学参数比较

淋巴结	K1_Kurtosis ($\times 10^5$)	V_B_Skewness ($\times 10^2$)	V_B_Kurtosis ($\times 10^5$)	V_B_Entropy ($\times 10^{-3}$)	k2_Entropy ($\times 10^{-4}$)	k3_Skewness ($\times 10^2$)
转移性(n=15)	1.32±0.77	2.24(1.33,3.55)	0.79±0.66	0.75(0.69,1.19)	6.11(3.14,9.89)	2.95±1.02
非转移性(n=17)	2.18±0.83	3.53(2.65,3.99)	1.47±0.78	0.38(0.21,0.53)	2.46(1.69,4.60)	3.89±1.38
t/Z值	-2.99	-2.06	-2.64	2.83	2.02	-2.15
P值	<0.01	0.04	0.01	<0.01	0.04	0.04

表4 Patlak及2TC-3k动力学参数诊断肺原发肿瘤患者胸部高代谢转移性淋巴结的效能

参数	截断值	AUC(95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)
Patlak				
Ki_Skewness	256.94	0.80(0.64,0.96)	70.60	86.70
Ki_Kurtosis	71 590.45	0.81(0.65,0.97)	70.60	86.70
Ki_Entropy	6.12×10^{-4}	0.79(0.63,0.96)	80.00	82.40
Ki_UPP	0.999 937	0.79(0.63,0.95)	82.40	80.00
V_Kurtosis	82 749.55	0.75(0.58,0.92)	64.70	80.00
V_Entropy	6.09×10^{-4}	0.80(0.62,0.96)	80.00	82.40
2TC-3k				
K1_Kurtosis	152 731	0.77(0.60,0.94)	76.50	80.00
V_B_Skewness	282.79	0.71(0.53,0.90)	76.50	66.70
V_B_Kurtosis	83 179.75	0.77(0.61,0.94)	82.40	66.70
V_B_Entropy	6.16×10^{-4}	0.79(0.63,0.96)	80.00	82.40
k2_Entropy	3.00×10^{-4}	0.71(0.52,0.90)	80.00	64.70
k3_Skewness	312.19	0.71(0.53,0.89)	70.60	73.30

2.3 动力学模型 分别以逐步法将Patlak及2TC-3k参数纳入二元logistic回归模型,获得Patlak的回归方程为 $\hat{Y}=19.71-0.12Ki_{skewness}-6.720.03Ki_{Entropy}$,该模型诊断胸部转移性高代谢淋巴结的AUC为0.85

[95%CI(0.71,0.99)],敏感度为76.50%,特异度为93.30%;2TC-3k的回归方程为 $\hat{Y}=-2.11+0.01V_B_{Skewness}+0.01k3_{Skewness}+7.937.61k2_{Entropy}-7.756.39V_B_{Entropy}$,其AUC为0.87[95%CI(0.74,0.99)],敏感度为82.40%,特异度为80.00%。Patlak与2TC-3k联合模型的AUC为0.91[95%CI(0.80,1.00)],敏感度为94.10%,特异度为80.00%。两两比

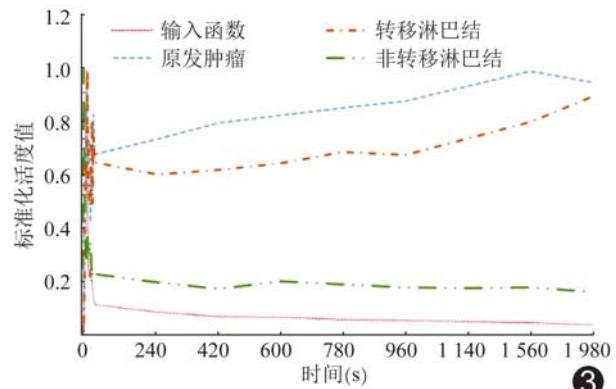


图3 患者男,52岁,TAC图示左肺上叶腺癌伴第5组淋巴结转移、第10组淋巴结反应性增生

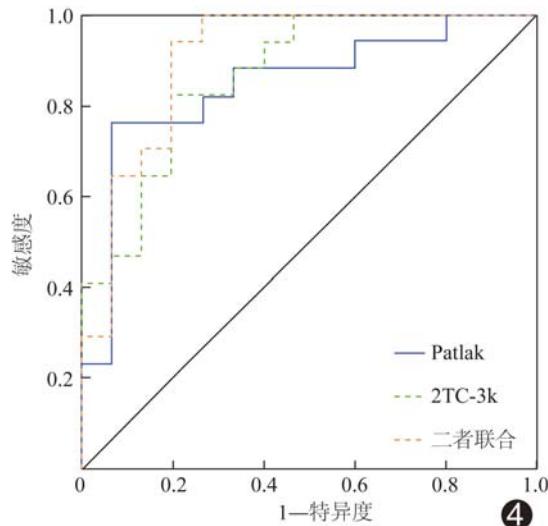


图4 Patlak、2TC-3k 及二者联合的动态 PET/CT 模型诊断肺原发肿瘤胸部高代谢淋巴结转移的 ROC 曲线

较,3个模型AUC差异均无统计学意义(P 均>0.05)。见图4。

3 讨论

常规静态¹⁸F-FDG PET/CT显像评估肺肿瘤淋巴结转移时,多于单一时间点进行半定量评估^[6]。本研究以动态¹⁸F-FDG PET/CT动力学模型诊断胸部高代谢转移性淋巴结,于注射药物后多时间点进行评估,有助于观察¹⁸F-FDG分布及整个摄取过程;通过建立动力学模型获取与靶特异性分子及代谢过程相关的指标,所获结果与既往报道^[7-9]类似。

本研究以体素分析建立动态PET/CT模型,并基于动力学参数获取一阶特征参数,发现胸部高代谢非转移性淋巴结的均匀度较佳,而转移性淋巴结均匀度较差,可能由于恶性病变生长迅速,对葡萄糖需求量较高,并存在大量新生毛细血管网,其血管壁不成熟,更易出现坏死、囊变及出血等复杂情况,导致均匀度下降^[10]。此外,本研究TAC显示肺原发性肿瘤的动力学变化趋势与胸部高代谢转移性淋巴结相似,且二者V_B_Kurtosis和Ki_UPP呈正相关,与既往研究^[7]结果类似;分析原因,可能主要在于恶性病变摄取¹⁸F-FDG持续升高,而反应性增生等良性病变的摄取特点与主动脉类似,均于最初出现快速灌注峰值,之后迅速下降出现平台期。本研究分别采用Patlak、2TC-3k及二者联合构建logistic诊断模型,其AUC、敏感度及特异度均较佳。

本研究主要局限性:①样本量小,且未对不同亚型

肺肿瘤来源的淋巴结进行分组观察;②仅用于诊断高代谢淋巴结;③勾画VOI及建模可能存在一定误差。

综上所述,Patlak结合2TC-3k动态¹⁸F-FDG PET/CT对诊断胸部高代谢转移性淋巴结具有一定价值。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1):7-33.
- [2] FURLOW B. PET-CT cancer imaging [J]. Radiol Technol, 2018, 90(2):149CT-170CT.
- [3] 张漫雪,周锦,汤泊,等.原发性肺癌¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数与其临床病理特征的关系[J].中国医学影像技术,2021,37(11):1674-1679.
- [4] ZAKER N, KOTASIDIS F, GARIBOTTO V, et al. Assessment of lesion detectability in dynamic whole-body PET imaging using compartmental and Patlak parametric mapping [J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(5):e221-e231.
- [5] 靳晓娜,梁乃新,王孟昭,等.整合素受体显像^{99m}Tc-3PRGD2 SPECT/CT用于非小细胞肺癌诊断及淋巴结分期的价值[J].协和医学杂志,2016,7(5):327-333.
- [6] YANG D M, PALMA D, LOUIE A, et al. Assessment of tumour response after stereotactic ablative radiation therapy for lung cancer: A prospective quantitative hybrid ¹⁸F-fluorodeoxyglucose–positron emission tomography and CT perfusion study[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2019, 63(1):94-101.
- [7] HUANG Y E, LU H I, LIU F Y, et al. Solitary pulmonary nodules differentiated by dynamic F-18 FDG PET in a region with high prevalence of granulomatous disease [J]. J Radiat Res, 2012, 53(2):306-312.
- [8] SHINYA T, OTOMI Y, KUBO M, et al. Preliminary clinical assessment of dynamic ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for evaluating lymph node metastasis in patients with lung cancer: A prospective study[J]. Ann Nucl Med, 2019, 33(6):414-423.
- [9] MEIJER T W H, de GEUS-OEI L F, VISSER E P, et al. Tumor delineation and quantitative assessment of glucose metabolic rate within histologic subtypes of non-small cell lung cancer by using dynamic ¹⁸F fluorodeoxyglucose PET [J]. Radiology, 2017, 283(2):547-559.
- [10] DIGUMAETHY S R, PADOLE A M, LO GULLO R, et al. CT texture analysis of histologically proven benign and malignant lung lesions [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(26):e11172.