

• 胸部影像学 •

低剂量 CT 灌注联合影像组学评估非小细胞肺癌的纵隔淋巴转移

孙国臣, 王明甫

【摘要】 目的:探究基于低放射剂量 CT 灌注影像提取 CT 灌注参数以及影像组学参数联合评估非小细胞肺癌(NSCLC)纵隔淋巴转移的效能。**方法:**纳入 2017 年 3 月—2020 年 5 月经病理证实为纵隔淋巴转移的 NSCLC 患者以及非纵隔淋巴转移的 NSCLC 患者,所有患者于术前行低剂量 CT 灌注扫描。术中系统性清扫患者 N1 及 N2 站淋巴结,并取肿瘤组织以及淋巴结分别做微血管密度免疫组化检验以及淋巴结病理检测。将所有患者按照分层随机的原则以 7:3 的比例分为训练组和验证组。诊断医师基于 CT 灌注图像进行肿瘤感兴趣区域分割,并提取 CT 灌注参数:血流量(BF)、血容量(BV)、平均通过时间(MTT)、血管通透性(PMB)以及 396 个影像组学参数。基于训练组人群的影像组学特征降维后采用 LASSO 构建影像组学标签 Radscore,联合 Radscore 以及 CT 灌注参数构建多元逻辑回归模型评估非小细胞肺癌患者纵隔转移的可能性。**结果:**经过特征降维后,利用 LASSO 构建 Radscore,选择惩罚系数 $\log(\lambda)=0.867$,共计 7 个影像组学。Radscore 在训练组中和验证组中评估 NSCLC 纵隔淋巴转移时具有较好的诊断效能(0.840 vs 0.841);训练组中纵隔转移和非纵隔转移患者的 CT 灌注参数:MTT 以及 BV 具有统计学差异,且在训练组和验证组中的诊断效能高于随机诊断[(0.687 vs 0.698 > 0.500)(0.672 vs 0.698 > 0.500)]。联合 Radscore 以及 CT 灌注参数 BV 和 MTT 构建的联合模型 Image model 的诊断效能在训练组中高于 Radscore、BV、MTT($P=0.378, 0.014, 0.010$),在验证组中低于 Radscore,高于 BV、MTT($P=0.563, 0.631, 0.093$)。Image model Hosmer-Lemeshow 统计结果显示模型与实际观察情况无显著差异,可拟合($P>0.05$)。**结论:**CT 灌注参数与影像组学标签可用以评估非小细胞肺癌患者纵隔淋巴是否转移,同时联合 CT 灌注参数与影像组学标签可构建联合模型评估纵隔淋巴是否转移。

【关键词】 肺肿瘤; 纵隔淋巴结转移; CT 灌注; 影像组学

【中图分类号】 R814.42; **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)02-0186-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.02.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Low-dose CT perfusion combined with radiomics in evaluation of mediastinal lymphatic metastasis of non-small cell lung cancer SUN Guo-chen, WANG Ming-fu, Department of Radiology, Nanyang First People's Hospital, Henan 473010, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to explore the predictive value of perfusion parameters of low radiation dose CT perfusion combined with radiomics parameters extracted from the images of CT perfusion to evaluate mediastinal lymphatic metastasis of non-small cell lung cancer. **Methods:** Patients with pathologically confirmed mediastinal lymphatic metastasis of non-small cell lung cancer and with non-mediastinal lymphatic metastasis were recruited in our study from March 2018 to May 2020. All patients underwent low-dose CT perfusion scan before surgery. During the operation, the lymph nodes at N1 and N2 were systematically removed. The tumor tissues and lymph nodes were taken for microvessel density immunohistochemical tests and pathological examinations. According to the principle of stratification and randomization, all patients were divided into training group and testing group at a ratio of 7:3. Radiologists with more than 5~10 years of experience segmented the tumor region of interest (ROI) based on CT images and extracted CT perfusion parameters: BF, BV, MTT, PMB, and also 396 radiomics parameters. Based on the radiomics characteristics of the training group, LASSO (Least absolute shrinkage and selection operator) was used to construct the Radscore.

作者单位: 473010 河南, 南阳市第一人民医院放射科 CT 室(孙国臣); 430415 武汉, 湖北省第三人民医院影像科(王明甫)
作者简介: 孙国臣(1973—), 男, 河南南阳人, 副主任医师, 主要从事神经影像及心胸影像诊断工作。
通讯作者: 王明甫, E-mail: 58293754@qq.com

A multiple logistic regression model, combined with Radscore and CT perfusion parameters, was built to evaluate the possibility of mediastinal metastasis. **Results:** After feature dimensionality reduction, Radscore, choose penalty coefficient $\log(\lambda) = 0.867$, was built by 7 radiomics parameters. Radscore was of good diagnostic performance in evaluating mediastinal lymphocyte metastasis in the training group and test group (0.840 vs. 0.841); MTT and BV were statistically different in the training group between mediastinal metastasis and non-mediastinal metastasis. The diagnostic performance in the training group and test group was higher than that of random diagnosis [(0.687 vs 0.698) (0.672 vs 0.698)]. The diagnostic efficiency of the combined model was higher than Radscore, BV, and MTT in the training set ($P = 0.378, 0.014, 0.010$), and lower than Radscore in the test set, but higher than BV and MTT ($P = 0.563, 0.631, 0.093$). The statistical results of the combined model Hosmer-Lemeshow show that there was no significant difference between the model and the actual observation ($P > 0.05$). **Conclusion:** CT perfusion parameters radiomics can be used to assess the mediastinal lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer. At the same time, CT perfusion parameters and radiomics can be combined to construct a combined model to evaluate mediastinal lymph node metastasis.

【Key words】 Lung neoplasms; Mediastinal lymph node metastasis; CT perfusion; Radiomics

国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)2012 年统计数据显示肺癌是目前全球发病率以及死亡率最高的肿瘤之一, 平均每年死亡人数达 160 万^[1], 到 2015 年, 全球共计 1750 万癌症病例, 870 万死亡, 其中肺癌死亡人数高达 120 万人^[2]。肺癌包括小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC), 根据肺癌流行病学调查显示, NSCLC 占肺癌发病的 85%^[3]。2020 年中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南第八版最新肺癌 TNM 分期, 将是否出现淋巴转移分为 N0 期、N1-3 期。该诊疗指南明确提出对于不同病例类型、分期和分子分型(包括不同驱动基因)的 NSCLC, 临床提示不同治疗方案。因此临床上针对 N0-1 期以及 N2-3 期的 NSCLC 则采用不同的治疗方案^[4]。由于 N1 期患者与 N2-3 期患者均出现淋巴转移, 然而 N1 期属非纵隔淋巴转移, N2-3 期属于纵隔淋巴结转移(mediastinal lymph node metastasis, MLNM)。NSCLC 患者接受外科手术时, 往往需要接受淋巴清扫, 目前外科手术中常见淋巴清扫方式包括纵隔淋巴结、隆突下淋巴结等区域定点清扫或非选择性清扫, 美国癌症联合委员会关于肺癌的第八版肺癌分期中提出不同淋巴结站点的清扫对患者的预后有影响^[5]。因此对于 NSCLC 有效评估纵隔淋巴转移有助于协助 NSCLC 外科手术中淋巴结定点清扫的区域评估以及手术预后的收益评估, 同时针对高手术风险 NSCLC 患者而言, 非手术途径评估纵隔淋巴转移有助于临床医生针对患者制定个体化治疗方案。

目前, 除手术取样活检是纵隔淋巴是否转移的金

标准, 纵隔镜取样活检也可用于判断淋巴是否转移^[6], 纵隔镜取样具有侵袭性且易诱发手术并发症^[7-8]。因此, 非侵袭性评估纵隔淋巴转移方法的建立具有重要临床价值。PET/CT 可非侵袭性评估 MLNM, 然而 PET/CT 费用昂贵, 且检查完毕后一定时长内, 患者体内的造影药物带有放射性^[7,9]。CT 常规用于 NSCLC 的诊断, 可提示临床考虑是否有淋巴结转移, 无法确定是否 MLNM^[10-11], 且 CT 信号值只与成像范围中受试患者的组织密度大小相关, 缺乏特异性。低剂量 CT 灌注可通过 CT 对比剂定量反映血管参数: 血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)、血管通透性(permeability, PMB), 可反映肿瘤的血管生成, 因此可尝试用于评估淋巴结转移^[12-13], 同时相对于常规 CT 灌注, 低剂量 CT 灌注可减少辐射。影像组学基于影像提取海量特征, 2012 至今广泛尝试于临床上构建影像定量模型评估肿瘤异质性, 其准确性和可重复性目前不断提升^[14-16]。本研究基于低剂量 CT 灌注图像提取灌注参数以及影像组学特征, 联合病理检测等特征构建联合模型评估 NSCLC 纵隔淋巴转移的风险。

材料与方法

1. 病例资料

本研究获取南阳市第一人民医院以及湖北省第三人民医院伦理委员会批准, 所有入组患者需在充分了解该项研究方案的安全性以及潜在风险性后, 签署知情同意书。搜集 2018 年 3 月—2020 年 5 月南阳市第一人民医院经病理证实为 NSCLC 的住院患者, 并按照以下标准进行筛选: ①入组患者需为本院首诊患者; ②

需在术前 1~2 周内进行 CT 灌注扫描,且 CT 灌注前未接受过任何治疗;③患者无 CT 对比剂禁忌史;④无严重的心、肺或肾功能不全。

2. 低剂量 CT 扫描方案

所有患者均行低剂量 CT 灌注扫描,扫描设备为 Siemens SOMATOM Definition Flash 双源 800 排 CT。CT 扫描方案分为 CT 平扫以及 CT 动态增强扫描。患者仰卧,双手上举过头顶,首先行 CT 平扫,扫描参数如下:100 kV,100 mAs,矩阵 512×512 ,层厚 8 mm。CT 平扫后,技师根据 CT 平扫图像确定 CT 灌注扫描的范围,CT 灌注扫描范围为患者屏气时,分别超过肿瘤上下边缘的 3.5 cm。扫描开始时,患者经肘静脉高压团注对比剂(Visipaque, 270 mg I/mL,通用电气药业上海有限公司)50 mL,注射流率 6.0 mL/s,注射 2~5 s 后行灌注动态扫描,扫描参数:80 kV,120 mAs,重建层厚 3 mm,重建层间距 2 mm。

3. 图像后处理

将肺癌患者的 CT 灌注图像导入至后处理工作站(Siemens Syngo Multimodality workplace, Siemens, GERMANY)。本科室具有 5~10 年诊断经验的诊断医师对图像进行后续处理。图像导入工作站后,选择 VPCT(volume perfusion computed tomography)后处理功能。首先勾选胸主动脉为动脉输入函数(artery input function, AIF),然后由诊断医师选择肿瘤最大病灶层面进行兴趣区(region of interest, ROI)勾画。ROI 勾画时需注意:①进行 ROI 勾画的层面不得有影响病灶判断的运动伪影;②勾画 ROI 外缘时需离肿瘤边界 2~3 mm;③应避免勾选坏死、钙化以及血管区域;④诊断医师采取单盲原则进行图像勾画。勾画完毕后,提取 CT 灌注参数 BF、BV、MTT 和 PMB。CT 灌注参数提取完毕后,由本研究两位诊断医师将 CT 灌注图像导入 ITK-SNAP (www.itksnap.org)进行 ROI 勾画。勾画的 ROI 面积与 CT 灌注参数提取的 ROI 相同。将该 ROI 与 CT 灌注图像导入 Analysis-Kit (Version V3.0.0.A, GE Healthcare, China)提取海量影像组学参数。

4. 病理检测

术中需清扫的淋巴结包括 N1 以及 N2 站,其中病灶于左侧患者左侧的 4、5、6、7、9 组纵隔淋巴结,病灶位于右侧的患者则需要清除右侧 2、4、7、9 组纵隔淋巴结,并于术后进行病理学检测判断是否存在淋巴转移情况。术中取患者肿瘤组织至 4% 多聚甲醛中固定,并采用石蜡包埋,切 5 μm 切片。取患者石蜡切片进行脱蜡处理,接着滴加 100~200 μL 3% H_2O_2 孵片 10 min,将切片置于洗缸中加入 PBS 振荡洗片 3 次,每次 5 min。按照 1:100 比例稀释 CD34 一抗(MA5-

32833, ThermoFisher)。滴加 150~200 μL 一抗稀释液室温孵育 1 h。重复洗片 3 次,每次 5 min,随后滴加一抗增强液,室温孵育 30 min,重复洗片 3 次,每次 5 min。滴加二抗,室温孵育 15 min,重复洗片 3 次,每次 5 min,最后滴加 DAB 显色,根据光镜判断染色效果,最终染色细胞核,封片。封片完毕后,将切片放置于光镜下观察,分别以 40 倍、100 倍物镜进行采图。微血管密度(microvascular density, MVD)计数方法:首先每个患者切片于 40 倍下随机选择 6 个区域,每个区域换至 100 倍物镜下进行微血管计数,视野下呈阳性染色的内皮细胞或细胞团,同时与周围肿瘤细胞或其他组织可区分,即使未形成血管管腔,仍计入微血管数目,统计 6 个区域的微血管数,最终取平均值即为 MVD。

5. 统计分析

本研究采用 R studio 软件进行处理分析,并采用“xml2”、“tidyverse”、“caret”、“pROC”、“glmnet”、“DMwR”、“rmda”、“ggpubr”、“ModelGood”、“rms”、“mRMRe”、“DescTools”、“Publish”数据包。采用 Kolmogorov Smirnov 检验计量资料是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料用平均值 $\pm$ 标准差表示,不符合正态分布的计量资料用中位数表示。计数资料采用 χ^2 检验进行比较,计量资料采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。基于受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)评估评分系统效能。采用 Graphpad Prism 8 software (Graphpad, USA) 以及 MedCalc software (Version 15.2.2, www.medcalc.org)进行图形优化。

结 果

1. 入组病患临床资料以及 CT 灌注参数结果

本研究共计纳入 57 例患者,其中 31 例经病理结果证实为纵隔淋巴转移(以下简称淋巴转移),26 例为非淋巴转移。淋巴转移患者中女性 13 人,男性 18 人;非淋巴转移患者中女性 11 人,男性 15 人,差异无统计学意义($P = 0.98$, 表 1)。淋巴转移患者的平均年龄为 (52.3 ± 4.7) 岁,非淋巴转移患者的平均年龄为 (51.8 ± 4.4) 岁。淋巴转移患者中 58% ($n = 18$) 吸烟,非淋巴转移患者中 39% ($n = 11$) 吸烟,差异无统计学意义($P = 0.24$, 表 1);淋巴转移患者 MVD 略高于非淋巴转移患者,但差异无统计学意义(52.0 ± 9.2 vs 52.0 ± 9.2 , $P = 0.24$, 表 1);淋巴转移患者 BV 低于非淋巴转移患者,且差异具有统计学意义(9.4 ± 1.7 vs 10.3 ± 1.4 , $P = 0.04$, 表 1);淋巴转移患者 MTT 以及 PMB

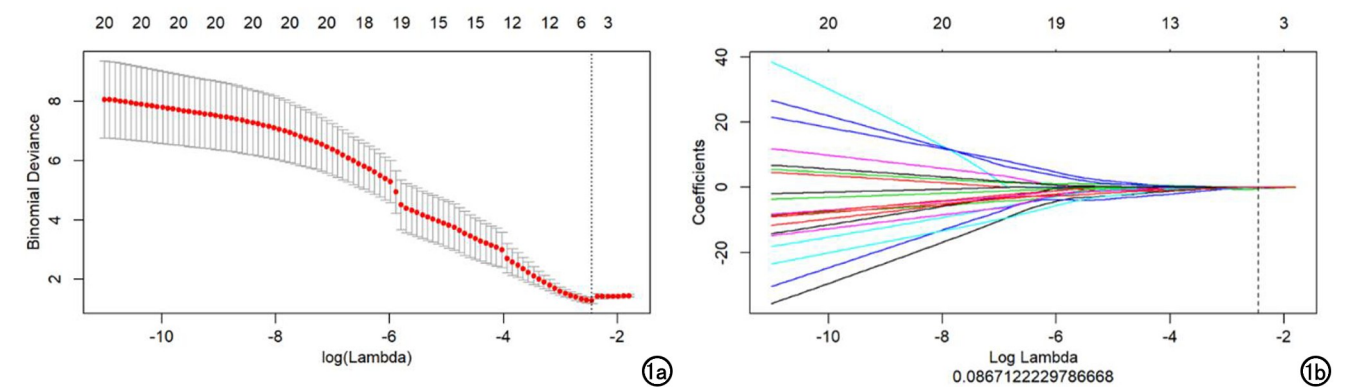


图 1 最小绝对收缩与选择算子算法逻辑回归模型构建影像组学标签。a) x 轴表示惩罚系数取值, y 轴表示二项式偏差值, 当选择图中虚线所对应的惩罚系数值 λ 时, 此时对应的二项式偏差值最小, 对应的 x 轴向上为 6 个特征系数, 此时 λ 为最佳惩罚系数值; b) 当对应取 6 个特征系数时, 显示此时的惩罚系数值 $\log\lambda=0.087$, 曲线则为不同自变量在 LASSO 模型中随着惩罚系数的改变所对应的系数改变曲线, 虚线为 10 倍交叉验证后对应的 $\log\lambda=0.087$ 。

均略高于非淋巴转移患者, 但差异无统计学意义 ($P=0.23$ vs $P=0.33$, 表 1)。

表 1 两组肺癌患者的临床资料和 CT 灌注参数				
临床资料/ 灌注参数	淋巴转移	非淋巴转移	t/ χ^2	P 值
性别			-0.028	0.98
女性	13	11		
男性	18	15		
年龄	52.3±4.7	51.8±4.4	-0.397	0.69
吸烟	18	11	-1.179	0.24
微血管密度	52.0±9.2	49.0±9.4	-1.176	0.24
BF[mL/(min·100mL)]	64.5±10.7	68.2±12.9	1.173	0.25
BV(mL/100mL)	9.4±1.7	10.3±1.4	2.082	0.04 ^a
MTT(s)	11.7±4.7	10.2±4.7	-1.209	0.23
PMB[mL/(min·100mL)]	21.5±1.0	21.3±0.9	-0.978	0.33

注: ^a $P<0.05$, 差异具有统计学意义

2. 影像组学标签构建
将淋巴转移患者与非淋巴转移患者按照 7:3 的比例随机分层纳入训练组和验证组。训练组中淋巴转移

患者共计 22 例, 非淋巴转移患者 19 例; 验证组中淋巴转移患者共计 9, 非淋巴转移患者 7 例。基于 CT 灌注图像共提取 396 个纹理特征参数, 其中分别包括直方图参数 (histogram parameters), 纹理特征 (texture parameters), 形态参数 (form factor parameters), 灰度共生矩阵 (grey level of co-occurrence matrix, GLCM), 灰度游程矩阵 (grey level run-length matrix, RLM), 灰度区域大小矩阵 (grey level size zone matrix, GLZSM)。采用 mRMR 基于最小冗余最大相关进行特征去冗余杂, 保留 30 个特征。采用 LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) 进行数据降维并构建影像组学标签 radscore, 并进行五倍交叉验证, 本研究中选择最小惩罚系数 $\log\lambda=0.867$ 时, 对应的影像组学特征数共计 6 个 (图 1)。分别为: Quantile0.025、ClusterShade_angle45_offset7、GLC

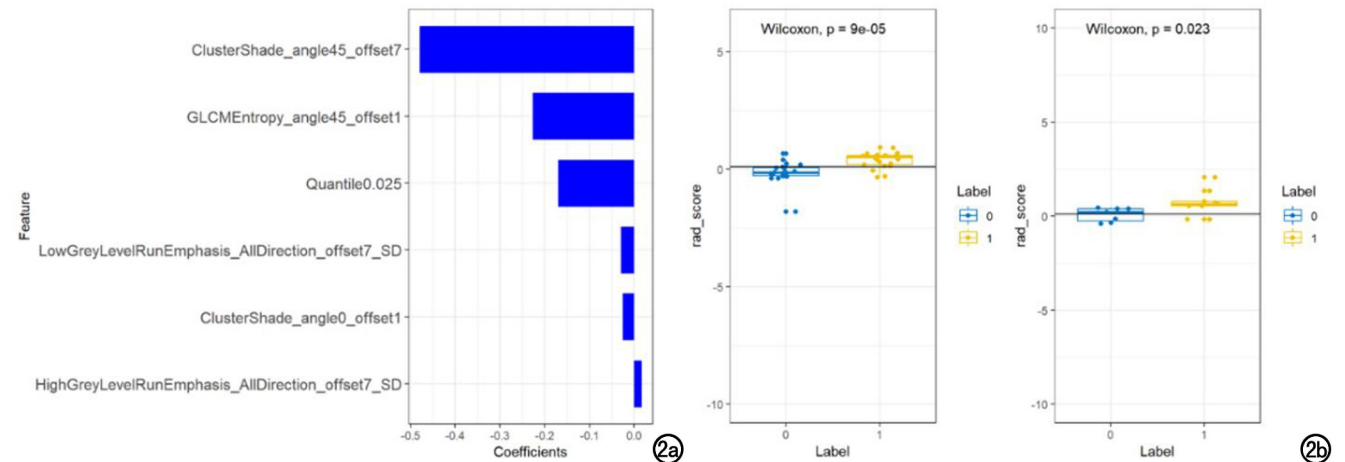


图 2 影像组学标签 Radscore 构建特征参数系数以及训练组验证组中淋巴转移和非淋巴转移患者的差异。a) 构建影像组学标签 Radscore 的 6 个特征参数的权重系数值; b) 训练组和验证组中淋巴转移患者和非淋巴转移患者 Radscore 的差异。

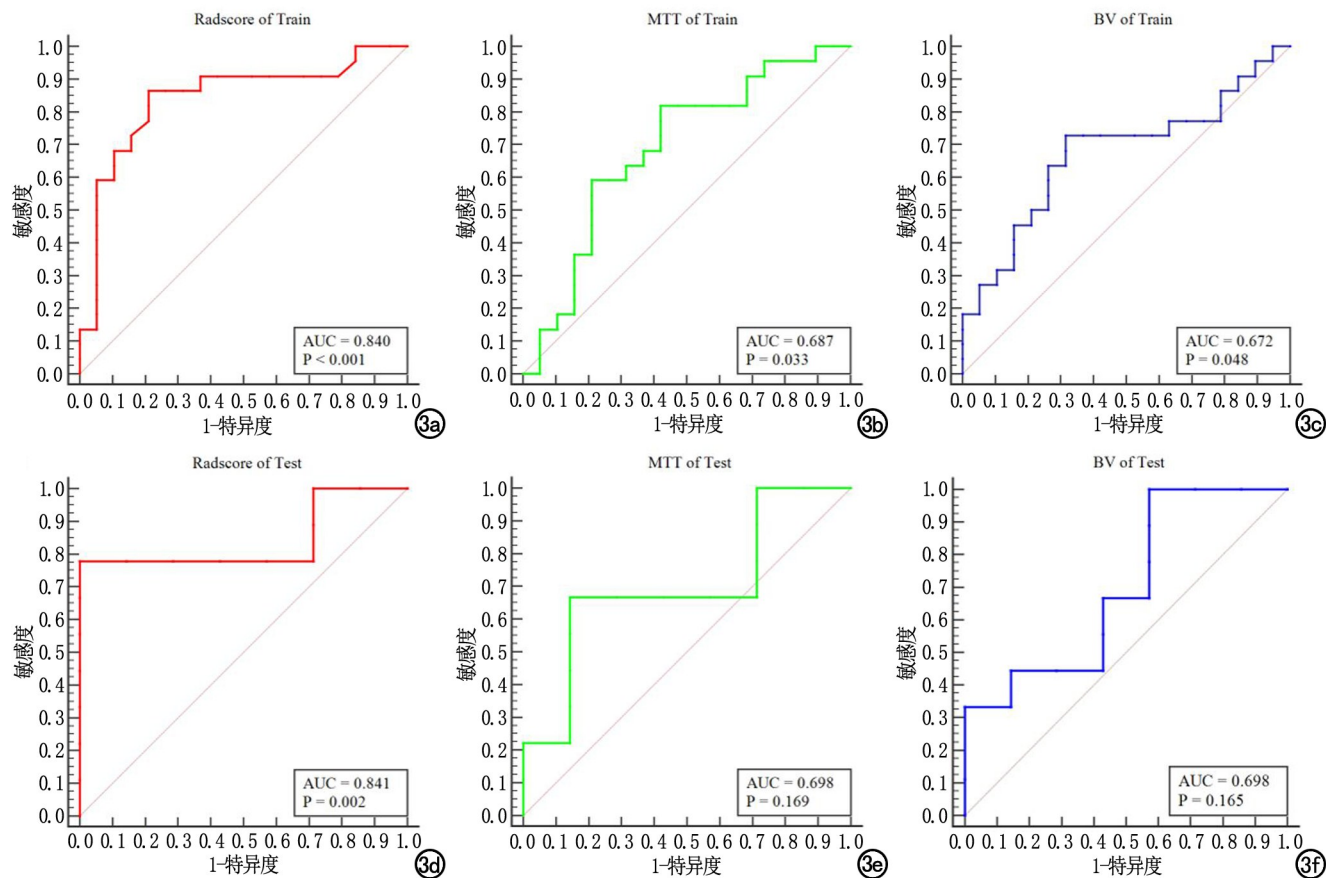


图3 Radscore 和 CT 灌注参数评估预测原发性肺癌患者淋巴转移的 ROC 曲线。a、d)Radscore 预测训练组和验证组中患者淋巴转移的效能;b、e)MTT 预测训练组和验证组中患者淋巴转移的效能;c、f)BV 预测训练组和验证组中患者淋巴转移的效能。

MEntropy_angle45_offset1、HighGreyLevelRunEmphasis_AllDirection_offset7_SD、ClusterShade_angle0_offset1、LowGreyLevelRunEmphasis_AllDirection_offset7_SD。构建 Radscore 的权重系数(图 2a)。基于训练组 Radscore 构建公式如下:

$$\text{Radscore} = -0.17 \times \text{Quantile0.025} - 0.479 \times$$

$$\text{ClusterShade_angle45_offset7} - 0.227 \times \text{GLCMEntropy_angle45_offset1} + 0.017 \times \text{HighGreyLevelRunEmphasis_AllDirection_offset7_SD} - 0.025 \times \text{ClusterShade_angle0_offset1} - 0.03 \times \text{LowGreyLevelRunEmphasis_AllDirection_offset7_SD} + 0.145$$

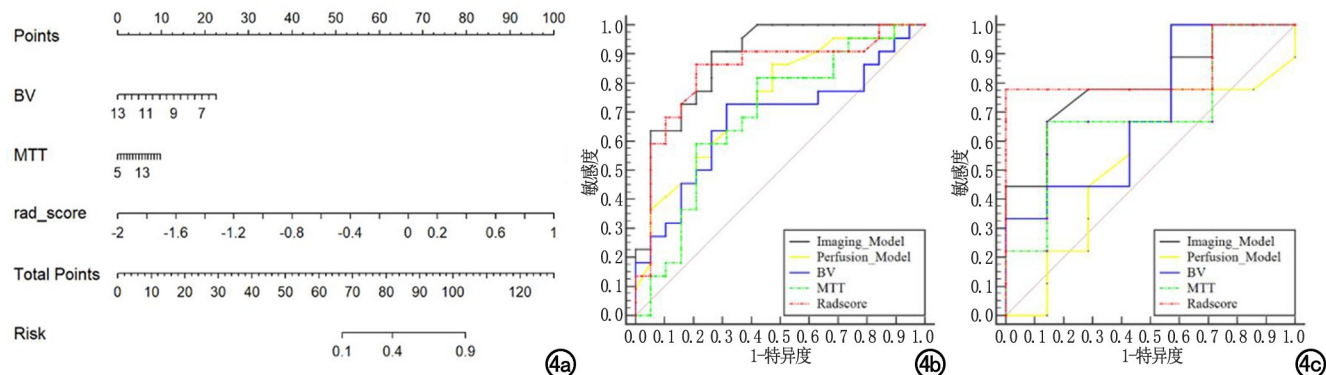


图4 基于训练组 Radscore 以及 CT 灌注参数构建多元逻辑回归模型并做列线图以及该模型的诊断效能。a)多元逻辑回归模型 Imagemodel 的列线图;b)多元逻辑回归模型在训练组中与其他参数的诊断效能比较;c)多元逻辑回归模型在验证组中与其他参数的诊断效能比较。

基于 Radscore 计算公式,分别计算训练组以及验证组淋巴转移患者的 Radscore,并采用非参统计训练组以及验证组淋巴转移患者与非淋巴转移患者之间的差异,训练组以及验证组中淋巴转移患者的 Radscore 均高于非淋巴转移患者,且差异具有统计学意义($P < 0.0001$ vs $P = 0.023$,图 2b)。

3. 影像组学标签以及 CT 灌注参数诊断原发性肺癌淋巴转移的效能比较

首先基于训练组中淋巴转移与非淋巴转移患者的 CT 灌注参数进行非参检验,保留差异具有统计学意义的 CT 灌注参数,分别为 MTT 以及 BV。分别对训练组和验证组中的淋巴转移患者与非淋巴转移患者进行 ROC 曲线分析,Radscore 在训练组和验证组中的 AUC 分别为 0.840、0.841。MTT 在训练组和验证组中的 AUC 分别为 0.687、0.698。BV 在训练组和验证组中诊断效能 AUC 分别为 0.672、0.698(表 2,图 3)。

表 2 影像组学标签以及 CT 灌注参数预测肺癌淋巴转移的效能

参数	训练组			验证组		
	AUC	特异度	敏感度	AUC	特异度	敏感度
Radscore	0.840	0.790	0.864	0.841	0.992	0.778
BV	0.672	0.684	0.727	0.698	0.429	0.980
MTT	0.687	0.579	0.818	0.698	0.857	0.667

4. 影像组学标签联合 CT 灌注参数构建联合模型评估原发性肺癌淋巴转移风险

联合 Radscore 以及 CT 灌注参数构建多元逻辑回归模型 Imagemodel,并制作模型列线图(图 4a)。该模型中纳入 Radscore、BV 和 MTT 三项参数建立多元逻辑回归模型。模型计算公式为 $Y = 1/[1 + e^{-(2.343 - 0.382 \times BV + 0.082 \times MTT + 3.969 \times Radscore)}]$,利用列线图可快速得出 Y 值及 Risk 值,在已知 MTT、BV 和 Radscore 值时,分别基于列线上的值做出垂直线于 Points 上得到各个参数的得分,最终相加得到 Risk 值,即为患者淋巴转移的风险值(图 4a)。联合模型的诊断效能在训练组和验证组中分别为 0.885 和 0.802。Image model 的诊断效能在训练组中高于 Radscore、BV、

MTT 以及 CT 参数联合模型($P = 0.378$ 、 0.014 、 0.010 、 0.030 ,图 4b)。Image model 的诊断效能在验证组中低于 Radscore(图 4c),差异无统计学意义($P = 0.533$),高于 BV、MTT 以及 CT 参数联合模型,差异无统计学意义($P = 0.563$ 、 0.631 、 0.093)。利用 Hosmer-Lemeshow 检验显示训练组以及验证组中的模型与实际观察值差异均无统计学意义($P > 0.05$),显示模型未偏离拟合(图 5)。

讨论

本组研究基于 CT 灌注图像分别提取 CT 灌注参数:BV、BF、MTT、PMB 以及 396 个影像组学参数。首先基于训练组数据对影像组学进行特征降维构建影像组学标签 Radscore;训练组中 Radscore 以及 CT 灌注参数 BV、MTT 单个参数对 MLNM 均具有较好效能($AUC = 0.840$ 、 0.672 、 0.687)。联合 Radscore 以及 CT 灌注参数通过多元逻辑回归构建联合模型 Image model,并采用 Nomogram 列线图可视化 Image model,Image model 在训练组中诊断效能比 Radscore、BV 以及 MTT 提高。

肿瘤血管增生属于肿瘤转移以及预后的重要风险因素^[17-18]。淋巴系统由淋巴管、淋巴、淋巴结和淋巴细胞组成。近年来中针对肿瘤淋巴转移的研究显示,肿瘤细胞可能直接由肿瘤组织中的微血管系统进入血管-淋巴管系统,导致淋巴转移;同时由于肿瘤组织中的淋巴管的生成,导致肿瘤细胞直接入侵淋巴管^[19];因此 NSCLC 的纵隔淋巴转移与肿瘤的微血管环境具有密切关系。低辐射剂量 CT 灌注提取灌注参数:BV、MTT、BF、PMB 可用于定量无侵袭性评估肿瘤的血管生成情况,BV 反映了兴趣区域中血管的体积,BF 反映了兴趣区域中血流量,MTT 则反映了对比剂通过兴趣区域的平均时间,PMB 则反映了兴趣区域的血管通透性。研究显示,当兴趣区域中血管增生时,BV/BF 升高,PS 相应升高,因此 CT 灌注参数可用于定量

评估肿瘤的微血管环境的改变^[20]。本研究中,基于低辐射剂量的 CT 灌注提取灌注参数后,BV 与 MTT 在训练组中的 MLNM 与非 MLNM 中具有显著差异,因此采用 ROC 评估 BV 与 MTT 的诊断效能,AUC 分别 > 0.5 ,说明诊断效能较好,然而与 Huang 等^[12]的研究不相符,该研究认为 BF 可有效诊断 NSCLC 淋巴转移,由于目前针对 NSCLC 纵隔淋巴转移研究相对较少,该差异

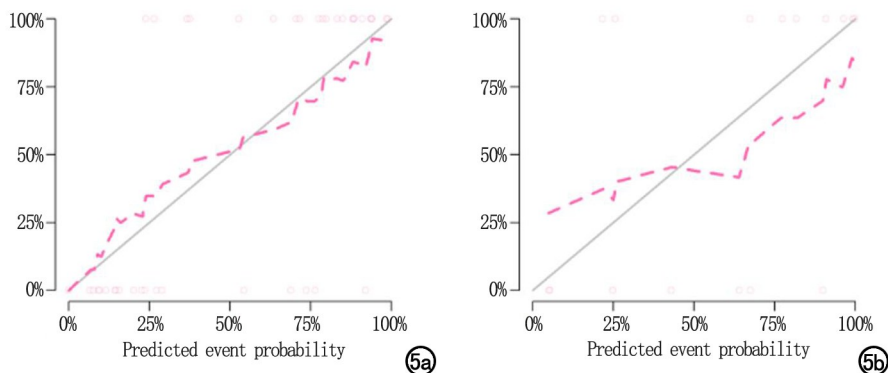


图 5 模型校正曲线。a)训练组拟合曲线;b)验证组拟合曲线。

可能是由于患者个体间的差异造成。

肿瘤异质性根本原因则是肿瘤基因表达受到调控,2020 NSCLC 诊疗指南中明确提出不同基因型的 NSCLC 采用的治疗方案不同^[3],例如 Wang 等^[21]发现 EGFR 突变的不同 NSCLC 其 MLNM 的发生存在显著差异,由于基因表达的异常,导致肿瘤细胞的表面蛋白的表达异常,从而改变肿瘤细胞的生理特性,例如粘附性改变,从而导致肿瘤细胞的迁徙性改变。Lambin 等^[22]提出实体瘤由于其基因表达的异常导致肿瘤异质性从而体现在肿瘤的表现形态上,随着成像技术的发展,利用 Radiomics 提取大量图像特征,可以反映肿瘤的异质性。本研究中基于低剂量 CT 灌注图像提取海量影像组学参数,构建影像组学标签 Radscore,其诊断效能无论是训练组(0.840 vs 0.672、0.687)还是验证组(0.841 vs 0.698、0.698)中高于单个 CT 灌注参数,因此 Radscore 可以作为一个影像特征评估 NSCLC 是否发生 MLNM。

由于肿瘤的微血管生成以及肿瘤异质性均与 MLNM 相关^[23],因此本次研究联合 Radscore 以及 CT 灌注参数(MTT、BV)构建多元逻辑回归模型,Image model 则包含了肿瘤异质性与肿瘤微血管生成的两种类型特征,在训练组中联合模型的诊断效能高于 BV 和 MTT($P=0.014, 0.010$);虽然 Image model 的诊断效能高于 Radscore,但差异无统计学意义($P=0.378$)。Image model 的诊断效能验证组中低于 Radscore,差异无统计学意义($P=0.533$),高于 BV、MTT 以及 CT 参数联合模型,差异无统计学意义($P=0.563, 0.631, 0.093$)。最终,笔者对 Image model 采用列线图使模型视觉化易于临床操作分析。

本次研究仍存在不足之处:样本量相对较少;未采取多中心临床试验进行验证。因此,在之后的临床试验中,将继续扩大临床样本以及多中心试验去进一步探索 Image model、Radscore 及 CT 灌注参数的诊断效能。

综上,本研究中基于低剂量 CT 灌注图像提取的灌注参数以及海量影像组学特征构建 Radscore 均可较好的诊断 MLNM;联合 CT 灌注参数以及影像组学标签 Radscore 构建的联合模型 Image model 对 MLNM 具有良好的诊断效能,因此笔者尝试通过影像学的途径建立无侵袭性评估 MLNM 的模型,旨在为临床上评估 MLNM 提供新途径。

参考文献:

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0; cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.11[EB/OL]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. <http://globocan.iarc.fr>.

[2] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4):524-548.

[3] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the study of lung cancer/American Thoracic society/European Respiratory Society classification [J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137:668-684.

[4] 李进, 程颖, 郭军, 等. 非小细胞肺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 2020.

[5] Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, et al. Lung cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):138-155.

[6] Kujivenhoven JC, Korevaar DA, Tournoy KG, et al. Five-year survival after endosonography vs mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of lung cancer [J]. JAMA, 2016, 316(10):1110-1112.

[7] 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, 2020. DOI:10.1007/s00330-020-07466-5.

[8] Liang RB, Yang J, Zeng TS, et al. Incidence and distribution of lobe-specific mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer; data from 4511 resected cases[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(11):3300-3307.

[9] Shigemoto Y, Kazuyoshi S, Matsunaga N. F-18-FDG-avid lymph node metastasis along preferential lymphatic drainage pathways from the tumor-bearing lung lobe on F-18-FDG PET/CT in patients with non-small-cell lung cancer patients[J]. Ann Nucl Med, 2013, 132(2):287-297.

[10] Koda E, Yamashiro T, Onoe R, et al. CT texture analysis of mediastinal lymphadenopathy: combining with US-based elastographic parameter and discrimination between sarcoidosis and lymph node metastasis from small cell lung cancer[J]. PloS One, 2020, 15(12):e0243181.

[11] Li J, Chen S, Zhu G, et al. Comparative study of computed tomography (CT) and pathological diagnosis toward mediastinal lymph node metastasis in esophageal carcinoma[J]. Rev Assoc Med Bras, 2018, 64(2):170-174.

[12] Huang T, Sun H, Luo X, et al. Correlation study between flash dual source CT perfusion imaging and regional lymph node metastasis of non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):547.

[13] 刘佩, 宋雅信, 常丽洋, 等. 320 排 CT 双入口灌注参数预测肺癌纵隔淋巴结转移的应用价值[J]. 放射学实践, 2017, 32(12):1261-1265.

[14] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12):749-762.

[15] Peikert T, Bartholmai BJ, Maldonado F. Radiomics-based management of indeterminate lung nodules? Are we there yet[J]?

- Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(2):165-167.
- [16] 张力, 于淑靖, 张迎, 等. CT 影像组学在头颈部木村病淋巴瘤病变与淋巴瘤鉴别中的应用[J]. 放射学实践, 2020, 35(2):159-164.
- [17] Jonathan W, Sonja L, Stefanie D, et al. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer[J]. J Clin Invest, 2013, 123(8):3190-3200.
- [18] Wozniak A. Challenges in the current antiangiogenic treatment paradigm for patients with non-small cell lung cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 82(2):200-212.
- [19] Jalkanen S, Salmi M. Lymphatic endothelial cells for the lymph node[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(9):566-578.
- [20] García-Figueiras R, Goh VJ, Padhani AR, et al. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool[J]. Am J Roentgenol, 2013, 200(1):8-19.
- [21] Wang F, Fang P, Hou DY, et al. Comparison of epidermal growth factor receptor mutations between primary tumors and lymph nodes in non-small cell lung cancer: a review and meta-analysis of published data[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(11):4493-4497.
- [22] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4):441-446.
- [23] Mazzone M, Bergers G. Regulation of blood and lymphatic vessels by immune cells in tumors and metastasis[J]. Ann Rev Physiol, 2019, 81(1):535-560.
- (收稿日期: 2020-10-16 修回日期: 2021-01-12)

《放射学实践》杂志微信公众平台开通啦!

遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,国内各大学会、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,《放射学实践》杂志入选中国科协发布 10 大领域《我国高质量科技期刊分级目录》业内认可的较高水平期刊。2018 年 9 月,《放射学实践》杂志入选北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。这是继 1999 年之后的第 5 次入选临床医学/特种医学类核心期刊。

《放射学实践》杂志微信公众平台立足于准确地传递医学影像领域的最新信息,致力于为关注医学影像领域的广大人士服务。欢迎大家通过微信平台,以文字、图片、音频和视频等形式与我们互动,分享交流最新的医学影像资讯。您还可以通过微信平台免费阅读及搜索本刊所有发表过的论文,投稿作者可以查询稿件状态等。

您可以通过以下方式关注《放射学实践》杂志微信公众平台:

1. 打开微信,通过“添加朋友”,在搜索栏里直接输入“放射学实践”进行搜索。
2. 在“查找微信公众号”栏里输入“放射学实践”即可找到微信公众号,点击“关注”,添加到通讯录。
3. 打开微信,点击“扫一扫”,手机镜头对准下面的二维码,扫出后点击关注即可。



关注有惊喜!