

^{18}F -FDG PET/CT 显像不同代谢参数与晚期肺腺癌患者化疗预后的关系

李雪艳 于丽娟 林秀艳 张桂南 龚伟 潘登

海南省肿瘤医院核医学科,海口 570311

通信作者:于丽娟, Email: yulijuan2003@126.com

【摘要】 目的 探讨 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 不同代谢参数与晚期肺腺癌化疗有效性的关系及其预后价值。**方法** 筛选 2017 年 8 月至 2019 年 6 月于海南省肿瘤医院行治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT 检查、获得明确病理结果并接受了规范化化疗的晚期肺腺癌患者进行回顾性分析。共 127 例[男 70 例、女 57 例,年龄(56.8 ± 10.1)岁]入选,收集患者临床特征,测量 PET/CT 不同代谢参数,随访患者无进展生存期(PFS)。采用受试者工作特征(ROC)曲线、Kaplan-Meier 法单因素分析以及 Cox 风险比例回归模型分析各因素对生存的影响。**结果** 所有 PET/CT 代谢参数中,最大标准摄取值($\text{SUV}_{\max}$)、30%肿瘤代谢体积(MTV_{30})及 30%病灶糖酵解总量(TLG_{30})曲线下面积较大,分别为 0.581、0.606 和 0.693,最佳截断值分别为 10.12、20.21 cm^3 和 81.25 g。Kaplan-Meier 法单因素分析及 Cox 回归分析显示,临床分期[风险比(HR)=0.293(95% CI :0.190~0.451), $P<0.001$]、吸烟状态[HR =0.732(95% CI :0.605~0.885), $P=0.001$]和 MTV_{30} [HR =1.555(95% CI :1.078~2.242), $P=0.018$]对 PFS 有预测价值;分层分析示,吸烟状态和 $\text{MTV}_{30}>20.21 \text{ cm}^3$ 是接受化疗的晚期肺腺癌患者 PFS 差的独立预后因素[HR =0.738(95% CI :0.611~0.893), $P=0.002$]; HR =1.502(95% CI :1.037~2.177), $P=0.032$]。**结论** 临床分期、吸烟状态及 MTV_{30} 是接受化疗的晚期肺腺癌患者 PFS 的独立预后因素。 $\text{MTV}_{30}\leq 20.21 \text{ cm}^3$ 有望成为晚期肺腺癌患者的影像预后标志物,并帮助筛选经化疗有生存获益的患者。

【关键词】 肺肿瘤;腺癌;药物疗法;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;脱氧葡萄糖

基金项目:国家自然科学基金(81671771);海南省自然科学基金(2018CXTD347)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200306-00091

Correlation between ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters and chemotherapy effectiveness in patients with advanced lung adenocarcinoma

Li Xueyan, Yu Lijuan, Lin Xiuyan, Zhang Guinan, Gong Wei, Pan Deng

Nuclear Medicine Department, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570311, China

Corresponding author: Yu Lijuan, Email: yulijuan2003@126.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical significance of different metabolic parameters measured by ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT in predicting the effectiveness of chemotherapy in advanced lung adenocarcinoma patients. **Methods** A set of metabolic parameters of PET/CT and clinical characteristics which were detected from 127 patients (70 males, 57 females, age (56.8 ± 10.1) years) with advanced lung adenocarcinoma treated with at least two cycles of chemotherapy in Hainan Cancer Hospital between August 2017 and June 2019 were retrospectively analyzed. The effects of those parameters on patients' survival were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve, Kaplan-Meier method (log-rank test) and Cox proportional hazards model. **Results** Maximum standardized uptake value ($\text{SUV}_{\max}$), metabolic tumor volume 30% (MTV_{30}), and total lesion glycolysis 30% (TLG_{30}) had larger areas under the curve (0.581, 0.606 and 0.693 respectively) compared with other imaging parameters, and the optimal cut-off values were 10.12, 20.21 cm^3 and 81.25 g respectively. Kaplan-Meier univariate and Cox analyses synergistically showed that clinical stage (hazard ratio (HR)=0.293(95% CI : 0.190–0.451), $P<0.001$), smoking (HR =0.732(95% CI : 0.605–0.885), $P=0.001$), and MTV_{30} (HR =1.555(95% CI : 1.078–2.242), $P=0.018$) had significant predictive value for progression-free survival (PFS). Stratified analysis showed that smoking and $\text{MTV}_{30}>20.21 \text{ cm}^3$ were independent prognostic factors for poor PFS in patients with advanced lung adenocarcinoma receiving chemotherapy (HR =0.738(95% CI : 0.611–0.893), $P=0.002$; HR =1.502(95% CI : 1.037–2.177), $P=0.032$). **Conclusions** Clinical stage, smoking and MTV_{30} are independent prognostic factors of PFS in patients with advanced lung adenocarcinoma receiving chemotherapy. $\text{MTV}_{30}\leq 20.21 \text{ cm}^3$ is expected to be an image biomarker for predicting survival and selecting patients with advanced lung adeno-

carcinoma who are more likely to benefit from chemotherapy.

【Key words】 Lung neoplasms; Adenocarcinoma; Drug therapy; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671771); Hainan Provincial Natural Science Foundation (2018CXTD347)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200306-00091

肺癌的发病率和死亡率在全球范围内均居各类恶性肿瘤榜首^[1]。肺腺癌是肺癌的主要病理类型,约占全部肺癌的 40%^[2]。早发现、早诊断、早治疗是预防和治疗肺癌的终极目标。然而大部分肺腺癌患者在确诊时即进入中晚期,已错过根治性手术的机会。对于这部分患者,化疗、放射治疗和靶向治疗等综合治疗显得尤为重要,其中,化疗是全球数十万晚期肺腺癌患者整个病程管理中的治疗基石^[3],但许多肺腺癌患者化疗效果欠佳。对化疗无效的患者进行化疗,不仅于疾病恢复无益,而且会延误治疗时间,降低机体免疫力,从而降低生存率和生存质量。故如何有效筛选可能从化疗中获益的患者进行针对性的化疗以及预测化疗疗效具有重要临床意义。

PET/CT 在评估肿瘤组织代谢状态、反映肿瘤负荷及肿瘤异质性等方面具有独特的优势^[4],可为临床医师制定治疗决策提供有说服力的支持和证据。本研究旨在探讨¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 不同代谢参数在预测晚期肺腺癌患者化疗有效性中的作用及预后价值,以期获得可能经化疗有生存获益的晚期肺腺癌患者的影像标志物。

资料与方法

1. 临床资料。筛选 2017 年 8 月至 2019 年 6 月间于本院行肿瘤相关治疗前¹⁸F-FDG PET/CT 检查、获得明确病理结果并接受了规范化化疗的晚期肺腺癌患者作为研究对象。入组标准:临床初诊初治的患者;PET/CT 检查前尚未接受任何肿瘤相关治疗;穿刺或支气管镜活组织病理检查证实为肺腺癌;临床分期为Ⅲ期、Ⅳ期;PET/CT 检查后接受过至少 2 个周期的化疗。排除标准:既往有恶性肿瘤病史或肺癌合并第二原发肿瘤;死于其他疾病或失访。收集患者的临床资料,包括年龄、性别、吸烟状态、血清癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 水平、化疗方案及周期数以及是否接受过放射治疗。

通过本院电子病案系统查寻患者病历资料,所有患者自初始治疗之日开始随访,均随访至死亡或截止日期(2020 年 1 月 20 日)。在初始治疗后的第 1 年,每 3 个月随访 1 次;初始治疗后第 2~3 年,每

6 个月随访 1 次;第 3 年以后每年随访 1 次。在随访期间,通过 CT、MRI、X 线和 PET/CT 等成像设备以及实验室检查(包括相关的血清肿瘤标志物)对患者进行临床评估。如果临床评估或随访发现异常,则进行进一步的影像诊断或活组织病理检查确认,以评估复发转移情况。无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 定义为患者初始治疗开始到发现任何原因的进展、复发或死亡的时间。

本研究为回顾性分析,所有患者图像数据及临床资料均经匿名化处理并保密,仅用于统计分析,符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2. PET/CT 显像方法。采用美国 GE Discovery 710 PET/CT 仪。显像剂¹⁸F-FDG 由美国 GE Qilin 回旋加速器和化学合成系统自动合成,放化纯大于 95%。患者于检查前禁食 4~6 h,显像前控制血糖浓度在正常范围内(<7 mmol/L),于手臂静脉按体质量注射¹⁸F-FDG 5.55~7.40 MBq/kg,注射后 50~70 min 行全身显像。先行 CT 扫描,条件选择为:电压 140 kV,电流 150 mA,扫描时间 0.5 s/周,层厚 3.75 mm,显示矩阵 512×512,图像融合时转换为 128×128。PET 采集选用二维模式,每个床位采集 2 min,显示矩阵为 128×128。图像重建采用有序子集最大期望值迭代法,利用 CT 透射扫描数据对 PET 图像进行衰减校正,把校正后的 PET 图像与 CT 图像进行融合,分别得到横断、矢状及冠状面的 CT 图像、PET 图像及融合图像。

3. PET/CT 图像分析。将所有 CT、PET、PET/CT 图像及重建图像传输到工作站(美国 GE Advanced workstation 4.6),使用 PET 体积计算机辅助诊断(volume computed assisted reading, VCAR)软件在 Xeleris 工作站(美国 GE 公司)中识别肿瘤并对 PET 参数进行半自动化测量。勾画每个肿瘤病灶的感兴趣体积(volume of interest, VOI),以在横断面、冠状面和矢状面上包含整个病灶,测定代谢参数标准摄取值(standardized uptake value, SUV)、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV;按阈值法定义测算的肿瘤区)、病灶糖酵解总量[total lesion glycolysis, TLG; TLG=平均 SUV(mean SUV, SUV_{mean})×MTV]。在测定或计算 MTV 和 TLG 时,本研究同时

使用了百分阈值法和固定阈值法,包括 30% 最大 SUV (maximum SUV, SUV_{max})、40% SUV_{max} 、50% SUV_{max} 和 SUV_{max} 2.5,即计算 SUV 在这些阈值以上的 MTV 和 TLG。本研究参数输出结果包括 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、SUV 峰值(peak of SUV, SUV_{peak}) 以及上述阈值对应的 MTV 和 TLG (MTV_{30} 、 MTV_{40} 、 MTV_{50} 、 $MTV_{2.5}$ 、 TLG_{30} 、 TLG_{40} 、 TLG_{50} 、 $TLG_{2.5}$)。所有参数均由 2 位具有 PET/CT 诊断经验并熟悉 PET VCAR 软件的核医学医师分别测量,测量结果一致即记录为最终数据,不一致时取二者测量结果均值记录为最终数据。

4.统计学处理。使用 R X64 (3.4.3 版) 及 IBM SPSS 22.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,随访时间、生存时间以中位数表示;定性分类资料以例数 (%) 统计。使用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线初步评估 PET/CT 不同代谢参数与 PFS 之间的关系,获取每个代谢参数的最佳截断值,根据该值分组。通过 Kaplan-Meier 方法对 PFS 的预后因素进行单变量分析,并使用 log-rank 检验评估各组间预后差异,绘制生存曲线;对不同分期的患者行单因素分层分析。再采用 Cox 比例风险模型对预后进行单变量和多变量分析。采用 Pearson 相关及 Spearman 秩相关评估 PET/CT 参数之间及 PET/CT 参数与临床变量之间的多重共线性关系。 $P<0.05$ 为差异或相关性具有统计学意义。

结 果

1.患者一般资料。共纳入 127 例晚期肺腺癌患者,其中男 70 例 (55.1%),女 57 例 (44.9%),年龄为 27~79 (56.8 ± 10.1) 岁;Ⅲ期患者 40 例 (31.5%),Ⅳ期患者 87 例 (68.5%)。患者治疗方式包括单纯化疗、诱导化疗+放疗、诱导化疗+同步/序贯放化疗,详见表 1。所有入组患者肺癌原发灶 PET/CT 显像均表现为 ^{18}F -FDG 异常摄取,典型病例显像图如图 1。

全组患者中位随访时间为 7.1 (范围:3~45) 个月,随访期间 125 例 (98.4%) 患者出现疾病进展或复发,至随访终止时间,死亡者共 99 例 (78.0%)。整体中位 PFS 为 7.0 个月。

2. ROC 曲线分析。PET/CT 不同代谢参数的 ROC 曲线分析结果见图 2。 SUV_{max} 、 MTV_{30} 和 TLG_{30} 在同组参数中曲线下面积较大,分别为 0.581、0.606 和 0.693,最佳阈值分别为 10.12、20.21 cm^3 和 81.25 g。

表 1 127 例晚期肺腺癌患者各参数与 PFS 关系的 Kaplan-Meier 单变量分析结果

参数	分组	例数 (%)	中位 PFS (个月)	χ^2 值	P 值
性别	男	70 (55.1)	6.3	10.958	0.004
	女	57 (44.9)	10.3		
年龄 (岁)	≤57	64 (50.4)	8.1	14.673	0.037
	>57	63 (49.6)	5.7		
吸烟状态	-	84 (66.1)	8.6	7.353	0.007
	+	43 (33.9)	5.7		
临床分期	Ⅲ期	40 (31.5)	8.4	0.786	<0.001
	Ⅳ期	87 (68.5)	6.4		
化疗方案	基于培美曲塞	99 (78.0)	7.1	28.169	0.063
	基于紫杉醇	12 (9.4)	7.0		
	基于吉西他滨	7 (5.5)	2.9		
	基于多西他赛	9 (7.1)	7.6		
辅助放疗	-	63 (49.6)	6.1	2.145	0.144
	+	64 (50.4)	7.1		
CEA (μg/L)	≤5.0	47 (37.0)	7.7	2.799	0.094
	>5.0	80 (63.0)	6.1		
SUV_{max}	≤10.12	54 (42.5)	7.6	0.870	0.216
	>10.12	73 (57.5)	6.1		
SUV_{mean}	≤7.08	72 (56.7)	7.3	0.320	0.626
	>7.08	55 (43.3)	6.7		
SUV_{peak}	≤16.81	97 (76.4)	7.1	1.217	0.397
	>16.81	30 (23.6)	6.4		
$MTV_{30}^a (cm^3)$	≤20.21	65 (51.2)	9.9	10.901	0.002
	>20.21	62 (48.8)	5.6		
$TLG_{30}^a (g)$	≤81.25	42 (33.1)	10.8	3.364	0.022
	>81.25	85 (66.9)	6.3		
$MTV_{40}^a (cm^3)$	≤4.56	27 (21.3)	13.6	6.911	0.011
	>4.56	100 (78.7)	6.3		
$TLG_{40}^a (g)$	≤56.25	43 (33.9)	10.4	2.731	0.204
	>56.25	84 (66.1)	9.8		
$MTV_{50}^a (cm^3)$	≤4.14	32 (25.2)	12.9	5.280	0.022
	>4.14	95 (74.8)	6.1		
$TLG_{50}^a (g)$	≤33.38	37 (29.1)	10.8	1.691	0.150
	>33.38	90 (70.9)	9.6		
$MTV_{2.5}^a (cm^3)$	≤30.22	72 (56.7)	9.3	4.602	0.059
	>30.22	55 (43.3)	5.7		
$TLG_{2.5}^a (g)$	≤44.55	31 (24.4)	11.1	1.036	0.185
	>44.55	96 (75.6)	9.8		

注:CEA 为癌胚抗原,MTV 为肿瘤代谢体积,PFS 为无进展生存期, SUV_{max} 为最大标准摄取值, SUV_{mean} 为平均标准摄取值, SUV_{peak} 为标准摄取峰值,TLG 为病灶糖酵解总量;^a 数字表示标准摄取值 (SUV) 阈值取 30% SUV_{max} 、40% SUV_{max} 、50% SUV_{max} 或 SUV_{max} 2.5

3. Kaplan-Meier 单变量及生存分析。全组患者单因素分析统计结果见表 1 和图 3。除了广泛认可的年龄 ($\chi^2=14.673$, $P=0.037$)、性别 ($\chi^2=10.958$, $P=0.004$)、吸烟状态 ($\chi^2=7.353$, $P=0.007$)、临床分期 ($\chi^2=0.786$, $P<0.001$) 外, MTV_{30} ($\chi^2=10.901$, $P=0.002$; 图 3A)、 TLG_{30} ($\chi^2=3.364$, $P=0.022$; 图 3B)、 MTV_{40} ($\chi^2=6.911$, $P=0.011$; 图 3C) 及 MTV_{50} ($\chi^2=$

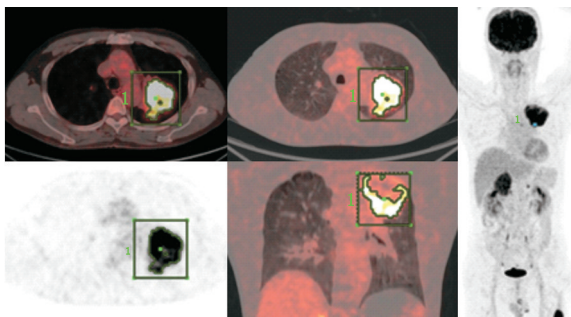


图 1 左肺腺癌患者(男,50岁) ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 显像图。患者临床分期为 IV 期,无进展生存期(PFS)为 7.97 个月。图像示病灶(1)有异常放射性摄取,绿色曲线和方框线分别表示在 PET/CT 图像中绘制的原发灶等标准摄取值(SUV)阈值(30%)曲线和勾画范围

5.280, $P=0.022$;图 3D)也表现出对 PFS 的预测价值。而化疗方案、放射治疗、血清 CEA 水平、 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、 SUV_{peak} 、 TLG_{40} 、 TLG_{50} 、 $\text{MTV}_{2.5}$ 以及 $\text{TLG}_{2.5}$ 对 PFS 无预测价值(χ^2 值:0.320~28.169,均 $P>0.05$)。

对不同临床分期的患者的分层分析示,控制分期因素后,代谢参数中的 MTV_{30} ($\chi^2=9.912$, $P=0.002$) 及 MTV_{40} ($\chi^2=5.311$, $P=0.025$) 对患者 PFS 仍具有预测价值,且 MTV_{30} 优于 MTV_{40} ,而 TLG_{30} ($\chi^2=3.608$, $P>0.05$) 及 MTV_{50} ($\chi^2=4.322$, $P>0.05$) 对 PFS 无预测价值。

4. Cox 单变量及多变量分析。Cox 单变量分析结果示,性别、吸烟状态、临床分期、 MTV_{30} 及 MTV_{40} 均对预测 PFS 具有意义,风险比(hazard ratio, HR)分别为 1.822(95% CI:1.260~2.632)、0.597(95% CI:0.410~0.871)、0.289(95% CI:0.190~0.441)、1.775(95% CI:1.238~2.546)、1.846(95% CI:1.140~2.992),均 $P<0.05$ 。

多变量分析示, MTV_{30} 及 MTV_{40} 与患者年龄、性别、吸烟状态、临床分期均无相关性(r_s 值:0.75、

0.55、0.77、0.64 和 0.73、0.58、0.62、0.59,均 $P>0.05$),而 MTV_{30} 与 MTV_{40} 间的 r 值为 0.97 ($P<0.001$),二者间可能存在多重共线性关系。因此,本研究采用 2 个分别包含 MTV_{30} 和 MTV_{40} 的模型对 PFS 进行 Cox 多变量分析。结果(表 2)表明,临床分期、吸烟状态和 MTV_{30} 在预测 PFS 方面仍具有统计学意义,而 MTV_{40} 在模型中预测价值不佳。对分期进行分层分析,结果显示吸烟状态及 MTV_{30} 仍对接受化疗的晚期肺腺癌患者的 PFS 有预测价值,HR 分别为 0.738(95% CI:0.611~0.893, $P=0.002$) 和 1.502(95% CI:1.037~2.177, $P=0.032$)。此外, Pearson 相关分析显示 MTV_{30} 与 TLG_{30} 间的 r 值为 0.85 ($P<0.001$),提示两者间可能也存在多重共线性关系。

综合上述分析结果,可知 MTV_{30} 是 PFS 的独立预后因素, $\text{MTV}_{30}\leq 20.21\text{ cm}^3$ 是接受化疗的晚期肺腺癌患者具有较长 PFS 的独立的影像预后标志物。

讨 论

^{18}F -FDG PET/CT 在肺癌原发灶的检出和诊断、精准分期、评估疗效、监测复发和转移以及评估预后等方面正发挥着越来越重要的作用。假设 ^{18}F -FDG PET/CT 获取的某项代谢参数可能对肺腺癌化疗有效性及生存预后具有显著预测价值,那么该代谢参数即有望成为新的影像标志物,以筛选哪些患者更有可能经化疗取得生存获益。本研究的试验设计即从该角度出发,设置了严格的入组标准,并综合考虑了临床病理因素的干扰,以获取预测晚期肺腺癌患者生存的独立的影像标志物。Shi 等^[5]即应用类似的实验设计研究了鼠类肉瘤病毒癌基因(rat sarcoma viral oncogene, RAS)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)和磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶

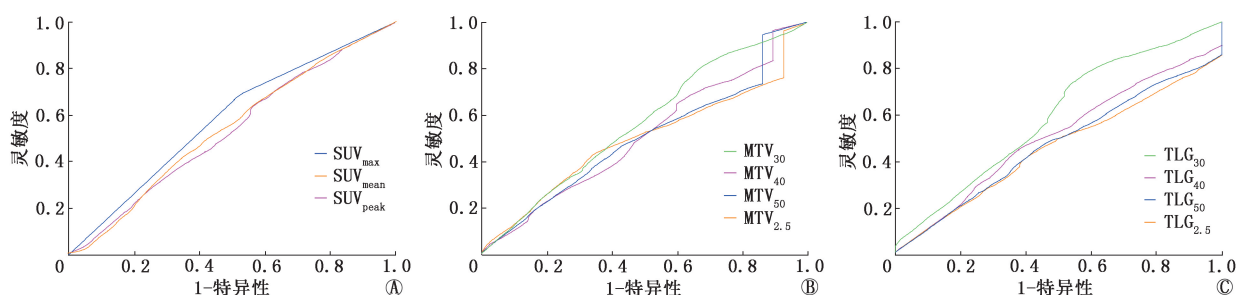


图 2 127 例晚期肺腺癌患者 ^{18}F -FDG PET/CT 显像不同代谢参数预测 PFS 的受试者工作特征(ROC)曲线。A. SUV_{max} 为最大 SUV, SUV_{mean} 为平均 SUV, SUV_{peak} 为 SUV 峰值; B. MTV 为肿瘤代谢体积,30、40、50、2.5 分别表示 SUV 阈值取 30% SUV_{max} 、40% SUV_{max} 、50% SUV_{max} 或 $\text{SUV}_{\text{max}}2.5$; C. TLG 为病灶糖酵解总量,30、40、50、2.5 意义同前

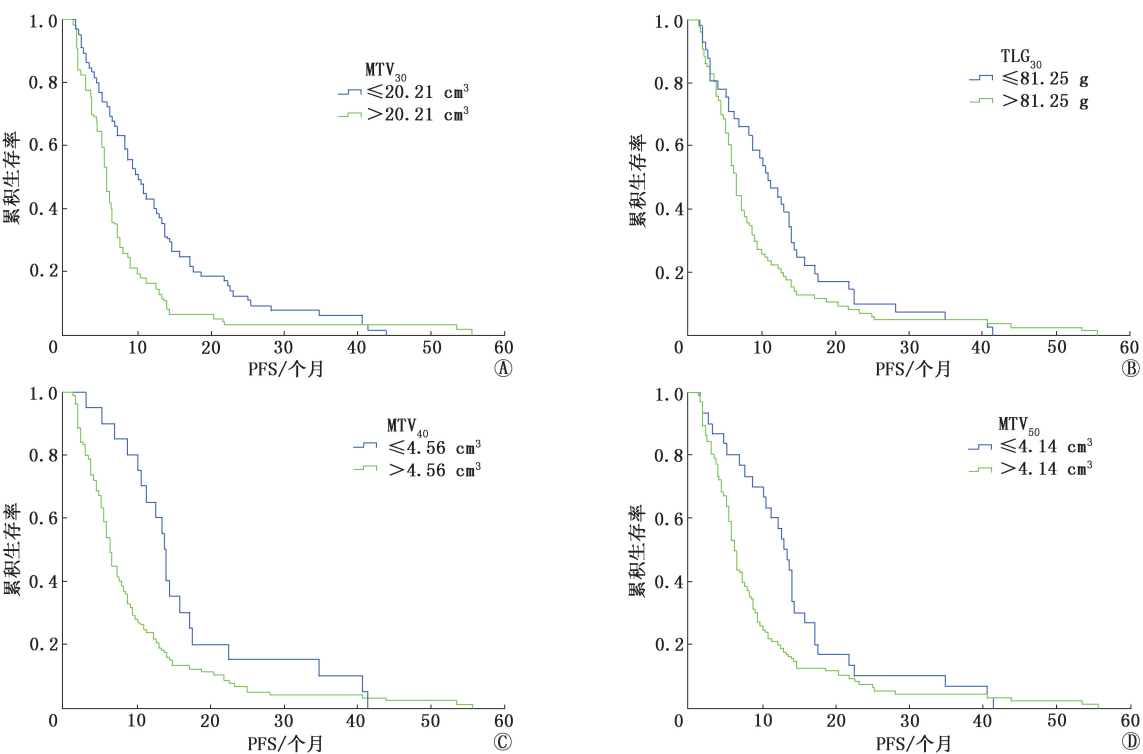


图 3 127 例晚期肺癌患者¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 显像不同代谢参数的 Kaplan-Meier 生存曲线。MTV 为肿瘤代谢体积,PFS 为无进展生存期,TLG 为病灶糖酵解总量,30、40、50 分别表示标准摄取值(SUV)阈值取 30%最大 SUV(SUV_{max})、40%SUV_{max}、50%SUV_{max}

表 2 预测 127 例晚期肺癌患者 PFS 的 Cox 多变量分析结果

变量	模型 A			模型 B		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
临床分期	0.293	0.190~0.451	<0.001	0.275	0.180~0.420	<0.001
吸烟状态	0.732	0.605~0.885	0.001	0.734	0.607~0.888	0.001
MTV ₃₀	1.555	1.078~2.242	0.018	-	-	-
MTV ₄₀	-	-	-	-	-	0.090

注:HR 为风险比,MTV 为肿瘤代谢体积,PFS 为无进展生存期,30、40 分别表示标准摄取值(SUV)阈值取 30%最大 SUV(SUV_{max})、40%SUV_{max}; - 表示无数据

B(protein kinase B, PKB 或 AKT)通路中磷酸化(p) ERK1/2 和 pAKT-1 的表达水平与非小细胞肺癌患者术后辅助化疗有效性的相关性及其预后价值,并得出结论:pERK1/2 和 pAKT-1 可作为 PFS 独立的预后生物标志物,能帮助筛选可能从术后辅助化疗中取得生存获益的非小细胞肺癌患者。由于总生存期在肿瘤复发或转移后经常受到其他后续治疗方案的影响,本研究以 PFS 作为生存指标进行分析。

SUV 是 PET/CT 显像中最传统、最重要的半定量指标。然而,SUV 易受到多种因素的影响,包括受试者的体质、血糖水平、扫描时间、图像采集和重建条件等。SUV_{max}、SUV_{mean} 和 SUV_{peak} 是广泛应用的 SUV 参数。本研究对这 3 个参数分别进行了测量和分析,ROC 曲线分析显示 SUV_{max} 与接受化疗的晚

期肺癌患者生存最相关。然而,SUV 并不能反映整个肿瘤的代谢活动。胡娜和王云华^[6]的研究结果显示约半数的文献结果提示非小细胞肺癌治疗前 SUV_{max} 对患者预后无预测价值。本研究结果也表明,SUV_{max} 不是 PFS 的预测因子。

代谢体积指标 MTV 和 TLG 提供了比 SUV_{max} 或肿瘤最大径更灵敏的肿瘤测量方法。在以往的研究中,各种等容阈值方法被用来精确描绘 MTV^[7],目前常用的阈值确定方法包括阈值法百分比和固定阈值法 2 种,即以固定百分比的 SUV_{max} 或 SUV_{max} 固定值为阈值,如 40%SUV_{max} 和 SUV_{max} 2.5。然而,对于何种阈值描述的肿瘤边界更准确,在诊断、预后中的价值更好,目前尚没有达成共识^[8]。Soret 等^[9]发现基于 SUV_{max} 固定百分比(41%~70%)描绘的 MTV 可能受到 SUV_{max} 本身固有的变异性 and 噪声的影响。Krak 等^[7]认为基于 SUV_{max} 固定百分比或固定值 SUV_{max} 2.5 描绘的 MTV 可能错误地包括很大比例的背景摄取。由于这些缘故,本研究同时采用百分比阈值法和固定阈值法测量了一系列等容阈值下的 MTV 和 TLG,以期探讨何种阈值对于晚期肺癌患者化疗有效性具有更好的预测价值。阈值范围和梯度的设定参考了近期恶性肿瘤(既包括肺癌,也包括全身其他系统恶性肿瘤,如胰腺癌、结直肠癌及淋

巴瘤等)的预后分析结果^[10-12],选择预后价值较好的参数进行测量和分析。本研究 Kaplan-Meier 单变量分析结果显示,MTV₃₀、MTV₄₀、MTV₅₀及 TLG₃₀对 PFS 的预测价值均具有统计学意义。然而,以 SUV_{max} 2.5 为阈值的各项代谢参数在 ROC 曲线分析及 Kaplan-Meier 单变量分析中均无统计学意义,原因可能是以 SUV_{max} 2.5 为阈值的测量范围或许包含较多的肿瘤内炎性、纤维化及代谢较为缓慢的背景组织,致测量范围较实际肿瘤活跃增殖范围大,不能精确地反映肿瘤负荷。Cox 风险比例回归模型多变量分析结果表明,MTV₃₀是 PFS 的独立预测因子。TLG 是通过 MTV 乘以 SUV_{mean} 计算所得,Pearson 相关分析结果显示 MTV₃₀和 TLG₃₀的相关系数为 0.85,提示二者可能存在多重共线性关系。Hyun 等^[13]分析了 106 例晚期肺腺癌患者治疗前 TLG 与预后的关系,发现全身 TLG ≥ 600 g 的患者预后差。另一项 Meta 分析结果亦显示高 TLG 患者的预后差^[14]。而 Vu 等^[15]的研究结果显示 TLG 与总生存期无相关性。因此,虽然本研究中 TLG₃₀对于接受化疗的晚期肺腺癌患者的生存预测价值无统计学意义,但也不能完全否定 TLG₃₀的预测价值,仍然需要通过大样本数据进一步分析和验证。同时,MTV₄₀在 Kaplan-Meier 单因素分析、Cox 多因素分析中对肺腺癌患者 PFS 的预测价值均较 MTV₃₀弱,所以笔者认为在预测接受化疗的晚期肺腺癌患者生存方面,30% SUV_{max}是效能较好的百分阈值。

本研究存在一些局限性。首先,这是一项单中心的回顾性研究,可能会存在偏倚,然而本研究有相对较大的样本量、规范详尽的 PET/CT 影像数据和同一机构的病案记录及随访信息组成的肺癌数据系统,因此结果仍具有一定说服力。当然,这些结果还需要多中心、大样本的前瞻性研究加以验证。此外,本研究只对晚期肺腺癌患者数据进行了分析,本研究团队下一步计划将早期及其他病理类型肺癌患者纳入研究,以更加全面地探讨 PET/CT 代谢参数与肺癌患者化疗有效性之间的相关性及其预后价值。尽管 MTV 可能受诸多混杂因素的影响,但本研究结果依旧能表明,MTV₃₀对于接受化疗的晚期肺腺癌患者的肿瘤负荷和预后评估具有重要价值。

综上所述,MTV₃₀是接受化疗的晚期肺腺癌患者 PFS 的独立预后因素。MTV₃₀ ≤ 20.21 cm³有望成为晚期肺腺癌患者的影像预后标志物,并用于筛选可能从化疗中生存获益的患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Xia W, Mao Q, Chen B, et al. The TWIST1-centered competing endogenous RNA network promotes proliferation, invasion, and migration of lung adenocarcinoma[J]. Oncogenesis, 2019, 8(11): 62. DOI:10.1038/s41389-019-0167-6.
- [3] Shea M, Costa DB, Rangachari D. Management of advanced non-small cell lung cancers with known mutations or rearrangements: latest evidence and treatment approaches[J]. Ther Adv Respir Dis, 2016, 10(2): 113-129. DOI:10.1177/1753465815617871.
- [4] Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, et al. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2004, 78(6): 1903-1909; discussion 1909. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2004.06.102.
- [5] Shi Y, Chen L, Li J, et al. Prognostic and predictive values of pERK1/2 and pAkt-1 expression in non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant chemotherapy[J]. Tumour Biol, 2011, 32(2): 381-390. DOI:10.1007/s13277-010-0131-8.
- [6] 胡娜,王云华. ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数在肺癌中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(1): 59-63. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.015.
Hu N, Wang YH. Application of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in lung cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(1): 59-63. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.015.
- [7] Krak NC, Boellaard R, Hoekstra OS, et al. Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32(3): 294-301. DOI:10.1007/s00259-004-1566-1.
- [8] van Rens MT, de la Rivière AB, Elbers HR, et al. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and III A[J]. Chest, 2000, 117(2): 374-379. DOI:10.1378/chest.117.2.374.
- [9] Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging[J]. J Nucl Med, 2007, 48(6): 932-945. DOI:10.2967/jnumed.106.035774.
- [10] 武鹏,于丽娟,李雪艳. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像肿瘤代谢体积评估胰腺癌患者的预后[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(5): 408-412. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.05.007.
Wu P, Yu LJ, Li XY. Prognostic value of metabolic tumor volume on ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in patients with pancreatic cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(5): 408-412. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.05.007.
- [11] 郭仲秋,王涛,左长京. ¹⁸F-FDG PET/CT 对结直肠癌临床预后的应用价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(4): 287-290. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.04.017.
Guo ZQ, Wang T, Zuo CJ. Clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT for the prognosis of colorectal cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(4): 287-290. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.04.017.
- [12] 陈虞梅,周明舸,刘建军,等.化疗中期及化疗后¹⁸F-FDG PET/CT 对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者预后判断的价值[J]. 中华核

- 医学与分子影像杂志, 2018, 38(9): 598-601. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.004.
- Chen YM, Zhou MG, Liu JY, et al. Prognostic value of interim and end-of-treatment ^{18}F -FDG PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(9): 598-601. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.004.
- [13] Hyun SH, Choi JY, Kim K, et al. Volume-based parameters of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection[J]. Ann Surg, 2013, 257(2): 364-370. DOI:10.1097/SLA.0b013e318262a6ec.
- [14] Pak K, Cheon GJ, Kang KW, et al. Prognostic value of SUV_{mean} in oropharyngeal and hypopharyngeal cancers: comparison with SUV_{max} and other volumetric parameters of ^{18}F -FDG PET[J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(1): 9-13. DOI:10.1097/RLU.000000000-0000613.
- [15] Vu CC, Matthews R, Kim B, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis from ^{18}F -FDG PET/CT in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer[J]. Nucl Med Commun, 2013, 34(10): 959-963. DOI:10.1097/MNM.0b013e32836491a9.
- (收稿日期:2020-03-06)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1.本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2.如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3.请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4.凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5.编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6.一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社