

❖ 医学物理与工程学

 ^{18}F -FDG uptake heterogeneity of esophageal carcinoma based on PET image textural analysis

DONG Xin-zhe^{1,2}, XING Li-gang^{1,2*}, WU Pei-pei^{1,2}, FU Zheng³,
WAN Hong-lin⁴, LI Deng-wang⁴, SUN Xiao-rong³, YU Jin-ming^{1,2}

(1. Department of Radiation Oncology, 3. PET/CT Center, Shandong Cancer Hospital, Jinan 250117, China;
2. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250022,
China; 4. College of Physics and Electronic Science, Shandong Normal University, Jinan 250004, China)

[Abstract] **Objective** To quantify ^{18}F -FDG uptake heterogeneity of esophageal carcinoma using PET image texture features, and to explore the correlation with maximum standardized uptake value (SUV_{max}) and pathological parameters. **Methods** Thirty patients with esophageal carcinoma underwent whole body ^{18}F -FDG PET/CT scan before surgical operation were analyzed retrospectively. To quantify ^{18}F -FDG uptake heterogeneity on pre-treatment ^{18}F -FDG PET images, four texture features (contrast, correlation, entropy and energy) were extracted using Matlab 7.6 software algorithm. The texture parameters were correlated with SUV_{max} , depth of invasion, differentiation of the primary lesions and lymph metastasis status. **Results** The primary esophageal tumors with high SUV_{max} were more heterogeneous on uptake. Correlation was found in contrast ($r=0.537$, $P=0.002$), correlation ($r=-0.471$, $P=0.009$), entropy ($r=0.434$, $P=0.017$) and energy ($r=-0.450$, $P=0.012$), respectively. Depth of invasion was correlated with entropy ($r_s=0.574$, $P=0.001$) and energy ($r_s=-0.428$, $P=0.018$). There were also statistically significant differences in entropy ($r_s=0.366$, $P=0.047$) and energy ($r_s=-0.436$, $P=0.016$) between the groups with or without lymph node metastasis. There was no significant correlation between texture features and degree of differentiation. **Conclusion** Tumor ^{18}F -FDG uptake heterogeneity quantified by texture features has potential to provide more functional image information on biological characteristics.

[Key words] Esophageal neoplasms; Positron-emission tomography; Fluorodeoxyglucose F18

基于 PET 图像纹理分析食管癌 ^{18}F -FDG 摄取异质性

董鑫哲^{1,2}, 邢力刚^{1,2*}, 吴培培^{1,2}, 付政³,
万洪林⁴, 李登旺⁴, 孙晓蓉³, 于金明^{1,2}

(1. 山东省肿瘤医院放疗科, 3. PET/CT 中心, 山东 济南 250117; 2. 济南大学山东省医学科学院生命与科学学院,
山东 济南 250022; 4. 山东师范大学物理与电子科学学院, 山东 济南 250004)

[摘要] **目的** 提取食管癌原发灶 PET 图像纹理特征, 并量化肿瘤 ^{18}F -FDG 摄取异质性, 探讨食管癌 ^{18}F -FDG 摄取异质性与最大标准摄取值(SUV_{max})及病理参数的关系。**方法** 回顾性分析 30 例术前接受 ^{18}F -FDG PET/CT 全身扫描的食管癌患者。应用 Matlab 7.6 软件计算食管癌原发灶 PET 图像纹理参数(对比度、相关性、熵、能量), 分析各纹理参数与 SUV_{max} 、肿瘤浸润深度、分化程度及淋巴结转移情况的相关性。**结果** 食管癌原发灶纹理参数均与 SUV_{max} 相关, 分别与对比度、熵呈正相关($r=0.537$, $P=0.002$; $r=0.434$, $P=0.017$), 与相关性、能量呈负相关($r=-0.471$, $P=0.009$; $r=-0.450$, $P=0.012$); 在不同浸润深度和淋巴结转移情况下, 纹理参数熵和能量的组间差异有统计学意义(P 均 < 0.05),

[基金项目] 国家自然科学基金(81101700)。

[作者简介] 董鑫哲(1986—), 女, 山东聊城人, 在读硕士。研究方向: 肿瘤放射治疗的临床研究工作及医学图像处理与分析。

E-mail: dongxz123456@hotmail.com

[通讯作者] 邢力刚, 山东省肿瘤医院放疗科, 250117; 济南大学山东省医学科学院生命与科学学院, 250022。E-mail: xinglg@gmail.com

[收稿日期] 2012-08-18 **[修回日期]** 2012-11-29

并分别与熵呈正相关 ($r_s = 0.574, P = 0.001$; $r_s = 0.366, P = 0.047$), 与能量呈负相关 ($r_s = -0.428, P = 0.018$; $r_s = -0.436, P = 0.016$)。各代谢参数与食管癌分化程度无相关性。结论 纹理参数可量化 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取异质性, 提供能反映肿瘤生物学特征的丰富影像学信息。

【关键词】 食管肿瘤; 正电子发射型体层摄影术; ^{18}F 氟脱氧葡萄糖

【中图分类号】 R735.1; R817.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003-3289(2013)06-1036-05

$^{18}\text{F-FDG}$ PET 可反映肿瘤的葡萄糖代谢活性。肿瘤内 FDG 摄取除与葡萄糖代谢增加有关, 也与其他因素如组织成分、灌注、细胞增殖、侵袭性、微血管密度或乏氧状态相关^[1]。肿瘤内部存在生物学行为异质性, 导致 PET 显像中肿瘤内 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取程度并不均一^[2]; 通过观测 PET 图像灰度的变化, 可评价 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取的异质性。纹理特征反映图像灰度的分布模式, 目前已广泛应用于医学图像辅助检测与诊断 (computer aided diagnosis, CAD) 定量分析中; 基于体素角度的图像研究十分活跃^[3], 国外很多研究已利用 PET 图像纹理分析方法进一步量化肿瘤生物学异质性的程度^[4-5]。本研究拟通过 PET 图像纹理分析从体素的角度量化图像中灰度级的空间分布特征, 初步探讨食管癌原发肿瘤 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取异质性新参数与常用的最大标准摄取值 (maximum of standard uptake value, SUV_{\max}) 以及各临床病理参数的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 2008 年 6 月—2011 年 11 月术前接受 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT 检查、且随访资料完整的食管癌患者 30 例, 其中男 22 例, 女 8 例; 年龄 39~72 岁, 中位年龄 63 岁; 在 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT 全身扫描后 1 周内, 接受食管癌切除术和淋巴结清扫术。根据术后病理确定原发灶的浸润深度、分化程度和淋巴结转移情况, 并进行国际抗癌联盟和美国肿瘤联合会 (AJCC) TNM 分期。

1.2 $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT 检查的设备与方法 患者禁食 6 h 以上。静脉注射 $^{18}\text{F-FDG}$ 5.55~7.40 MBq/kg 体质量, 注药后静卧 60 min。采用 GE Discovery LS 型 PET/CT 仪, 先行螺旋 CT 扫描 (参数: 140 kV, 90 mA, 层厚 4.25 mm), 再行 PET 显像 (层厚 4.25 mm, AFOV 50 cm, 平均 6 个床位)。PET 数据经 CT 衰减校正后, 采用有序子集最大期望值迭代法重建, 在 Xeleris 工作站上多层多幅显示。使用 ROI 工具测量肿瘤

SUV_{\max} 。

1.3 纹理分析方法

1.3.1 图像预处理 将 PET 及 CT 图像数据导入治疗计划系统 (treatment planning system, TPS) 进行图像融合。由放疗科医师和 PET/CT 医师各一名, 在 PET 图像上参照 CT 图像勾画食管癌原发灶 (gross target volume, GTV), 并将 DICOM 3.0 标准格式 PET 图像数据以及靶区导入 Matlab 7.6 软件, 按照勾画的靶区进行图像分割 (图 1、2), 并进行图像灰度级修正以减弱噪声, 灰度级归一化为 16。

1.3.2 提取灰度共生矩阵 (gray-level co-occurrence matrices, GLCM) GLCM 是提取图像纹理特征的常用统计方法, 其定义为从灰度为 i 的像素, 统计与其距离为 d 、角度为 θ 、灰度为 j 的像素同时出现的联合概率密度函数 $p(i, j | d, \theta)$ 。本研究以 GTV 为 ROI, d 取 1; 全面体现数据纹理在三维空间各个方向的变化, θ 选取 ROI 内任意一体素周围相互不重复的 13 个方向, 根据公式开发 Matlab 程序自动统计每个 GTV 的 13 个 GLCM, 分别计算纹理参数并取各方向平均值为异质性参数。

1.3.3 计算纹理参数 由 GLCM 获得对比度 (contrast)、相关性 (correlation)、熵 (entropy) 和能量 (energy) 4 个医学图像分析中较为常用的纹理参数^[6], 其公式及含义分别如下。

(1) 对比度: 反映图像的清晰度, 是图像局部灰度变化程度的度量, 肿瘤摄取异质性越高时, 其值越大。

$$\text{对比度} = \sum_{i,j} |i-j|^2 P(i, j)$$

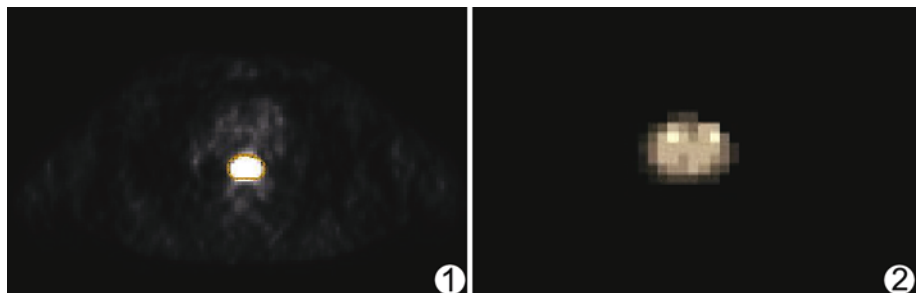


图 1 Matlab 中显示 PET 图像及勾画靶区 图 2 分割后的感兴趣区

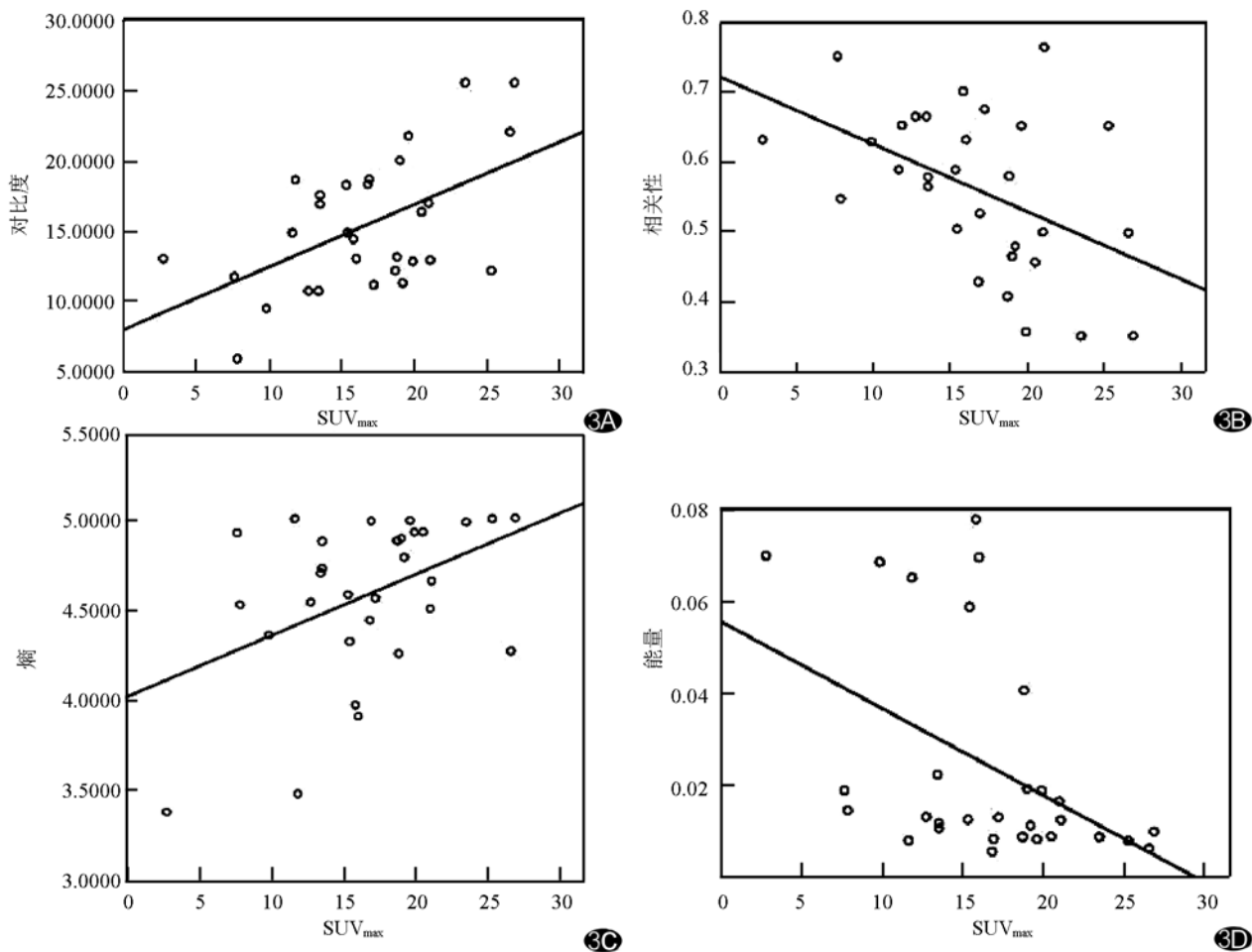


图 3 食管癌原发灶 SUV_{max}与肿瘤¹⁸F-FDG 摄取异质性参数相关性分析结果

(2)相关性:反映图像中纹理区域在某方向上的相似性,是图像局部灰度线性相关的度量,肿瘤摄取异质性越高时,其值越小。

$$\text{相关性} = \frac{\sum_{i,j} (i-\mu_i)(j-\mu_j) P(i,j)}{\sigma_i \sigma_j}$$

(3)熵:表征图像中纹理的复杂程度,反映纹理灰度分布的随机性,肿瘤摄取异质性越高时,其值越大。

$$\text{熵} = \sum_{i,j} (i-j) \log P(i,j)$$

(4)能量:也称为角二阶矩,反映图像灰度分布均匀程度和纹理粗细程度。肿瘤摄取异质性越高时,其值越小。

$$\text{能量} = \sum_{i,j} P(i,j)^2$$

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间纹理参数比较采用单因素方差分析。原发灶纹理参数与 SUV_{max} 的相关性采用 Pearson 相关分析,对其与浸润深度、淋巴结转移情况、分化程度的相关性采用 Spearman 等级相关

分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌原发灶的 SUV 及纹理参数结果 30 例患者¹⁸F-FDG 显像食管部位均有异常放射性浓聚灶,且术后病理检查均证实为食管鳞癌,其原发灶 SUV_{max} 平均为 16.6 ± 5.6 (2.7~26.9)。4 种纹理参数对比度、相关性、熵、能量的平均值分别为 15.394 ± 4.650 、 0.561 ± 0.115 、 4.576 ± 0.438 和 0.024 ± 0.024 。

2.2 食管癌原发灶的浸润深度、分化程度和淋巴结转移情况 原发灶浸润程度为 T1 期 1 例,T2 期 10 例,T3 期 17 例,T4 期 2 例;低分化 7 例,中分化 12 例,高分化 11 例;12 例有淋巴结转移,18 例无淋巴结转移。

2.3 纹理参数与 SUV_{max} 的相关性 食管癌原发灶 SUV_{max} 与肿瘤¹⁸F-FDG 摄取异质性参数相关,分别与纹理参数对比度、熵呈正相关($r=0.537, P=0.002; r=0.434, P=0.017$),与相关性、能量呈负相关($r=-0.471, P=0.009; r=-0.450, P=0.012$),SUV_{max}

表 1 不同浸润深度及淋巴结转移情况的食管癌异质性参数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	例数	熵	F 值	P 值	能量	F 值	P 值
浸润深度			5.048	0.007		6.688	0.002
T1	1	3.969			0.078		
T2	10	4.278±0.531			0.038±0.030		
T3	17	4.740±0.247			0.015±0.008		
T4	2	4.984±0.005			0.008±0.000		
淋巴结转移情况			4.471	0.043		5.147	0.031
无	18	4.446±0.492			0.032±0.027		
有	12	4.772±0.249			0.013±0.010		

越高时, PET 图像像素灰度分布越不均匀, 摄取异质性越强(图 3)。

2.4 纹理参数与临床病理参数的相关性 单因素方差分析结果表明, 不同浸润深度(即 T 分期)的食管癌原发灶摄取异质性参数熵及能量之间的差异均有统计学意义($P=0.007, 0.002$), 并且随着浸润深度增加, $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取异质程度增高; 有淋巴结转移组摄取异质性高于无淋巴结转移组, 异质性参数熵及能量之间的差异有统计学意义($P=0.043, 0.031$, 表 1), 而对比度和相关性在不同浸润深度和淋巴结转移情况下差异无统计学意义。Spearman 等级相关分析结果示, 熵与浸润程度和淋巴结转移情况呈均正相关($r_s=0.574, P=0.001; r_s=0.366, P=0.047$), 原发灶异质性参数能量与浸润程度和淋巴结转移情况均负相关($r_s=-0.428, P=0.018; r_s=-0.436, P=0.016$)。此外, SUV_{max} 也与这两类临床病理参数相关。各纹理参数以及 SUV_{max} 与食管癌分化程度之间无相关(表 2)。

3 讨论

$^{18}\text{F-FDG}$ PET 是目前最成熟、应用最为广泛的肿瘤功能分子影像学技术^[7], 能先于组织器官结构变化反映代谢改变。然而恶性肿瘤的一个重要特征是生物异质性, 单一标准摄取值很难诠释肿瘤组织内不同细胞群之间葡萄糖代谢的差异。El Naqa 等^[4]首次利用 PET 图像纹理分析的方法量化宫颈癌及头颈癌的异质性, 并提取 4 个纹理参数(对比度、均一度、熵和能量)用于预测疗效, 发现其能较好得模拟人对灰度变化的感知并具有强大的鉴别力, 并与疗效有不同程度相

关性。本研究结合图像纹理分析技术定量描述食管鳞癌原发灶的 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取异质性程度, 比较两类 PET 图像代谢参数之间的相关性, 并探索肿瘤示踪剂摄取异质性与各临床病理参数的关系。

作为半定量代谢指标, SUV_{max} 在 PET 显像中是鉴别肿瘤良恶性的最常用指标, 而 PET

纹理参数是复杂但精确的衡量肿瘤代谢异质性的方法。在引用新的代谢参数前, 本研究结果显示 4 种图像纹理参数均与 SUV_{max} 之间存在显著相关性, 且对比度和相关性更为显著: 对比度越大, 纹理的像素对越多, 图像清晰度更明显, 纹理也较细。对比度小的图像相关性大。同时, 对比度与熵、相关性、能量的变化规律相似。本研究中, SUV_{max} 越大, 肿瘤图像清晰度越高, 灰度值分布的范围越大, 相邻像素之间的灰度差异越大, 即肿瘤 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取异质性越强, 提示图像纹理参数与传统 SUV 参数相结合, 在提高肿瘤诊断、预测疗效等方面具有一定潜力。

本研究应用自行开发的 Matlab 代码统计整个食管癌原发灶的三维纹理参数, 以全面反映瘤体的摄取异质性。虽然选用的 4 种参数均与 SUV_{max} 相关, 但每种参数检验效能不同, 熵和能量与肿瘤浸润程度以及淋巴结转移情况存在相关性。能量是图像灰度分布均匀性的度量, 等于 GLCM 元素值的平方和, 纹理较粗时含有能量较多; 反之, 能量较小时纹理较细, $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取更不规则。熵也是纹理信息的度量, 表征纹理的复杂程度, 与能量值相反, 反映图像纹理灰度分布的随机性。本研究结果提示, 随着肿瘤浸润深度加大, 其 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取状态更不均一, PET 图像纹理越细, 灰度分布趋向于混乱的程度更高, 反映肿瘤的生物学行为更为活跃, 存在淋巴结转移的可能性也越大。穆殿斌等^[8]报道, 随着分化程度降低, 虽然 $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取有增强趋势, 但差异并无统计学意义; 本研究亦未发现

表 2 食管癌异质性参数以及 SUV_{max} 与各临床病理参数的相关性分析

参数	对比度		相关性		熵		能量		SUV_{max}	
	r_s	P	r_s	P	r_s	P	r_s	P	r_s	P
浸润深度	0.229	0.224	-0.292	0.117	0.574	0.001	-0.428	0.018	0.514	0.004
淋巴结转移	0.216	0.251	-0.157	0.406	0.366	0.047	-0.436	0.016	0.405	0.026
分化程度	-0.063	0.740	0.125	0.512	-0.197	0.296	0.397	0.121	-0.191	0.313

肿瘤摄取异质性与分化程度之间存在相关性。

目前对于图像纹理尚无统一定义,但作为不依赖于颜色或亮度而反映图像中同质显像的视觉特征,纹理特征已被用于各种医学图像处理过程,如图像分割与识别等,为计算机理解(如模式识别)提供基础。王长梅等^[9]研究显示,PET/CT 融合图像的纹理特征(对比度、频度、能量和粗糙度)与医师先验知识相结合,能将鉴别诊断肺癌的灵敏度提高至 97.4%;恶性组 PET/CT 图像灰度分布不均匀,纹理沟较浅,灰度等级空间变化速度慢。目前国内外有关 PET 图像纹理分析相关报道较少^[10]。本研究所提取的 4 种纹理参数均与 SUV_{max} 相关,但与不同的病理参数之间的关系存在差异;但本研究病例数较少,后续研究将扩大样本量,进一步探讨各参数的诊断灵敏度和特异度。

[参考文献]

- [1] Basu S, Kwee TC, Gatenby R, et al. Evolving role of molecular imaging with PET in detecting and characterizing heterogeneity of cancer tissue at the primary and metastatic sites, a plausible explanation for failed attempts to cure malignant disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(6):987-991.
- [2] van Velden FH, Cheebsumon P, Yaqub M, et al. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(9):1636-1647.
- [3] 李昕,童隆正,周晓霞,等.基于 MR 图像三维纹理特征的阿尔茨海默病和轻度认知障碍的分类. *中国医学影像技术*, 2011, 27(5):1047-1051.
- [4] El Naqa I, Grigsby P, Apte A, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit*, 2009, 42(6):1162-1171.
- [5] Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline ¹⁸F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal Cancer. *J Nucl Med*, 2011, 52(3):369-378.
- [6] 刘燕,管炜桥,董俊斌,等.基于灰度共生矩阵的骨肉瘤图像分析. *中国医学影像技术*, 2009, 25(8):1492-1495.
- [7] 袁双虎,于金明,于甬华,等. FDG PET/CT 与 PET 对食管癌淋巴结转移的诊断价值比较. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(3):221-224.
- [8] 穆殿斌,王绍平,杨文锋,等.食管癌组织中葡萄糖转运蛋白 1 表达和 Ki-67 抗原标记指数与 PET/CT 显示的 ¹⁸F-FDG 摄取水平相关. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(1):30-33.
- [9] 王长梅,管一晖,张文强,等. PET/CT 显像联合融合图像纹理特征分析在肺癌鉴别诊断中的应用价值探讨. *中国医学计算机成像杂志*, 2010, 16(2):147-151.
- [10] Tomasi G, Turkheimer F, Aboagye E. Importance of quantification for the analysis of PET data in oncology: Review of current methods and trends for the future. *Mol Imaging Biol*, 2012, 14(2):131-146.

中美超声学者培训项目

北京超声医学学会为了促进超声国际学术交流和医学超声事业的发展,在国内外超声专家的努力和筹划下,与美国杰斐逊超声研究所合作,建立了中美超声学者培训项目。本项目组在北京超声医学学会的领导下,以项目委员会形式进行运行和管理。

中美超声学者培训项目目前包括以下几种交流形式:A. 短期项目(1~3 个月);B. 中期项目(6 个月);C. 长期项目(1 年);D. 专题研修班项目(14 天)。

2013 年 9 月 20 日—10 月 4 日期间,中美超声学者培训的首批专题研修班项目将在美国杰斐逊超声研究所举办,以超声专题讲座、科研讨论、参观见习的形式进行学习和交流活动。欲获取详细信息请与项目组联系或详见中国超声医师网(www.cuda.org.cn)。

项目组联系人:胡向东

联系电话:13011016660

E-mail:amchi2013@126.com