

# 基于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学联合临床特征鉴别 淋巴瘤及淋巴炎性增生

谢 亮<sup>1</sup>, 秦甲霖<sup>1</sup>, 吴瑞雪<sup>2</sup>, 向春锋<sup>3</sup>, 方鹏飞<sup>2</sup>, 寿晨锋<sup>4</sup>, 陈 鸿<sup>5</sup>, 庞小溪<sup>1</sup>

(安徽医科大学第二附属医院<sup>1</sup> 核医学科、<sup>4</sup> 急诊外科, 合肥 230601; 安徽医科大学<sup>2</sup> 基础医学院、  
<sup>5</sup> 第二临床医学院, 合肥 230032; <sup>3</sup> 达州市中心医院放射科, 达州 635000)

**摘要** **目的** 建立并验证<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学与临床特征联合模型鉴别淋巴瘤及淋巴炎性增生的能力。**方法** 回顾性收集 232 例淋巴瘤及淋巴炎性增生的患者。分析组间临床与传统影像指标的差异。通过 3D-Slicer、Lifex 等医学软件勾画并提取特征, 筛选特征, 构建 PET/CT 影像组学 Logistic 回归模型及 PET/CT 影像组学与临床特征联合的 Logistic 回归模型, 评估模型鉴别诊断效能。**结果** 患者一般临床特征组间差异分析显示, 年龄、CT<sub>mean</sub> 和肿瘤代谢体积 (MTV) 在淋巴瘤与淋巴炎性增生患者间存在明显差异 ( $P < 0.05$ )。PET/CT 影像组学 Logistic 回归模型在训练集和测试集受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.924 (95% CI: 0.884 ~ 0.960) 和 0.863 (95% CI: 0.774 ~ 0.939)。基于 PET/CT 影像组学与临床特征联合 Logistic 回归模型在训练集和测试集的 AUC 分别为 0.933 (95% CI: 0.889 ~ 0.969) 和 0.884 (95% CI: 0.792 ~ 0.964)。决策曲线分析 (DCA) 表明影像组学与临床联合模型具有最高的临床净收益。**结论** 基于 PET/CT 影像组学与临床特征联合模型在淋巴瘤与淋巴炎性增生具有良好的鉴别诊断效能。

**关键词** 影像组学; 淋巴瘤; 淋巴炎性增生; PET/CT; <sup>18</sup>F-FDG; 核医学诊断

**中图分类号** R 733.1; R 730.44

**文献标志码** A

2025-01-19 接收

基金项目: 中华国际医学交流基金会 2020 SKY 影像科研基金 (编号: Z-2014-07-2003-18); 达州市医学会科研课题计划项目 (编号: D2010); 安徽省自然科学基金 (编号: 2008085QH406)

作者简介: 谢 亮, 男, 硕士研究生;

庞小溪, 男, 副教授, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: frankpang@foxmail.com

淋巴瘤是血液系统中最常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 在中国, 淋巴瘤患者发病率逐年增长<sup>[2]</sup>, 5 年总生存率较低, 近 2/3 的患者预后不佳<sup>[3]</sup>。目前, 氟脱氧葡萄糖正电子发射型计算机断层显像/计算机断层扫描显像 (<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, positron emission tomography / computed tomography, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT) 作为核医学检查手段, 已被纳入淋巴瘤的临床诊疗指南<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明, 淋巴瘤通常具有比非肿瘤性炎

er DNA methylation ( $P < 0.05$ ), as well as a positive correlation with gene copy number variations ( $P < 0.05$ ). MMP12 mRNA expression was up-regulated in 14 cancer tissues compared to normal tissues next to cancer ( $P < 0.05$ ) and was associated with poor prognosis of cancer patients ( $P < 0.05$ ). Immunocorrelation analysis showed that MMP12 was significantly associated with immunity, infiltration of stromal cells, tumor mutational burden (TMB) and microsatellite instability (MSI) ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis indicated that MMP12 could serve as a potential biomarker for screening lung adenocarcinoma, breast invasive carcinoma, esophageal squamous cell carcinoma, stomach adenocarcinoma, and liver hepatocellular carcinoma. In a 30-month follow-up study of esophageal squamous cell carcinoma patients, the expression of MMP12 was higher in the disease progression group than that in the stable group. **Conclusion** MMP12 serves as a potential prognostic and screening marker of pan-cancer.

**Key words** MMP12; pan-cancer; serum; screening; prognosis; marker

**Fund programs** National Natural Science Foundation of China (No. 81872276); Health Research Project of Anhui Province (No. AHWJ2021b142)

**Corresponding authors** Wang Hongzhi, E-mail: wanghz@hfcas.ac.cn; Yang Wulin, E-mail: yangw@cmpt.ac.cn

症病变或感染病变更活跃的代谢活动,表现为更高的标准摄取值(standard uptake value, SUV)。然而,非肿瘤性炎症病变和感染性病变也会摄取 $^{18}\text{F}$ -FDG,在急性期通常表现为高代谢特征,缺乏特异性<sup>[6]</sup>;此外,一些惰性淋巴瘤 $^{18}\text{F}$ -FDG 代谢较低,主要依靠诊断医师的主观判断,存在一定误诊风险。因此,仅依赖对影像图像的判读与 SUV 不足以完全鉴别淋巴瘤与淋巴炎性增生。

近年来,影像组学利用高通量方法从医学图像中提取大量生物标志物,能够挖掘细微的影像图像特征差异<sup>[7]</sup>,这对于鉴别淋巴瘤与淋巴炎性增生尤为重要。目前,基于 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的影像组学联合临床特征鉴别淋巴瘤与淋巴炎性增生的研究较少,多停留在单一的 CT 影像组学模型的鉴别研究。本文旨在探讨 PET/CT 影像组学与临床特征联合模型在鉴别淋巴瘤与淋巴炎性增生中的能力。

## 1 材料与方法

**1.1 临床资料** 回顾性收集 2019 年 1 月至 2024 年 3 月安徽医科大学第二附属医院经病理确诊为淋巴瘤及淋巴炎性增生患者。纳入标准:手术切除或活检后病理证实为淋巴瘤或淋巴炎性增生的患者;术前已进行 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 扫描。排除标准:存在其他肿瘤疾病或外伤病史的患者;伴有明显感染者或糖尿病糖代谢紊乱者;患者依从性差,不配合检查者。本研究获得安徽医科大学第二附属医院伦理委员会的批准(伦理批号:YX2024-104)。

**1.2 图像采集** 使用联影 PET/CT uMI510 进行扫描, $^{18}\text{F}$ -FDG 由南京安迪科公司提供,放射化学纯度大于 95%。患者检查前需空腹 6 h 以上,血糖控制在 3.9 ~ 7.5 mmol/L 范围内。通过静脉注射 1.85 ~ 3.70 MBq/kg 的 $^{18}\text{F}$ -FDG 后,患者需安静休息并适量饮水,1 h 后排尿并进行扫描。扫描范围从头部至膝关节上方,扫描过程中患者需保持平静呼吸。CT 扫描参数设置为:管电压 120 kV,管电流 200 mA;螺距 0.988 mm,旋转时间 0.5 s,层厚 3 mm,间隔 1.5 mm。PET 扫描条件为:采集 4 个床位,每个床位扫描时间为 3 min。图像采集完成后,使用基于 CT 的衰减校正方法、自适应滤波函数及迭代重建方法进行图像处理和重建。

**1.3 特征提取** 重建后的图像上传至影像后处理工作站,由一名主治医师、一名副主任医师共同完成感兴趣区域(region of interest, ROI)勾画,由另外一名副主任医师判断不确定的病灶。使用 3D Slicer

4.13.0 和 Lifex7.2.0 软件对 PET 和 CT 图像进行手动勾画,根据患者的组织病理结果及位置信息,共同确认并勾画靶病灶的位置,同时观察病灶一般影像学形态、密度、代谢等特征并统计传统影像诊断指标。数据集按照 7 : 3 随机分为训练集和测试集,通过 pyradiomics 对每个 ROI 提取 PET 和 CT 影像组学特征,其中包括一阶直方图、形态学特征、灰度共生矩阵(ray level cooccurrence matrix, GLCM)、灰度游程矩阵(gray level run length matrix, GLRLM)、灰度区域大小矩阵(gray level size zone matrix, GLSZM)以及小波变化等 1 898 个特征。

**1.4 特征筛选与模型建立** 在数据处理前,使用中位数替换数据集中的缺失值和异常值,并通过 Z-Score 方法对数据进行标准化。采用方差分析、梯度提升迭代决策树、单变量 Logistic 回归进行特征选择和降维,其中单变量 Logistic 回归  $P$  值设为 0.01。利用 Logistic 回归和支持向量机(support vector machine, SVM)分别构建 PET/CT 影像组学模型,计算 Rad-score 相关系数及绘制列线图。同时,进一步构建 PET/CT 影像组学与临床特征联合模型及列线图。SVM 模型的参数设置为:Kernel = rbf, Gamma = 0.1, C = 0.1。

**1.5 统计学处理** 所有数据使用 R 3.5.1、Python 3.5.6 和 SPSS 29.0 进行统计分析。计量资料采用  $t$  检验或 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料采用卡方检验或 Fisher 精确检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线评估模型性能,并计算准确性。模型拟合情况利用 Hosmer-Lemeshow 检验及 Calibration 校准曲线进行评估,通过决策曲线法(decision curve analysis, DCA)评价临床应用价值。

## 2 结果

**2.1 患者的一般资料与分组** 本研究共纳入 232 例患者,其中 168 例淋巴瘤患者(男 99 例,女 69 例)和 64 例淋巴炎性增生病变患者(男 30 例,女 34 例)。将患者按照 7 : 3 比例随机分为训练集(162 例)和测试集(70 例),对比分析训练集和测试集患者临床资料(表 1)和传统影像指标(表 2),二者之间除增殖细胞抗原(nuclear Antigen Ki-67, Ki-67)外其余指标均无统计学差异,说明分组具有随机性与科学性。

表 1 训练集和测试集临床基线资料的比较

Tab.1 Comparison of Clinical Baseline Characteristics of Training and Test Sets

| Clinical features | Training set<br>( <i>n</i> = 162) | Test set<br>( <i>n</i> = 70) | $\chi^2/Z$<br>value | <i>P</i><br>value |
|-------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------|-------------------|
| Age               | 56.18 ± 1.43                      | 56.74 ± 2.01                 | -0.08               | 0.93              |
| Gender            |                                   |                              | 0.31                | 0.58              |
| Male              | 92 (57%)                          | 37 (53%)                     |                     |                   |
| Female            | 70 (43%)                          | 33 (47%)                     |                     |                   |
| LDH (U/L)         |                                   |                              | 0.30                | 0.58              |
| ≤245              | 45 (28%)                          | 17 (24%)                     |                     |                   |
| >245              | 117 (72%)                         | 53 (76%)                     |                     |                   |
| Ki-67             |                                   |                              | 9.03                | <0.01             |
| ≤70%              | 102 (63%)                         | 58 (83%)                     |                     |                   |
| >70%              | 60 (37%)                          | 12 (17%)                     |                     |                   |
| Bcl-2             |                                   |                              | 0.08                | 0.78              |
| +                 | 94 (58%)                          | 42 (60%)                     |                     |                   |
| -                 | 68 (42%)                          | 28 (40%)                     |                     |                   |
| Bcl-6             |                                   |                              | 1.21                | 0.27              |
| +                 | 68 (42%)                          | 24 (34%)                     |                     |                   |
| -                 | 94 (58%)                          | 46 (66%)                     |                     |                   |
| CD10              |                                   |                              | 1.45                | 0.23              |
| +                 | 62 (38%)                          | 21 (30%)                     |                     |                   |
| -                 | 100 (62%)                         | 49 (70%)                     |                     |                   |

2.2 一般临床模型的构建及效能评价 根据所有收集到的淋巴瘤患者和淋巴炎性增生病变患者的一般临床指标组间比较,结果表明年龄、肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 和计算机断层扫描平均值 (computed tomography mean, CT<sub>mean</sub>) 在淋巴瘤与淋巴炎性增生患者组间均值存在明显差异。见表 3。基于上述差异指标,利用年龄、CT<sub>mean</sub> 和 MTV 三个淋巴瘤与淋巴炎性病变患者差异的临床指标,分别构建 Logistic 回归模型和 SVM 模型。在 Logistic 回归模型中,训练集和测试集的 AUC 分别为

0.771 (95% *CI*: 0.703 ~ 0.838) 和 0.714 (95% *CI*: 0.594 ~ 0.824); SVM 模型在训练集和测试集的 AUC 分别为 0.689 (95% *CI*: 0.618 ~ 0.767) 和 0.628 (95% *CI*: 0.507 ~ 0.747)。见图 1。

2.3 影像组学特征筛选情况 通过 CT 及 PET 影像数据分别提取 949 个影像特征,使用方差分析、梯度提升迭代决策树、单变量 Logistic 回归筛选后分别保留 10 个特征。通过 PET/CT 双模态影像数据提取 1 898 个影像特征,使用方差分析、梯度提升迭代决策树、单变量 Logistic 回归保留 9 个特征,通过多变量 Logistic 回归保留 CT wavelet-HHL GLSAM Size Zone Non-Uniformity Normalized、PET diagnostics shape Elongation、CT wavelet-LHH GLSAM Zone Entropy、PET wavelet-HHH GLRLM Short Run Emphasis 4 个特征并计算 Radscore。见图 2 和表 4。

2.4 PET/CT 影像组学模型诊断效能与评价 基于 Logistic 回归和 SVM 构建的 PET/CT 影像组学模型均表现出良好的性能 (图 3)。Logistic 回归模型具体表现如下: CT 影像组学模型训练集 AUC 为 0.928 (95% *CI*: 0.893 ~ 0.958), 测试集 AUC 为 0.812 (95% *CI*: 0.704 ~ 0.901); PET 影像组学模型训练集 AUC 为 0.935 (95% *CI*: 0.902 ~ 0.962), 测试集 AUC 为 0.801 (95% *CI*: 0.689 ~ 0.894); PET/CT 影像组学模型训练集 AUC 为 0.924 (95% *CI*: 0.884 ~ 0.960), 测试集 AUC 为 0.863 (95% *CI*: 0.774 ~ 0.939)。SVM 模型具体表现如下: CT 影像组学模型训练集 AUC 为 0.930 (95% *CI*: 0.894 ~ 0.960), 测试集 AUC 为 0.803 (95% *CI*: 0.688 ~ 0.897); PET 影像组学模型训练集 AUC 为 0.928 (95% *CI*: 0.892 ~ 0.959), 测试集 AUC 为 0.806

表 2 训练集和测试集传统 PET/CT 影像特征的比较

Tab.2 Comparison of Traditional PET/CT Features of Training and Test Sets

| Clinical Features      | Training set ( <i>n</i> = 162) | Test set ( <i>n</i> = 70) | <i>Z</i> value | <i>P</i> value |
|------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| PET                    |                                |                           |                |                |
| SUV <sub>min</sub>     | 0.60 ± 0.03                    | 0.51 ± 0.04               | -1.686         | 0.092          |
| SUV <sub>mean</sub>    | 4.99 ± 0.24                    | 4.73 ± 0.30               | -0.153         | 0.878          |
| SUV <sub>max</sub>     | 14.34 ± 0.77                   | 14.59 ± 1.07              | -0.578         | 0.564          |
| SUV <sub>std</sub>     | 2.68 ± 0.14                    | 2.79 ± 0.23               | -0.509         | 0.611          |
| MTV (cm <sup>3</sup> ) | 77.46 ± 13.46                  | 78.36 ± 17.29             | -0.477         | 0.633          |
| TLG (g)                | 580.91 ± 156.82                | 415.21 ± 93.61            | 0.633          | 0.769          |
| CT (HU)                |                                |                           |                |                |
| CT <sub>mean</sub>     | 22.21 ± 7.59                   | 18.95 ± 4.54              | -0.081         | 0.935          |
| CT <sub>min</sub>      | -417.62 ± 29.71                | -419.11 ± 45.13           | -0.108         | 0.914          |
| CT <sub>max</sub>      | 482.13 ± 52.36                 | 499.04 ± 55.64            | -0.932         | 0.351          |

SUV<sub>min</sub>: The minimum standard intake value; SUV<sub>mean</sub>: The average intake; SUV<sub>max</sub>: The maximum standard intake value; SUV<sub>std</sub>: The standard deviation of SUV; MTV: Tumor metabolic volume; TLG: The total glycolysis of the lesion.

表 3 淋巴瘤和淋巴炎性增生病变患者一般临床指标比较

Tab.3 Comparison of general clinical indexes between lymphoma and Lymphatic hyperplasia

| Features               | Lymphoma (n = 168) | Lymphatic hyperplasia (n = 64) | $\chi^2/Z$ Value | P value |
|------------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|---------|
| Age( years)            | 58.30 ± 1.32       | 51.23 ± 2.31                   | -2.499           | 0.012   |
| Gender                 |                    |                                | 2.730            | 0.099   |
| Male                   | 99 (59%)           | 30 (47%)                       |                  |         |
| Female                 | 69 (41%)           | 34 (53%)                       |                  |         |
| LDH (U/L)              |                    |                                | 0.001            | 0.973   |
| ≤245                   | 45 (27%)           | 17 (26%)                       |                  |         |
| >245                   | 123 (73%)          | 47 (74%)                       |                  |         |
| PET                    |                    |                                |                  |         |
| SUV <sub>min</sub>     | 0.60 ± 0.03        | 0.51 ± 0.04                    | -0.913           | 0.361   |
| SUV <sub>mean</sub>    | 4.97 ± 0.22        | 4.76 ± 0.37                    | -0.584           | 0.559   |
| SUV <sub>max</sub>     | 14.63 ± 0.74       | 13.84 ± 1.21                   | -0.585           | 0.558   |
| SUV <sub>std</sub>     | 2.71 ± 0.15        | 2.70 ± 0.24                    | -0.103           | 0.918   |
| MTV (cm <sup>3</sup> ) | 90.51 ± 14.33      | 44.17 ± 8.69                   | -2.029           | 0.042   |
| TLG (g)                | 617.32 ± 151.42    | 304.08 ± 96.06                 | -1.652           | 0.098   |
| CT (HU)                |                    |                                |                  |         |
| CT <sub>mean</sub>     | 22.44 ± 5.76       | 18.04 ± 12.94                  | -2.624           | 0.009   |
| CT <sub>min</sub>      | -454.93 ± 29.72    | -321.31 ± 42.39                | -1.765           | 0.078   |
| CT <sub>max</sub>      | 547.96 ± 50.90     | 327.81 ± 53.47                 | -1.707           | 0.088   |

表 4 PET/CT 影像组学特征单变量 Logistic 回归分析统计表

Tab.4 Statistics of univariate Logistic regression analysis of PET/CT radiomic feature

| PET/CT Features                                          | OR    | 95% CI          | P value |
|----------------------------------------------------------|-------|-----------------|---------|
| CT wavelet-HHL GLSAM Size Zone Non-Uniformity Normalized | 3.341 | (2.063 – 5.409) | <0.01   |
| PET diagnostics shape Elongation                         | 2.811 | (1.814 – 4.358) | <0.01   |
| CT wavelet-LHH GLSAM Zone Entropy                        | 0.293 | (0.188 – 0.457) | <0.01   |
| PET wavelet-HHH GLRLM Short Run Emphasis                 | 0.219 | (0.126 – 0.379) | <0.01   |

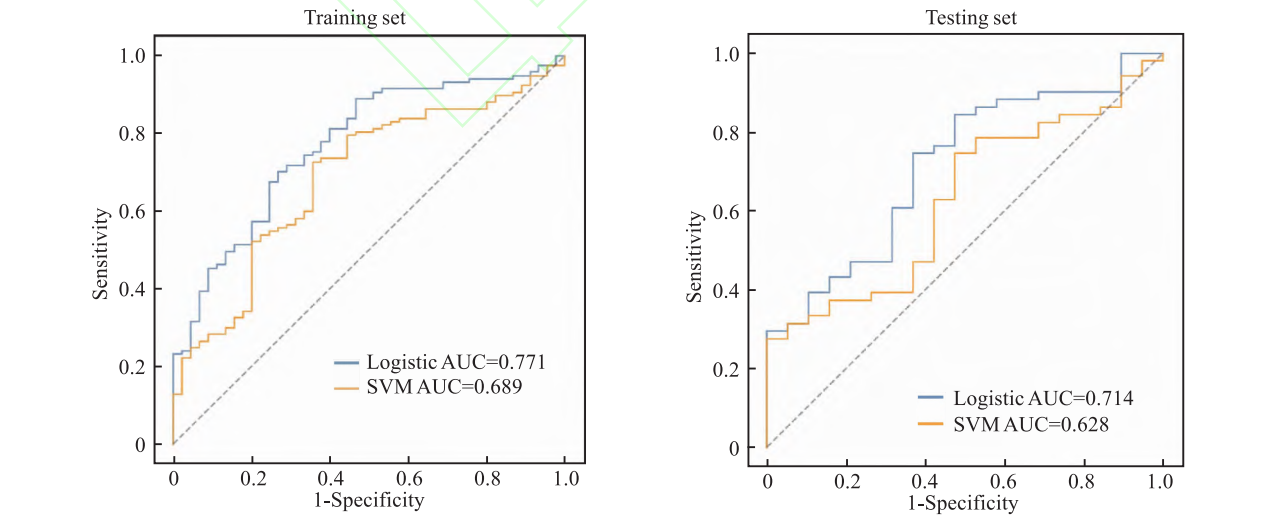


图 1 训练集和测试集一般临床特征 Logistic 回归、SVM 模型 ROC 曲线图

Fig.1 Logistic regression model of General clinical characteristics of training set and testing set, and ROC curve of SVM model

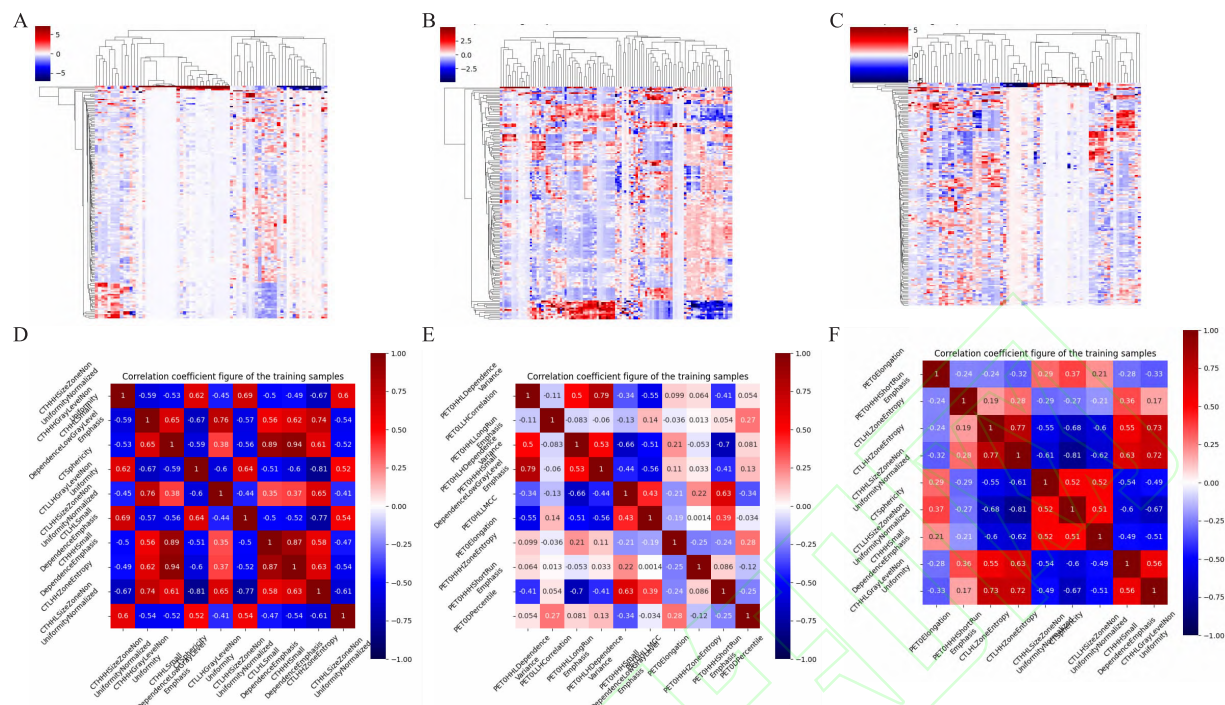


图2 影像组学特征聚类热图及相关性热图

Fig.2 Clustering heatmap and correlation heatmap of Radiomics feature

A – C: Radiomics features from CT (A), PET (B), and PET/CT (C) images selected by Gradient Boosting Decision Tree; D – F: Radiomics features from CT (D), PET (E), and PET/CT (F) images selected by univariate Logistic regression.

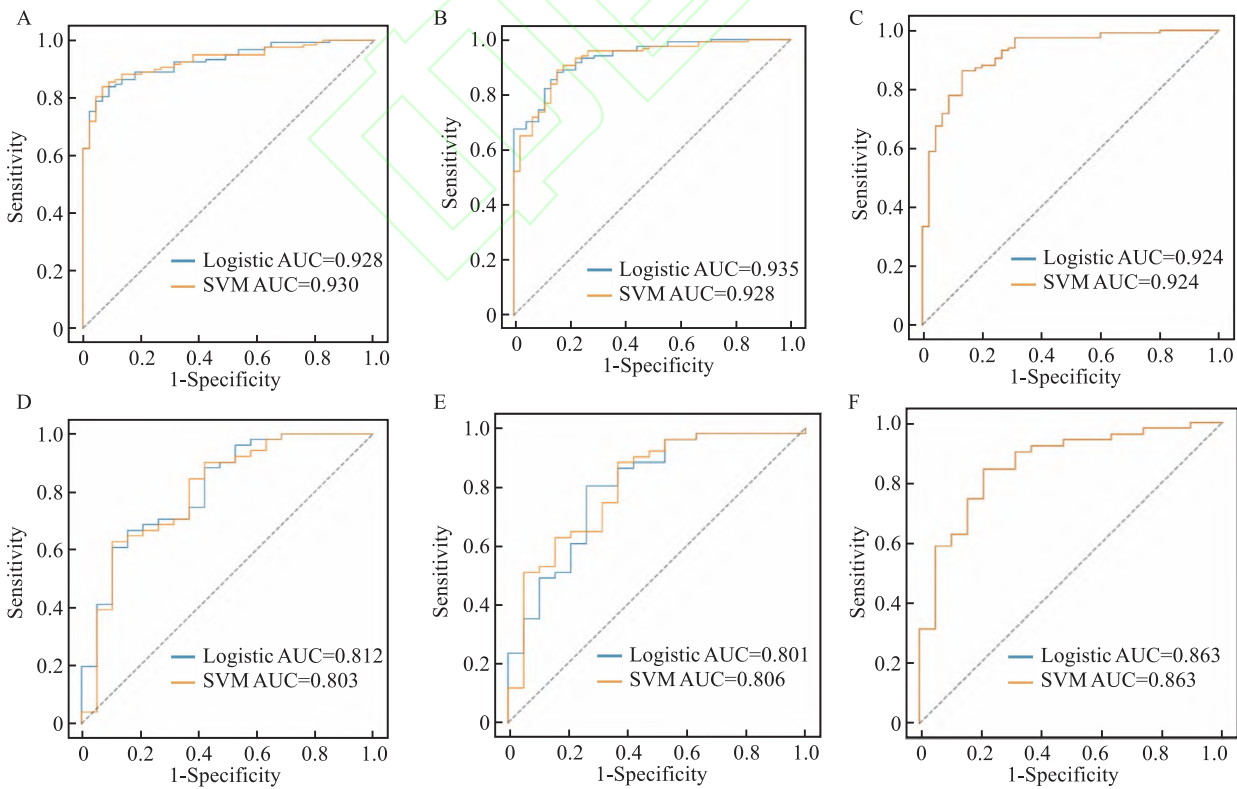


图3 ROC 曲线评估模型效能

Fig.3 ROC curve for evaluating model performance

A – C: The ROC curves for the training sets of the radiomics Logistic and SVM models for CT (A), PET (B), and PET/CT (C); D – F: The ROC curves for the testing sets of the radiomics Logistic and SVM models for CT (D), PET (E), and PET/CT (F).

(95% *CI*:0.700 ~ 0.900);PET/CT 影像组学模型训练集 AUC 为 0.924(95% *CI*:0.884 ~ 0.960),测试集 AUC 为 0.863(95% *CI*:0.774 ~ 0.939)。

通过混淆矩阵,将模型预测的结果与真实的分类结果进行对比,以评估模型的准确性。从图 4 结果表明,PET/CT 双模态影像组学模型的假阴性率和假阳性率低于其他单模态影像组学模型。为了评估该模型在临床上的实用性,本研究利用 DCA 决策曲线来区分淋巴瘤和淋巴良性病变。选择 0.5 的风险阈值,即真阳性和假阳性的权重相等。在此阈值下,PET、CT 及 PET/CT 影像组学 Logistic 回归模型的净收益均大于 0.6,表明该模型在区分淋巴瘤和淋巴组织良性病变方面具有较强的临床适用性(图 5A-5C)根据 PET/CT 影像组学保留的四个特征,计算出影像组学 Rad-score 计算公式为: $1.93 - 1.56 \times \text{PET wavelet-HHH GLRLM Short Run Emphasis} - 1.99 \times \text{CT wavelet-LHH GLSZM Zone Entropy} + 1.01 \times \text{PET diagnostics shape Elongation} + 1.16 \times \text{CT waveletHHL GLSZM Size Zone Non-Uniformity Normalized}$ ,通过影像组学 Rad-Score 构建列线图(图 5E)。

通过校准曲线中,以理想线(ideal line)和逻辑校准线(Logistic calibration line)作为参考线,同时使用非参数线(nonparametric line)来反映模型的拟合情况。图 5D 中显示,非参数线与参考线接近,表明该列线图的预测值与实际值具有较好的吻合度。在 Calibration 相关参数中,该模型 Brier 指数为 0.105, Brier 指标反映预测值和真实值的均方误差, Brier 值较小,表明该模型准确性较高。该模型 Dxy 指数为 0.808, Dxy 用于反应模型区分能力,表明该模型具有一定的区分能力。此外, Hosmer-Lemeshow 检验 ( $P=0.542 >0.05$ ) 结果显示模型拟合良好。

**2.5 影像组学联合临床特征模型效能与评价** 将 PET/CT 影像组学提取的 4 个特征与临床指标结合,构建联合模型。在 Logistic 回归模型中,训练集和测试集的 AUC 分别为 0.933 (95% *CI*:0.889 ~ 0.969) 和 0.884 (95% *CI*:0.792 ~ 0.964);SVM 模型的 AUC 分别为 0.929 (95% *CI*:0.917 ~ 0.983) 和 0.876 (95% *CI*:0.78 ~ 0.974),明显高于一般临床模型的效能,且略高于单独使用 PET/CT 影像组学模型的效能。见图 6A-6D。

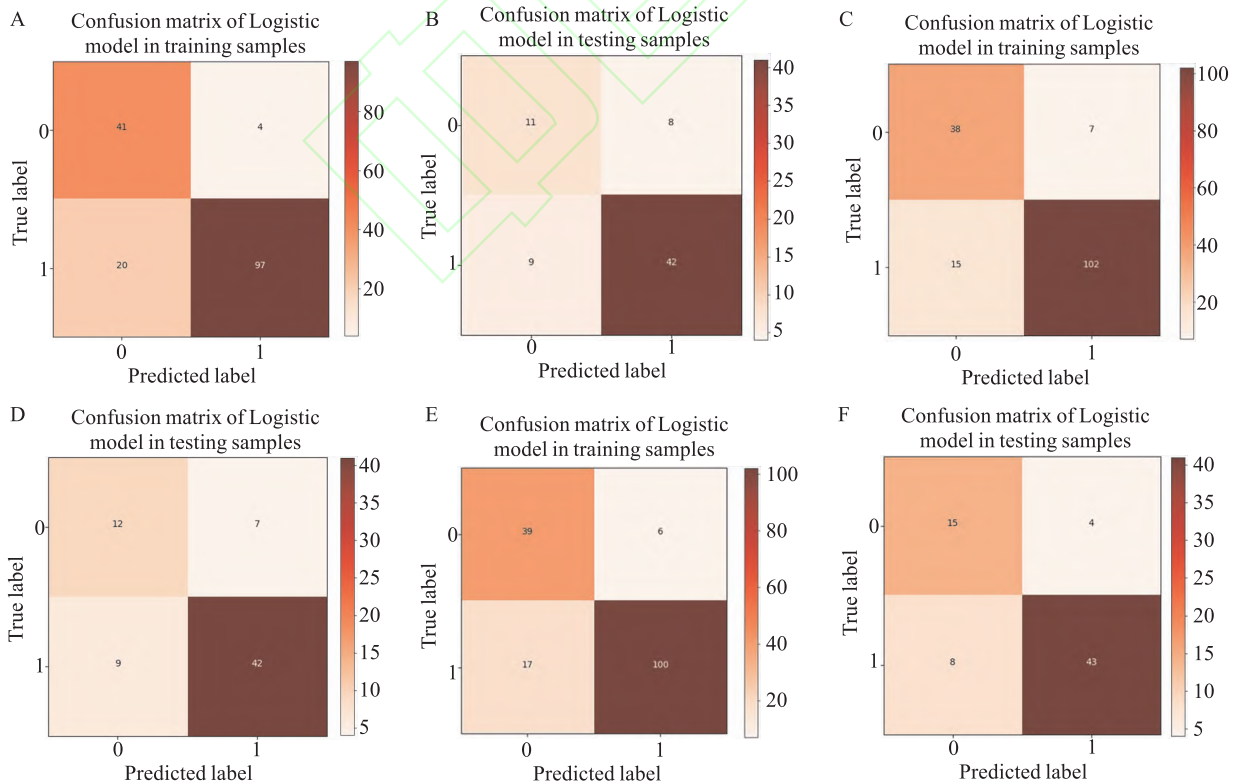


图 4 影像组学模型评价与混淆矩阵

Fig.4 Evaluation of radiomics models and confusion matrix

A, B: Confusion matrix for the CT radiomics models in the training set (A) and testing set (B); C, D: Confusion matrix for the PET radiomics models in the training set (C) and testing set (D); E, F: Confusion matrix for the PET/CT radiomics models in the training set (E) and testing set (F).

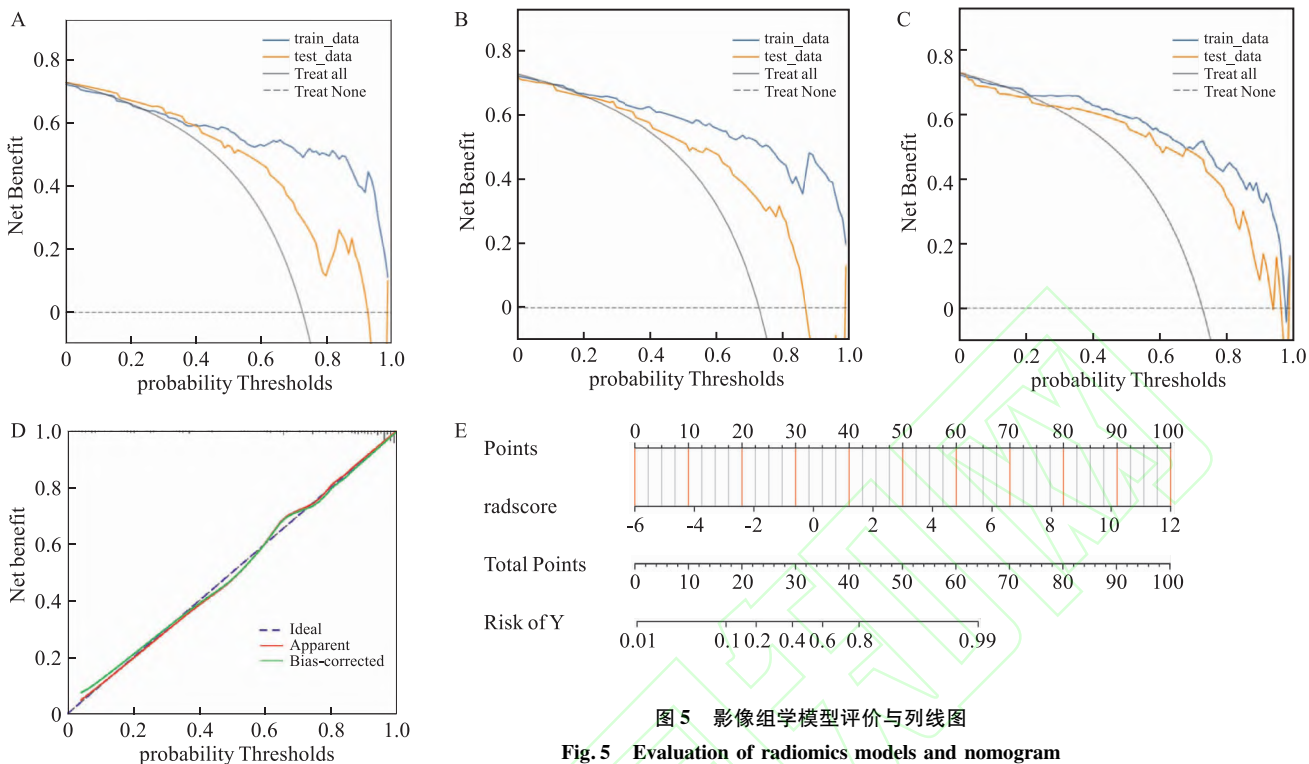


图5 影像组学模型评价与列线图

Fig. 5 Evaluation of radiomics models and nomogram

A: DCA curve for the CT radiomics model ; B: DCA curve for the PET radiomics model; C: DCA curve for the PET/CT radiomics model; D, E: Calibration curve (D) and nomogram for the PET/CT radiomics Radscore (E).

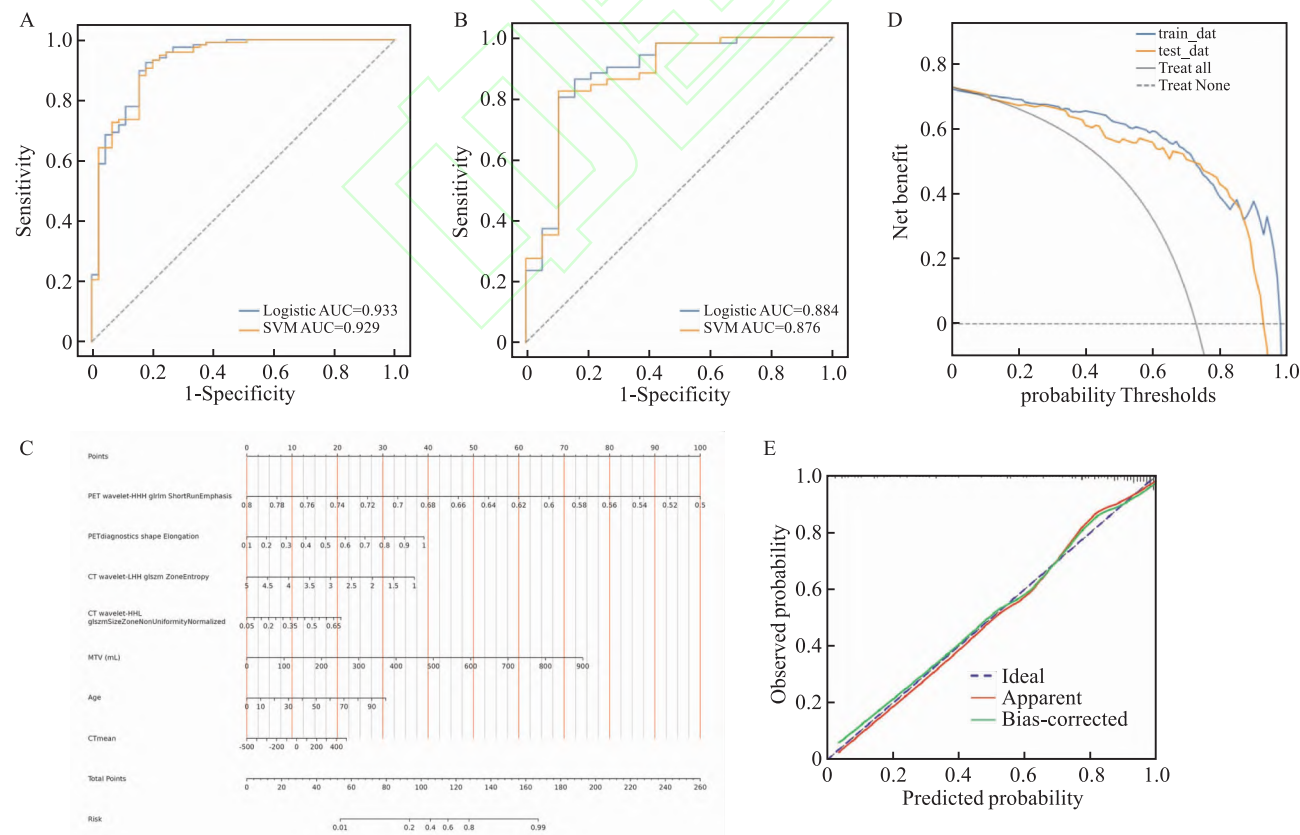


图6 PET/CT 影像组学与临床特征联合模型评价与列线图

Fig. 6 Evaluation of combined PET/CT radiomics and clinical features model and nomogram

A, B: ROC curves for the combined Logistic and SVM models using PET/CT radiomics and clinical features in the training set (A) and testing set (B); C - E: Nomogram for the combined PET/CT radiomics and clinical features (C), DCA curve (D), and calibration curve (E).

利用 PET/CT 影像组学与临床指标联合构建列线图(图 6E),并通过 DCA 决策曲线分析评估该联合模型在临床区分淋巴瘤与淋巴炎性增生病变的有效性。在选择 0.5 的风险阈值下,训练集和测试集中的 Logistic 回归模型净收益均超过 0.6(图 6F)。此外,校准曲线(图 6G)显示非参数线接近参考线,表示预测值与实际值的一致性较好。该模型 Brier 指数为 0.104,表明模型准确性较高。该模型 Dxy 指数为 0.769,表明该模型具有良好的区分能力。

### 3 讨论

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 在肿瘤学中应用广泛,特别是在癌症的早期诊断、分期及治疗监测方面<sup>[8]</sup>。尽管 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 在肿瘤检测中具有较高的灵敏度,但其特异性相对较低,由于肿瘤细胞和某些炎症或感染性病变可能具有相似的代谢活性<sup>[9]</sup>。这种情况在淋巴瘤和其他淋巴增生性疾病中尤为明显。但是某些惰性淋巴瘤的代谢水平较低,可能与炎症或良性淋巴结的影像学表现相似,从而导致混淆。因此,单纯依赖 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 在鉴别淋巴瘤与良性病变时,有时会出现困难。此时,影像组学模型显得尤为重要,它能够挖掘影像中的细微特征差异<sup>[7]</sup>,这对于准确区分淋巴瘤与淋巴炎性增生具有重要意义。

为解决淋巴瘤与淋巴炎性增生的鉴别问题,Lovinfosse et al<sup>[10]</sup>利用 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像组学区分结节病和淋巴瘤,建立的影像组学模型 AUC 为 0.85。该模型的 AUC 与本研究单一 PET/CT 影像组学模型的 0.863 相近,但低于影像组学与临床特征联合模型的 AUC 0.884。在 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像组学中,淋巴瘤通常表现出明显的代谢异质性,其影像纹理特征具有较高的对比度和不规则性<sup>[11]</sup>,相对而言,良性增生病变的影像纹理特征则较为一致。因此,通过提取相关的影像组学纹理特征,可以有效地对淋巴瘤与良性增生病变进行鉴别。De Jesus et al<sup>[12]</sup>通过影像组学模型鉴别滤泡性淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤,其影像组学和临床特征联合模型的 AUC 为 0.86,高于传统影像模型的 AUC 0.79,这一研究表明,结合影像组学与临床特征的分析能够显著提高诊断效果。

本研究通过建立统一的影像采集和处理标准,并优化相关算法,结合 PET 和 CT 数据,构建 PET/

CT 影像组学模型。同时,引入了年龄、MTV、CT<sub>mean</sub> 等有价值的临床指标,以提高模型的准确性。本研究提取了 4 个最优的 PET/CT 影像组学特征,其中之一是 PET diagnostics shape Elongation。该特征衡量病变区域的长度与宽度比,高伸长比表示病变区域较长且形状更细长;低伸长比则表示病变区域更接近圆形或球形<sup>[13]</sup>。既往研究<sup>[14]</sup>通过该特征构建影像组学模型区分肺腺癌与肺部炎性肉芽肿。小波变换可以将影像分解为不同的频率层次,具备“变焦”特性,从而提取更多肉眼无法识别的影像组学特征。例如,CT-wavelet-LHH-GLSZM Zone Entro 和 CT-wavelet-HHL-GLSAM Size Zone Non-Uniformity normalized 特征反映 CT 影像中的高频细节和区域异质性。在相关研究中,这些影像组学特征用于预测喉癌甲状软骨的侵犯<sup>[15]</sup>。PET-wavelet-HHH GLRLM Short Run Emphasis(小波变换 HHH 灰度游程短行程强调矩)用于评估 PET 图像中短灰度级运行长度的相对频率和重要性。既往研究<sup>[16]</sup>表明,该特征也可用于从 MR 影像中预测前列腺癌的复发。因此,本研究利用这些重要的组学特征建立了 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像组学模型及临床联合模型,并取得了较好的效果。影像组学与临床特征联合模型在 Logistic 回归模型中的训练集和测试集的 AUC 分别为 0.933(95% CI:0.889 ~ 0.969)和 0.884(95% CI:0.792 ~ 0.964)。这些结果高于单独的 PET/CT 影像组学模型和临床模型,提示联合模型的构建能够有效提高鉴别诊断的性能,有助于指导临床制定合理的方案。

综上所述,基于 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像组学与临床特征联合构建的模型为鉴别淋巴瘤与淋巴炎性增生提供新的思路。该模型有助于提高诊断的敏感性和特异性,并具有推广应用的价值。

尽管本研究显示影像组学特征在区分淋巴瘤和淋巴炎性增生方面具有潜在价值,但仍存在一些局限性。首先,该研究是单中心、回顾性研究,样本量较小,结果可能存在偏倚。此外,缺乏大规模且独立的外部验证。为此,后续计划建立多中心、多样化的数据集,以提升模型的泛化能力。此外,患者病灶的勾画依赖人工手动操作,可能导致误差。在接下来的研究中,将结合深度学习技术,进一步提升影像组学模型的精确性和鲁棒性。

## 参考文献

- [1] Cunningham J, Iyengar S, Sharma B. Evolution of lymphoma staging and response evaluation: current limitations and future directions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(10): 631 – 45. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.78.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229 – 63. doi: 10.3322/caac.21834.
- [3] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555 – 67. doi: 10.1016/S2214 – 109X(18)30127 – X.
- [4] Health Commission of the PRC National. National guidelines for diagnosis and treatment of malignant lymphoma 2022 in China (English version)[J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(5): 425 – 46. doi: 10.21147/j. issn. 1000 – 9604. 2022. 05. 01.
- [5] 邓庆荣, 胡珊山, 陈立光. 应用<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像 ΔSUVmax 标准对非霍奇金淋巴瘤化疗效果评估价值的探究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2022, 43(3): 237 – 40. doi:10.3969/j. issn. 1002 – 1256. 2022. 03. 011.
- [5] Deng Q R, Hu S S, Chen L G. Explore the value of ΔSUVmax criteria of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in evaluating the effect of chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Qiqihar Med Univ*, 2022, 43(3): 237 – 40. doi:10.3969/j. issn. 1002 – 1256. 2022. 03. 011.
- [6] Paes F M, Kalkanis D G, Sideras P A, et al. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease[J]. *Radiographics*, 2010, 30(1): 269 – 91. doi: 10.1148/rg.301095088.
- [7] 刘梦秋, 曾飞雁, 丁虎, 等. 基于 MRI 影像组学模型鉴别鼻腔鼻窦内翻乳头状瘤与息肉[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(3): 505 – 9. doi: 10.19405/j. cnki. issn1000 – 1492. 2023. 03. 027.
- [7] Liu M Q, Zeng F Y, Ding H, et al. Differential diagnosis of inverted Papilloma and polyp of nasal cavity and paranasal sinus based on MRI imaging model[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(3): 505 – 9. doi: 10.19405/j. cnki. issn1000 – 1492. 2023. 03. 027.
- [8] 孟晓琳, 潘越, 崔景景, 等. 治疗前<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学特征在弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后评估中的增益作用[J]. *中国医学影像学杂志*, 2024, 32(3): 269 – 76. doi:10.3969/j. issn. 1005 – 5185. 2024. 03. 012.
- [8] Meng X L, Pan Y, Cui J J, et al. Enhancement effect of pre-treatment <sup>18</sup>F-FDG PET/CT radiomic features in prognostic evaluation of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Chin J Med Imag*, 2024, 32(3): 269 – 76. doi:10.3969/j. issn. 1005 – 5185. 2024. 03. 012.
- [9] 姜春利, 朱峰岭, 陶秀霞, 等. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢特征联合 HRCT 影像特征在鉴别周围型肺癌与炎性病变中的价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2024, 31(4): 721 – 6. doi:10.11748/bjmy. issn. 1006 – 1703. 2024. 04. 025.
- [9] Jiang C L, Zhu F L, Tao X X, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT metabolic features combined with HRCT imaging features in differentiating peripheral lung cancer from inflammatory lesions[J]. *Labeled Immunoass Clin Med*, 2024, 31(4): 721 – 6. doi:10.11748/bjmy. issn. 1006 – 1703. 2024. 04. 025.
- [10] Lovinfosse P, Ferreira M, Withofs N, et al. Distinction of lymphoma from sarcoidosis on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: evaluation of radiomics-feature-guided machine learning versus human reader performance[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(12): 1933 – 40. doi: 10.2967/jnumed.121.263598.
- [11] Lartizen C, Rogez M, Niaf E, et al. Computer-aided staging of lymphoma patients with FDG PET/CT imaging based on textural information[J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2014, 18(3): 946 – 55. doi: 10.1109/JBHI.2013.2283658.
- [12] Montes de Jesus F, Yin Y, Mantzorou-Kyriaki E, et al. Machine learning in the differentiation of follicular lymphoma from diffuse large B-cell lymphoma with radiomic [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT features[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(5): 1535 – 43. doi: 10.1007/s00259 – 021 – 05626 – 3.
- [13] Ahmed A A, Elmohr M M, Fuentes D, et al. Radiomic mapping model for prediction of Ki-67 expression in adrenocortical carcinoma[J]. *Clin Radiol*, 2020, 75(6): 479. e17 – 22. doi: 10.1016/j. crad. 2020. 01. 012.
- [14] Tian C, Hu Y, Li S, et al. Peri- and intra-nodular radiomic features based on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT to distinguish lung adenocarcinomas from pulmonary granulomas[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1453421. doi: 10.3389/fmed.2024.1453421.
- [15] 彭丽娅. 双能量 CT 影像组学模型预测喉癌甲状软骨侵犯的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023. doi: 10.27202/d. cnki. gkmyc. 2023. 001244.
- [15] Peng L Y. The study of dual-energy CT based radiomics model in predicting thyroid cartilage invasion of laryngeal carcinoma[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2023. doi: 10.27202/d. cnki. gkmyc. 2023. 001244.
- [16] 张玉峰, 刘冬, 王希明, 等. 基于前列腺周围脂肪 MRI 影像组学模型预测前列腺癌生化复发的研究[J]. *肿瘤影像学*, 2023, 32(1): 33 – 40. doi: 10.19732/j. cnki. 2096 – 6210. 2023. 01. 005.
- [16] Zhang Y F, Liu D, Wang X M, et al. Prediction of biochemical recurrence of prostate cancer based on periprostatic fat MRI radiomics model[J]. *Oncoradiology*, 2023, 32(1): 33 – 40. doi: 10.19732/j. cnki. 2096 – 6210. 2023. 01. 005.

# Differentiating lymphoma from lymphoid inflammatory hyperplasia using $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT radiomics combined with clinical features

Xie Liang<sup>1</sup>, Qin Jialin<sup>1</sup>, Wu Ruixue<sup>2</sup>, Xiang Chunfeng<sup>3</sup>, Fang Pengfei<sup>2</sup>,

Shou Chenfeng<sup>4</sup>, Chen Hong<sup>5</sup>, Pang Xiaoxi<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Nuclear Medicine, <sup>4</sup>Dept of Emergency Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601; <sup>2</sup>School of Basic Medicine, <sup>5</sup>School of Second Clinical Medical, Anhui Medical University, Hefei 230032; <sup>3</sup>Dept of Radiology, Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000)

**Abstract** *Objective* To develop and to validate a combined model integrating  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT radiomics with clinical features to distinguish between lymphoma and lymphoid inflammatory hyperplasia. *Methods* A retrospective study was conducted on a cohort of 232 patients diagnosed with lymphoma or lymphoid inflammatory hyperplasia. Comparative analyses of clinical and traditional imaging indicators were performed to identify inter-group differences. The clinical features were delineated and extracted using medical software including 3DSlicer and Lifex. Selection of the features was performed to construct a PET/CT-based radiomics Logistic model, with a combined model integrating PET/CT with clinical features then used to evaluate the discriminative efficacy of these models. *Results* Analysis of inter-group differences indicated that age,  $\text{CT}_{\text{mean}}$ , and metabolic tumor volume (MTV) were effective for differentiating between lymphoma and lymphoid inflammatory hyperplasia ( $P < 0.05$ ). The PET/CT-based radiomics Logistic model differentiated between lymphoma and lymphoid inflammatory hyperplasia, with an area under curve (AUC) of 0.924 (95% CI: 0.884 – 0.960) and 0.863 (95% CI: 0.774 – 0.939) in the training and testing cohorts, respectively. The integrated Logistic model that combined PET/CT-based radiomics with clinical features to distinguish between lymphoma and lymphoid inflammatory hyperplasia achieved an AUC of 0.933 (95% CI: 0.889 – 0.969) in the training cohort and 0.884 (95% CI: 0.792 – 0.964) in the testing cohort. Decision curve analysis (DCA) demonstrated that the integrated model provided the greatest clinical net benefit. *Conclusion* The hybrid model integrating  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT radiomics with clinical features shows robust diagnostic efficacy to distinguish between lymphoma and lymphoid inflammatory hyperplasia.

**Key words** radiomics; lymphoma; lymphoid inflammatory hyperplasia; PET/CT;  $^{18}\text{F}$ -FDG; nuclear medical diagnostics

**Fund programs** SKY Image Scientific Research Fund of China international medical foundation (No. Z-2014-07-2003-18); Scientific Research Project of Dazhou Medical Association (No. D2010); Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 2008085QH406)

**Corresponding author** Pang Xiaoxi, E-mail: frankpang@foxmail.com