

PET/CT multi-parameters for evaluating mediastinal lymph node metastasis from non-small cell lung cancer

CHEN Xiaolin^{1,2}, BIAN Yanzhu^{1*}, HU Yujing¹, ZHANG Xinchao¹,

YANG Shuangchen¹, SONG Guoqing¹, LI Kang¹

(1. Department of Nuclear Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China;

2. Department of Nuclear Medicine, the Fourth Hospital of Hebei Medical University,

Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of multi-parameters of ¹⁸F-FDG PET/CT for evaluating mediastinal lymph node metastasis from non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** ¹⁸F-FDG PET/CT data of 174 patients with lung mass or mediastinal lymphadenopathy were retrospectively analyzed. The patients were divided into malignant group (83 cases, 232 lymph nodes) and benign group (91 cases, 230 lymph nodes). Parameters of mediastinal lymph nodes were compared between groups, those being significant different were incorporated into the neural network multilayered perceptron (MLP) for screening parameters with standardized importance greater than 50% to establish an evaluation model. Receiver operating characteristic curve was drawn, and the value of the model for judging the nature of mediastinal lymph nodes was analyzed. Spearman correlation analysis was used to evaluate the relationship of the parameters of mediastinal lymph nodes in malignant group and the parameters of primary NSCLC lesions. **Results** There were significant differences of the short diameter of mediastinal lymph node, aspect ratio, also proportion of necrosis, fat and calcification, symmetrical distribution proportion, the maximum standard uptake value (SUV_{max}), the average standard uptake value (SUV_{mean}), metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG), as well as lymph node SUV_{max}/mediastinal blood pool SUV_{max} between groups (all $P < 0.05$). The standardized importance of the short diameter, aspect ratio, SUV_{max} and MTV of lymph nodes were all more than 50%, with the area under the curve (AUC) for identifying mediastinal lymph nodes was 0.731, 0.657, 0.776 and 0.772, respectively, and AUC of the combination of the above indexes was 0.831. The SUV_{max} and TLG of mediastinal lymph nodes in malignant group were positively correlated with the SUV_{max} of primary NSCLC lesions ($r = 0.318, 0.151$, both $P < 0.05$). Mediastinal lymph nodes locating on the same side of primary NSCLC lesion or not was negatively correlated with the length and SUV_{max} of the latter ($r = -0.139, -0.201$, both $P < 0.05$), and whether the mediastinal lymph nodes distributed symmetrically or not was positively correlated with the length and SUV_{max} of primary NSCLC lesion ($r = 0.164, 0.161$, both $P < 0.05$). **Conclusion** ¹⁸F-FDG PET/CT parameters could be used to judge mediastinal lymph node metastasis from NSCLC, and the short diameter, aspect ratio, SUV_{max} and MTV of lymph nodes had good efficacy.

[Keywords] carcinoma, non-small-cell lung; mediastinum; lymphatic metastasis; tomography, X-ray computed; positron-emission tomography; fluorodeoxyglucose F18

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.06.019

[第一作者] 陈晓琳(1991—),女,河北邯郸人,硕士,主治医师。研究方向:肿瘤核医学。E-mail: chen201224@163.com

[通信作者] 边艳珠,河北省人民医院核医学科,050051。E-mail: yanzhubian99@163.com

[收稿日期] 2021-10-28 [修回日期] 2022-03-19

PET/CT 多参数评估非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移

陈晓琳^{1,2}, 边艳珠^{1*}, 胡玉敬¹, 张新超¹, 杨双臣¹, 宋国庆¹, 李 康¹

(1. 河北省人民医院核医学科, 河北 石家庄 050051; 2. 河北医科大学第四医院核医学科, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的** 观察¹⁸F-FDG PET/CT 多参数评估非小细胞肺癌(NSCLC)纵隔淋巴结转移的价值。**方法** 回顾性分析 174 例肺内占位或纵隔淋巴结肿大患者的¹⁸F-FDG PET/CT 资料,根据纵隔淋巴结性质将其分为恶性组(83 例,淋巴结 232 枚)和良性组(91 例,淋巴结 230 枚);比较组间纵隔淋巴结参数差异,并将差异有统计学意义的参数输入神经网络多层感知器(MLP),以标准化重要性>50%的参数建立评估模型。绘制受试者工作特征曲线,评估模型判断纵隔淋巴结性质的效能;以 Spearman 相关性分析评价恶性组纵隔淋巴结参数与 NSCLC 原发灶参数的关系。**结果** 组间纵隔淋巴结短径、纵横比、坏死、脂肪、钙化占比,对称分布比例,最大标准摄取值(SUV_{max})、平均标准摄取值(SUV_{mean})、肿瘤代谢体积(MTV)、糖酵解总量(TLG)及淋巴结 SUV_{max}/纵隔血池 SUV_{max} 差异均有统计学意义(P 均<0.05);淋巴结短径、纵横比、SUV_{max} 及 MTV 标准化重要性>50%,以之鉴别纵隔淋巴结性质的曲线下面积(AUC)分别为 0.731、0.657、0.776 及 0.772,联合应用的 AUC 为 0.831。恶性组纵隔淋巴结 SUV_{max}、TLG 与 NSCLC 原发灶 SUV_{max} 均呈正相关($r=0.318, 0.151, P$ 均<0.05);纵隔淋巴结是否位于原发灶同侧与 NSCLC 原发灶长径及 SUV_{max} 均呈负相关($r=-0.139, -0.201, P$ 均<0.05),纵隔淋巴结是否分布对称则与 NSCLC 原发灶长径及 SUV_{max} 均呈正相关($r=0.164, 0.161, P$ 均<0.05)。**结论** ¹⁸F-FDG PET/CT 参数可用于判断 NSCLC 纵隔淋巴结转移,以淋巴结短径、纵横比、SUV_{max} 及 MTV 效能较高。

[关键词] 癌,非小细胞肺;纵隔;淋巴结转移;体层摄影术,X 线计算机;正电子发射断层显像;18F 氟脱氧葡萄糖

[中图分类号] R564; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2022)06-0873-05

肺癌死亡率居恶性肿瘤首位,患者总生存率较低^[1-2]。肺癌 N 分期是 TNM 分期Ⅲ期患者能否接受手术治疗的关键因素,术前准确分期、特别是影像学分期可为制定个体化治疗方案及准确评估预后奠定基础,因此鉴别纵隔淋巴结性质至关重要。单一 CT 或 PET 鉴别纵隔淋巴结性质均存在局限性^[3]。¹⁸F-FDG PET/CT 参数,如最大标准摄取值(maximum standard uptake value, SUV_{max})、糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)和肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV),用于早期诊断非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、判断临床分期及评估预后等具有一定价值^[4]。本研究观察以¹⁸F-FDG PET/CT 多参数判断 NSCLC 纵隔淋巴结转移的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2013 年 7 月—2019 年 12 月 174 例于河北省人民医院就诊的肺内占位或纵隔淋巴结肿大患者的¹⁸F-FDG PET/CT 资料,根据病理或随访结果将其分为恶性组和良性组。恶性组 83 例,男 50 例、女 33 例,年龄 30~81 岁,平均(61.9±12.0)岁,共 232 枚纵隔淋巴结;经术后病理证实 NSCLC 及纵隔淋巴结转移,或经穿刺活检证实 NSCLC 且抗肿瘤治疗后纵隔淋巴结与肺内原发灶反应一致;¹⁸F-FDG PET/CT 显像与手术或穿刺活检病理间隔≤20 天,且同区淋巴结数目与病理所见相符。良性组 91 例,男 52 例、女 39

例,年龄 34~89 岁,平均(66.9±11.9)岁,共 230 枚纵隔淋巴结;经术后病理证实为纵隔良性淋巴结,或肺内占位伴纵隔淋巴结肿大、经对症治疗后随访 6 个月纵隔淋巴结缩小或消失,且同区淋巴结数目与病理所见一致。排除标准:①PET/CT 检查前已接受手术或抗肿瘤治疗;②图像质量不佳;③糖尿病患者。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery Elite 型 PET/CT 扫描仪,¹⁸F-FDG 由南京江原安迪科正电子研究发展有限公司燕郊分公司提供,放射化学纯度≥95%。嘱患者空腹 6 h 以上,检查前排空膀胱,记录其体质量、身高并经指血测量血糖。经前臂浅静脉注射¹⁸F-FDG(3.70~5.55 MBq/kg 体质量)后行 PET/CT 扫描,范围自颅底至大腿中部,6~7 个床位,2.5 分钟/床位,以 3D 时间飞跃法(time of flight, TOF)采集,经同机低剂量 CT 扫描衰减校正(管电压 120 kV,管电流 100 mA),层厚 3.3 mm, PET 及 CT 融合显像。之后行胸部轴位高分辨 CT 扫描,参数:管电压 120 kV,自动调节管电流(90~260 mA),层厚 1.25 mm。

1.3 图像分析 由 2 名具有 5 年以上工作经验的核医学科医师共同阅片,意见不统一时协商达成一致。利用 GE AW 4.6 图像处理工作站,以 SUV_{max}=40%为阈值,在 PET/CT 图像中勾画原发灶及纵隔淋巴结 ROI,获得 SUV_{max}、平均标准摄取值(mean standard uptake value, SUV_{mean})、MTV 及 TLG 等参数;于同机 CT

和高分辨 CT 图像中测量纵隔淋巴结短径、纵横比、判断是否伴坏死、脂肪及钙化等。见图 1、2。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计分析软件。以中位数(上下四分位数)表示不符合正态分布的计量资料,组间行 Mann-Whitney U 检验;以频数和百分率表示计数资料,组间行 χ^2 检验。将组间差异有统计学意义的变量输入含输入层、隐藏层和输出层的神经网络多层感知器(multilayered perceptron, MLP)^[5]。以 7:3 比例将患者分为训练集和测试集,获得每个变量的标准化重要性(最重要变量为 100%)。以纵隔淋巴结是否伴坏死、脂肪成分、钙化及对称分布作为因子,淋巴结短径、纵横比、 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、MTV、TLG 及 SUV_{max} /纵隔血池 SUV_{max} 作为协变量依次输入输入层后,“良、恶性”作为因变量进入输出层,以“1、2”赋值法对其编码,良性为“1”,恶性为“2”;设置隐藏层中最小单位数为 1,构建评估纵隔良、恶性淋巴结的模型,并以 10 倍交叉验证方法评估模型。针对标准化重要性 > 50% 的变量^[6]绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC),评估其鉴别纵隔良、恶性淋巴结的效能。以 Spearman 相关性分析观察恶性组纵隔淋巴结对称分布与否、是否与原发灶同侧及 SUV_{max} 、MTV、TLG 与 NSCLC 原发灶长径和 SUV_{max} 的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

恶性组 NSCLC 原发灶长径中位数为 32.00 (24.00, 52.00) mm, 中位 SUV_{max} 为 11.50 (8.60, 17.70); 其中 189 枚(189/232, 81.47%)纵隔淋巴结转移灶与原发灶同侧。恶性组与良性组纵隔淋巴结短

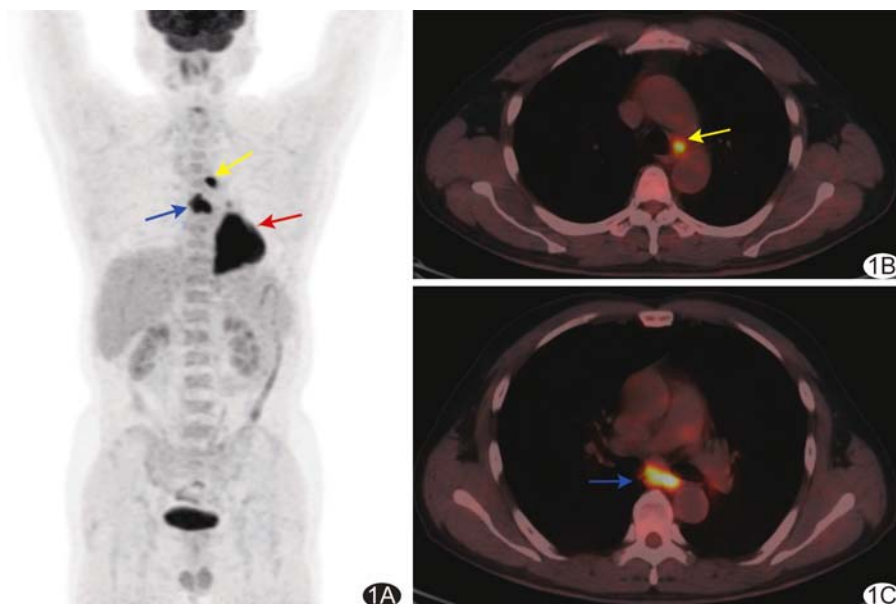


图 1 患者男, 30 岁, NSCLC A. 全身最大密度投影图示左下肺病灶(红箭, $SUV_{max}=17.7$)、4L 区(黄箭, $SUV_{max}=12.7$)及 7 区(蓝箭, $SUV_{max}=15.8$)纵隔淋巴结摄取增高, 术后病理证实左肺下叶腺癌; B、C. PET/CT 融合图示 4L 区(B, 黄箭)及 7 区(C, 蓝箭)纵隔淋巴结摄取增高, 病理证实为 NSCLC 转移

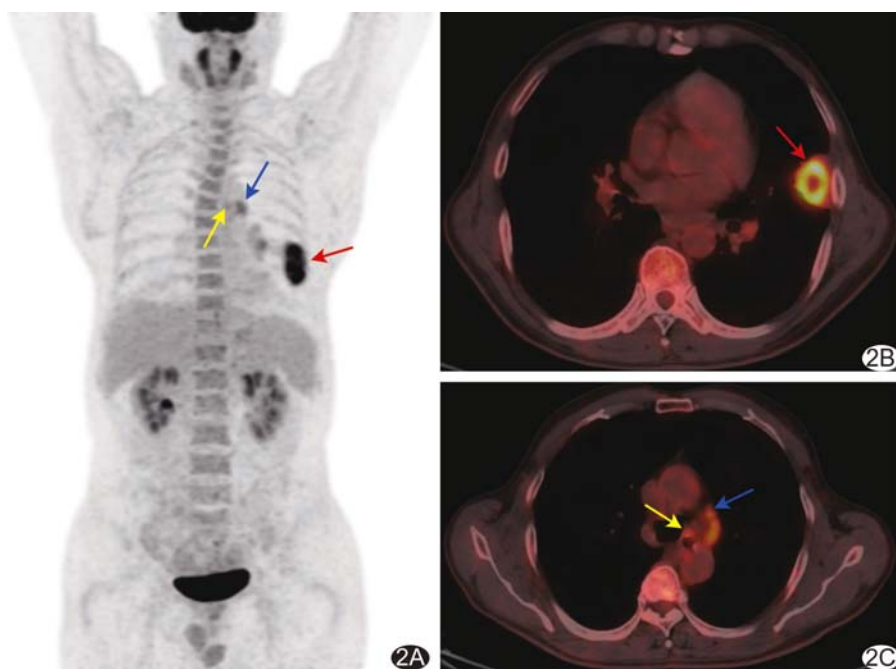


图 2 患者男, 53 岁, 机化性肺炎 A. 全身最大密度投影图示左下肺病灶(红箭)摄取增高, $SUV_{max}=9.9$, 4L 区(黄箭, $SUV_{max}=3.3$)和 5 区(蓝箭, $SUV_{max}=3.5$)纵隔淋巴结摄取轻度增高; B. PET/CT 融合图时左下肺病灶(箭)摄取增高, 病理证实为机化性肺炎; C. PET/CT 融合图示 4L 区(黄箭)和 5 区(蓝箭)纵隔淋巴结摄取轻度增高, 病理证实为炎性淋巴结

径、纵横比、坏死、脂肪及钙化占比, 对称分布比例, SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、MTV、TLG 及淋巴结 SUV_{max} /纵隔血池 SUV_{max} 差异均有统计学差异(P 均 < 0.05); 组间淋巴结长径、CT 值及淋巴结 CT 值/纵隔血池 CT 值差异均无统计学差异(P 均 > 0.05), 见表 1。

表 1 恶性与良性纵隔淋巴结表现及 PET/CT 参数比较

组别	长径(mm)	短径(mm)	纵横比	坏死[例(%)]	脂肪[例(%)]	钙化[例(%)]	对称分布[例(%)]
恶性组(n=232)	15.49(12.23,19.07)	10.62(8.56,14.11)	1.37(1.20,1.61)	6(2.59)	17(7.33)	10(4.31)	83(35.78)
良性组(n=230)	13.23(10.86,16.26)	8.24(6.54,10.07)	1.59(1.32,1.97)	0	38(16.52)	51(22.17)	188(81.74)
Z/ χ^2 值	1.67	8.61	-5.84	6.03	9.31	32.16	100.62
P 值	0.09	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01

组别	CT 值	淋巴结 CT 值/ 纵隔血池 CT 值	SUV _{max}	SUV _{mean}	MTV(cm ³)	TLG(g)	淋巴结 SUV _{max} / 纵隔血池 SUV _{max}
恶性组(n=232)	41.84(29.84,57.32)	1.13(0.74,1.75)	6.27(4.27,9.67)	4.07(2.74,6.01)	1.57(1.00,2.78)	6.71(3.72,11.85)	3.48(2.40,5.31)
良性组(n=230)	43.51(25.24,63.32)	1.16(0.60,1.65)	3.28(2.33,5.03)	2.44(1.88,3.53)	0.70(0.44,1.21)	1.81(0.86,3.66)	1.93(1.28,2.63)
Z/ χ^2 值	-0.66	-1.01	10.25	9.14	10.10	11.63	9.91
P 值	0.95	0.31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.1 构建模型 神经网络 MLP 输入层含 11 个参数,隐藏层包括 7 层非线性函数神经元,共 462 个有效样本;以 7:3 比例将其分为训练集和测试集,分别对应 331 和 131 个淋巴结。所建 MLP 神经网络模型鉴别训练集和测试集良、恶性纵隔淋巴结的准确率分别为 82.18% 和 85.50%,各参数标准化重要性见表 2。淋巴结短径、纵横比、SUV_{max} 及 MTV 标准化重要性 > 50% 参数,其鉴别纵隔淋巴结性质的 AUC 分别为 0.731、0.657、0.776 及 0.772,联合应用时 AUC 为 0.831,见表 3 及图 3。

表 2 预测纵隔淋巴结良、恶性模型中各参数的重要性

变量	重要性	标准化重要性(%)
短径	0.115	54.98
纵横比	0.113	63.60
坏死	0.013	6.14
脂肪	0.041	19.69
钙化	0.068	32.48
对称分布	0.065	31.22
SUV _{max}	0.149	71.51
SUV _{mean}	0.024	11.64
MTV	0.209	100
TLG	0.100	48.03
淋巴结 SUV _{max} /纵隔 SUV _{max}	0.083	39.53

表 3 PET/CT 参数鉴别纵隔良、恶性淋巴结的效能

参数	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	P 值
短径	10.316 mm	54.74	77.83	0.731(0.686,0.777)	<0.05
纵横比	1.452	64.78	61.64	0.657(0.607,0.707)	<0.05
SUV _{max}	4.836	66.38	73.91	0.776(0.734,0.818)	<0.05
MTV	1.219 cm ³	70.26	75.65	0.772(0.728,0.815)	<0.05
以上联合	—	76.70	76.50	0.831(0.794,0.868)	<0.05

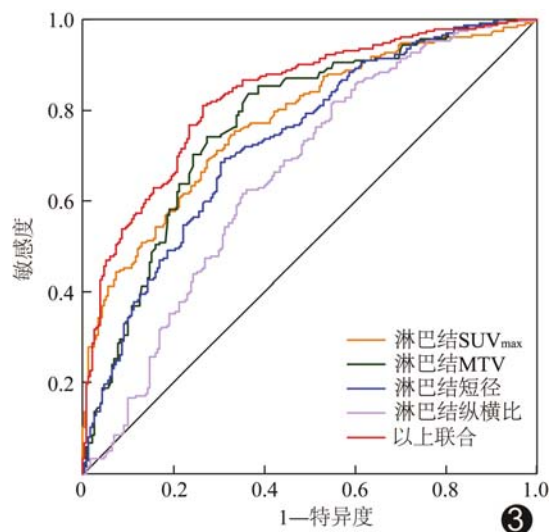


图 3 PET/CT 参数鉴别纵隔良、恶性淋巴结的 ROC 曲线

2.2 相关性分析 恶性组淋巴结 SUV_{max}、TLG 与 NSCLC 原发灶 SUV_{max} 均呈正相关($r=0.318, 0.151$, P 均 < 0.05); 纵隔淋巴结是否位于原发灶同侧与 NSCLC 原发灶长径及 SUV_{max} 均呈负相关($r=-0.139, -0.201$, P 均 < 0.05), 而纵隔淋巴结是否分布对称则与肺癌原发灶长径和 SUV_{max} 均呈正相关($r=0.164, 0.161$, $P<0.05$)。

3 讨论

PET/CT 参数 SUV_{max} 可用于鉴别纵隔淋巴结性质,但 SUV_{max} 增高亦常见于良性病变。既往研究^[7]以 2.5 为 SUV_{max} 截断值,鉴别淋巴结性质的敏感度为 90.1%,特异度为 29.2%,准确率为 59.2%;而以淋巴结短径 ≥ 1.0 cm、SUV_{max} ≥ 2.5 判断肺癌纵隔淋巴结转移的敏感度为 71.1%,特异度为 92.1%^[8]。本研究以 SUV_{max} = 4.836 为截断值判断纵隔淋巴结性质的敏感度为 66.38%,特异度为 73.91%。

MTV 是根据容积分割而测出的摄取显像剂的肿瘤体积。本研究中 MTV 的标准化重要性达 100%,

以纵隔淋巴结 $MTV > 1.219 \text{ cm}^3$ 判断恶性淋巴结的敏感度 70.26%、特异度 75.65%。TLG 可反映病灶的代谢体积及平均代谢活性,而 TLG 判断纵隔淋巴结性质的标准化重要性仅 48.03%,可能因 TLG 基于 SUV_{mean} 获得,后者与体质量、血糖等多种因素相关^[9]。邵亭亭等^[8]以淋巴结短径 $\geq 1.0 \text{ cm}$ 、 $SUV_{\text{max}} \geq 2.5$ 、淋巴结密度/纵隔血池密度 ≤ 0.9 及淋巴结 SUV_{max} /纵隔血池 $SUV_{\text{max}} \geq 1.2$ 判断淋巴结转移,敏感度为 68.9%,特异度为 98.4%。本研究联合应用淋巴结短径、纵横比、 SUV_{max} 及 MTV 4 个参数判断纵隔良、恶性淋巴结性质,其 AUC 为 0.831,敏感度 76.70%,特异度为 76.50%。

来自图像的特征数量有限,且鉴别策略相对简单,PET/CT 诊断纵隔转移淋巴结的能力或尚未得到充分表达。有学者^[6]引入人工神经网络协助诊断纵隔转移淋巴结,准确率高达 92%,提示此法有助于提高临床诊断效率及准确性。NAKAJO 等^[10]报道,纵隔恶性淋巴结的 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、MTV 及 TLG 均明显高于良性,以之判断恶性淋巴结的 AUC 为 0.69~0.94,诊断准确率约 64.4%~93.2%。本研究 MLP 含 462 个有效样本,以所构建模型鉴别训练集、测试集纵隔良、恶性淋巴结的准确率为 82.18% 和 85.50%,与上述研究相近。

NSCLC 原发灶参数也有助于预测淋巴结转移^[11]。本研究发现,原发灶 SUV_{max} 越高,纵隔淋巴结 SUV_{max} 、TLG 也越高;长径及 SUV_{max} 越大,越易发生对侧纵隔淋巴结转移,可能与肿瘤增殖活性强、侵袭性高有关。

综上,¹⁸F-FDG PET/CT 参数可用于判断 NSCLC 纵隔淋巴结转移,淋巴结短径、纵横比、 SUV_{max} 及 MTV 效能较高。但本研究为回顾性单中心小样本研究,且部分淋巴结缺少病理结果,有待进一步观察。

[参考文献]

- [1] MIYAZAWA T, OTSUBO K, SAKAI H, et al. Combining PD-L1 expression and standardized uptake values in FDG-PET/CT can predict prognosis in patients with resectable non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Control, 2021,28:10732748211038314.
- [2] 段晓蓓,陈相猛,黄斌豪,等.¹⁸F-FDG PET/CT 及高分辨率 CT 预测 TNM I 期肺腺癌脏层胸膜侵犯[J]. 中国医学影像技术,2021,37(10):1486-1491.
- [3] ZHANG D, CHEN X, ZHU D, et al. Intrapulmonary lymph node metastasis is common in clinically staged IA adenocarcinoma of the lung[J]. Thorac Cancer, 2019,10(2):123-127.
- [4] 刘影,许璐,周静,等.¹⁸F-FDG PET/CT 代谢体积参数对 II~III 期非小细胞肺癌的预后分析[J]. 中国医学影像技术,2017,33(8):1211-1215.
- [5] FRANCIS N K, LUTHER A, SALIB E, et al. The use of artificial neural networks to predict delayed discharge and readmission in enhanced recovery following laparoscopic colorectal cancer surgery[J]. Tech Coloproctol, 2015,19(7):419-428.
- [6] WUNK P, KOWALEWSKI M, MAKOWSKI B, et al. PET-CT derived artificial neural network can predict mediastinal lymph nodes metastases in non-small cell lung cancer patients. Preliminary report and scoring model [EB/OL]. (2014-10-07) [2021-10-28]. <http://europepmc.org/article/med/25289632>.
- [7] OZTURK A, GULLU Y T. Excellence in non-small cell lung cancer staging by endobronchial-TBNA: Comparison with PET-CT and surgery[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2019,28(4):213-219.
- [8] 邵亭亭,于丽娟,李迎辞,等.PET/CT 密度比与摄取比判断肺癌纵隔淋巴结转移的研究[J]. 中国肺癌杂志,2015,18(3):155-160.
- [9] ROSICA D, CHENG S C, HUDSON M, et al. Effects of hyperglycemia on fluorine-18-fluorodeoxyglucose biodistribution in a large oncology clinical practice [J]. Nucl Med Commun, 2018,39(5):417-422.
- [10] NAKAJO M, JINGUJI M, AOKI M, et al. The clinical value of texture analysis of dual-time-point ¹⁸F-FDG-PET/CT imaging to differentiate between ¹⁸F-FDG-avid benign and malignant pulmonary lesions[J]. Eur Radiol, 2020,30(3):1759-1769.
- [11] 李雪蓉,肖雄,冯洪燕,等.¹⁸F-FDG PET/CT 非小细胞肺癌原发灶代谢参数和纵隔淋巴结 SUV_{max} 预测纵隔淋巴结转移的价值[J]. 实用医学杂志,2019,35(23):3676-3680.