

^{18}F -FDG PET/CT 原发灶代谢参数对非小细胞肺癌隐匿性淋巴结转移的预测价值

史云梅 牛荣 王跃涛 邵晓梁 张云飞

邵小南 王建锋 王小松 刘保 俞雯吉

苏州大学附属第三医院、常州市第一人民医院核医学科、常州市分子影像重点实验室 213003

通信作者:王跃涛, Email: yuetao-w@163.com

【摘要】 目的 探讨基于 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT肿瘤原发灶代谢参数对非小细胞肺癌(NSCLC)隐匿性淋巴结转移(OLM)的预测价值。**方法** 回顾性分析2013年1月至2018年12月于苏州大学附属第三医院行 ^{18}F -FDG PET/CT检查并于术前诊断为临床N0期(cN0)的183例患者[男72例,女111例,年龄(61.5±8.4)岁],所有患者于检查后3周内于本院行原发灶切除术及系统性淋巴结清扫术,依据术后有无淋巴结转移分为OLM阳性(OLM+)组及OLM阴性(OLM-)组。分析获得 ^{18}F -FDG PET/CT原发灶相关参数:原发灶最大径($D_{\max}$)、原发灶位置、形态学特征、原发灶最大标准摄取值($\text{SUV}_{\max}$)、平均标准摄取值(SUV_{mean})、肿瘤代谢体积(MTV)、病灶糖酵解总量(TLG)、原发灶 $\text{SUV}_{\max}$ -肝 SUV_{mean} 比值($\text{TLR}_{\max}$)、原发灶TLG-肝 SUV_{mean} 比值(TLR_{TLG})。运用Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验对各参数进行组间比较,采用logistic回归分析OLM的独立危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析评估不同参数的诊断效能。**结果** 183例患者中,25例(13.7%,25/183)存在OLM,共46枚淋巴结转移(N1淋巴结15枚,N2淋巴结31枚)。OLM+组原发灶 $D_{\max}$ [2.9(2.3,3.7)与2.3(1.7,2.8) cm]、分叶征[76.0%(19/25)与37.3%(59/158)]、原发灶 $\text{SUV}_{\max}$ [11.1(7.9,17.7)与4.7(2.3,9.2)]、TLG[41.5(10.2,91.1)与15.6(6.5,23.8) ml]、 $\text{TLR}_{\max}$ [4.7(3.5,7.6)与2.1(0.9,4.0)]、 TLR_{TLG} [18.1(5.0,44.3)与6.1(3.0,11.4) ml]均高于OLM-组(z 值:-4.709~-3.247, $\chi^2=13.190$,均 $P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示 $\text{TLR}_{\max}$ [比值比(OR)=15.145,95% CI :3.381~67.830, $P<0.001$]和 $D_{\max}$ ($OR=3.220$,95% CI :1.192~8.701, $P=0.021$)是OLM的独立危险因素。 $\text{TLR}_{\max}$ 预测OLM ROC曲线下面积(AUC)最大(0.794),其阈值为3.12时诊断OLM的灵敏度、特异性、准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为92.0%(23/25)、63.3%(100/158)、67.2%(123/183)、28.4%(23/81)和98.0%(100/102)。**结论** ^{18}F -FDG PET/CT原发灶代谢参数 $\text{TLR}_{\max}$ 是NSCLC患者OLM的独立危险因素,其可灵敏预测NSCLC患者的OLM。

【关键词】 癌,非小细胞肺;肿瘤转移;淋巴结;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;预测

基金项目:常州高新技术研究重点实验室项目(CM20193010)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200221-00061

Value of ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters of primary lesions for predicting occult lymph node metastasis in non-small cell lung cancer

Shi Yunmei, Niu Rong, Wang Yuetao, Shao Xiaoliang, Zhang Feifei, Shao Xiaonan, Wang Jianfeng, Wang Xiaosong, Liu Bao, Yu Wenji

Department of Nuclear Medicine, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou Key Laboratory of Molecular Imaging, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Wang Yuetao, Email: yuetao-w@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT metabolic parameters for occult lymph node metastasis (OLM) in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 183 patients (72 males, 111 females; age (61.5±8.4) years) who underwent ^{18}F -FDG PET/CT and preoperatively diagnosed with clinical N0 stage (cN0) in Third Affiliated Hospital of Soochow University from January 2013 to December 2018 were retrospectively enrolled. All patients underwent anatomical pulmonary resection with systematic lymph node dissections within 3 weeks after ^{18}F -FDG PET/CT examinations. According to the presence or absence of lymph node metastasis, patients were divided into

OLM positive (OLM+) group and OLM negative (OLM-) group. Parameters of primary lesions, such as the maximum diameter ($D_{\max}$), tumor sites, morphological features, maximum standardized uptake value ($SUV_{\max}$), mean standardized uptake value (SUV_{mean}), metabolic total volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG), tumor $SUV_{\max}$ to liver SUV_{mean} ($TLR_{\max}$), tumor TLG to liver SUV_{mean} (TLR_{TLG}) were analyzed. Mann-Whitney U test and χ^2 test were used to compare the parameters between groups. Multivariable logistic regression was used to analyze the independent risk factors for OLM. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the diagnostic value of different parameters. **Results** Among 183 patients, 25 (13.7%, 25/183) of them were diagnosed as OLM. In OLM+ group, 46 lymph nodes were pathologically positive for metastasis, including 15 N1 disease and 31 N2 disease. $D_{\max}$ (2.9 (2.3, 3.7) vs 2.3 (1.7, 2.8) cm), lobulation ((76.0% (19/25) vs 37.3% (59/158)), $SUV_{\max}$ (11.1 (7.9, 17.7) vs 4.7 (2.3, 9.2)), TLG (41.5 (10.2, 91.1) vs 15.6 (6.5, 23.8) ml), $TLR_{\max}$ (4.7 (3.5, 7.6) vs 2.1 (0.9, 4.0)) and TLR_{TLG} (18.1 (5.0, 44.3) vs 6.1 (3.0, 11.4) ml) of the primary lesions in OLM+ group were significantly higher than those in OLM- group (z values: from -4.709 to -3.247, $\chi^2 = 13.190$, all $P < 0.05$). Multivariable logistic regression analysis showed that $TLR_{\max}$ (odds ratio (OR) = 15.145, 95% CI : 3.381–67.830, $P < 0.001$) and $D_{\max}$ (OR = 3.220, 95% CI : 1.192–8.701, $P = 0.021$) were independent risk factors for OLM. $TLR_{\max}$ yielded the highest area under curve (AUC; AUC = 0.794) with the threshold of 3.12, and the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value for predicting OLM were 92.0% (23/25), 63.3% (100/158), 67.2% (123/183), 28.4% (23/81) and 98.0% (100/102), respectively. **Conclusions** $TLR_{\max}$ of tumor is the independent risk factor for OLM in NSCLC patients. $TLR_{\max}$ can sensitively predict OLM preoperatively in patients with NSCLC.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Neoplasm metastasis; Lymph nodes;

Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose; Forecasting

Fund program: Key Laboratory of Changzhou High-tech Research Project (CM20193010)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200221-00061

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 80%~85%^[1-2],准确的淋巴结分期是决定肺癌患者治疗决策的重要依据。影像学检查是肺癌术前分期的重要手段,其中¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)PET/CT 是肺癌分期的最佳无创影像学检查方法^[2]。PET/CT 主要基于淋巴结最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, $SUV_{\max}$)与淋巴结短径来判断淋巴结转移,然而,在 PET/CT 诊断为 N0 期的 NSCLC 患者中,仍有 11%~19% 存在淋巴结转移,即隐匿性淋巴结转移(occult lymph node metastasis, OLM)^[3-4]。研究发现存在 OLM 的 NSCLC 患者的 5 年生存率仅为 39%,总生存率为 62%,低于无 OLM 患者(80%与 88%),且复发风险是无 OLM 患者的 2 倍^[5-6]。因此,提高对术前 OLM 的检出率对于 NSCLC 患者治疗方案的制定和预后评估非常重要。

近年来,利用 PET/CT 肺原发灶代谢参数 $SUV_{\max}$ 、肿瘤代谢体积(metabolic total volume, MTV)、病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)可预测 OLM^[7-9],但研究结果尚存在争议。此外,标准摄取值(standardized uptake value, SUV)易受血糖水平、炎症反应、注射剂量等多种因素的影响。有研究提出肿瘤原发灶 SUV 与正常组织(如肝、血池等)SUV 的比值,即标准化摄取比值(standardized uptake ratio, SUR)较 SUV 更为稳定,在不同

显像仪器间可表现出高重复性,且基于肿瘤原发灶-血池和肿瘤原发灶-肝比值的 SUR 在预测肿瘤复发和预后评估方面较 SUV 更具优势^[10-12]。已有研究发现基于肿瘤原发灶-血池比值的 SUR 可预测肺腺癌 OLM^[13],但目前尚缺乏基于肿瘤原发灶-肝比值的 SUR 预测 NSCLC 患者 OLM 的相关研究。本研究旨在探讨基于¹⁸F-FDG PET/CT 肿瘤原发灶-肝比值的 SUR 能否预测 NSCLC 患者 OLM,以及 SUR 是否较传统 PET/CT 代谢参数 SUV 等更具优势。

资料与方法

1.研究对象。回顾性分析 2013 年 1 月至 2018 年 12 月因肺占位于苏州大学附属第三医院行 PET/CT 检查,并于检查后 3 周内于本院行原发灶切除及系统性淋巴结清扫术且经术后病理确诊为 NSCLC 的患者。纳入标准:(1)PET/CT 检查前均未经任何抗肿瘤治疗;(2)经¹⁸F-FDG PET/CT 检查诊断为 N0 期,诊断标准为淋巴结 $SUV_{\max} < 2.5$ 且淋巴结短径 < 1 cm^[14];(3)可获得完整临床及病理资料的 NSCLC 患者。排除标准:(1)PET/CT 图像上淋巴结 $SUV_{\max} \geq 2.5$ 或淋巴结短径 ≥ 1 cm 或有远处转移的 NSCLC 患者;(2)多原发灶或合并其他肿瘤患者;(3)伴有严重肝病或肝功能不全患者。

最终 183 例 NSCLC 患者纳入研究,男 72 例,女 111 例,年龄(61.5±8.4)岁;腺癌 161 例,鳞状细胞癌(简称鳞癌)15 例,腺鳞癌 1 例,其他类型 6 例;吸

烟者 47 例,不吸烟者 136 例。依据术后有无淋巴结转移将患者分为 OLM 阳性(OLM+)组及 OLM 阴性(OLM-)组。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则,研究方案经本院医学伦理委员会审批通过[批件号:(2018)科第 013 号]。

2. 图像采集。采用德国 Siemens Biograph mCT 64 型 PET/CT 仪, ^{18}F -FDG 由南京江原安迪科正电子研究发展有限公司提供,放化纯 $>95\%$ 。所有患者检查前禁食 6 h 以上,空腹血糖 $\leq 11.0\text{ mmol/L}$,按患者体质量静脉注射 ^{18}F -FDG 4.44 MBq/kg ,注射后安静休息 60 min 行全身 PET/CT 显像。CT 扫描采用 CareDose 四维技术,管电压 100 kV,管电流 80 mA,层厚 5 mm;后行 PET 扫描,扫描范围为颅底至股骨上段,采集 2 min/床位。所有患者 PET/CT 扫描后立即屏气行胸部螺旋 CT 扫描,扫描参数为管电压 140 kV,管电流 64 mA,旋转时间 0.5 s,螺距 0.6,层厚 3 mm,图像数据重建时层厚 1 mm,层间距 0.5 mm,扫描范围为肺部病灶所在区域。所有 PET/CT 和胸部 CT 图像均在后处理工作站 TureD 系统上重建。

3. ^{18}F -FDG PET/CT 肺原发灶相关参数的获取。由于入组病例中有 33 例原发灶 $\text{SUV}_{\max} < 2.0$ 及 44 例原发灶 $\text{SUV}_{\max} < 2.5$,故参考文献[13,15]以原发灶 $\text{SUV}_{\max} \geq 40\%$ 为阈值勾画感兴趣体积(volume of interest, VOI),由 TureD 系统自动得出原发灶 $\text{SUV}_{\max}$ 、平均 SUV(mean SUV, SUV_{mean})和 MTV;TLG 为 MTV 和 SUV_{mean} 的乘积。肝 VOI 勾画参考文献[16],于肝右后叶勾画一直径约 3 cm(体积约 14 cm^3)的球体,由 TureD 系统自动得出肝 SUV_{mean} ($\text{L-SUV}_{\text{mean}}$)(图 1)。SUR 指标包括:原发灶 $\text{SUV}_{\max}$ 与肝 SUV_{mean} 的比值(tumor $\text{SUV}_{\max}$ to liver SUV_{mean} , $\text{TLR}_{\max}$)、原发灶 TLG 与肝 SUV_{mean} 的比值(tumor TLG to liver SUV_{mean} , TLR_{TLG})。从胸部 CT 图像上获取原发灶的形态学特征(支气管充气征、胸膜牵拉征、分叶征、毛刺征、空泡征、空洞征)及原发灶最大径(maximum diameter, $D_{\max}$)。

4. 手术方式及术后病理。所有患者 PET/CT 检查后 3 周内于本院行原发灶切除及系统性淋巴结清扫术,经术后病理均确诊为 NSCLC。依据国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)的标准^[17],每例患者至少清扫 6 站以上淋巴结,其中 3 站以上肺内或肺门淋巴结,3 站以上纵隔淋巴结(其中包括隆突下淋巴结)。原发灶及清扫的淋巴结经处理后由 2 名病理学医师分别判读结果。

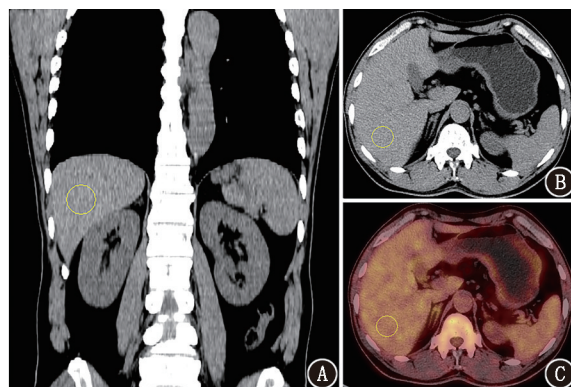


图 1 非小细胞肺癌(NSCLC)患者 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 显像中肝感兴趣体积(VOI)的勾画示意图。于肝右后叶勾画 1 个直径约 3 cm(体积约 14 cm^3)的球体(黄色圆圈示),分别于冠状位(A)及横断位(B,C)确认其位置及大小

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 25.0 软件进行统计分析,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,定性资料以频数(百分比)表示。分别采用两独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验进行组间比较。使用组内相关系数评估观察者内及观察者间 PET/CT 相关参数测量的可重复性。影响因素分析采用单因素和多因素 logistic 回归分析。采用 MedCal 18.9.1 软件绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线以评估不同参数的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较(表 1)。183 例患者中,OLM+组 25 例(13.7%, 25/183),OLM-组 158 例(86.3%, 158/183)。OLM+组中,腺癌 20 例、鳞癌 4 例、其他病理类型 1 例;共清扫淋巴结 269 枚,其中 46 枚转移(N1 淋巴结 15 枚,N2 淋巴结 31 枚),转移淋巴结直径为 0.3~2.5 cm。OLM-组中,腺癌 141 例、鳞癌 11 例、其他病理类型 6 例。OLM+与 OLM-组间性别、吸烟史、病理类型及年龄差异均无统计学意义(χ^2 值:0.263~2.652, $t=0.366$, 均 $P > 0.05$)。

2. OLM+组和 OLM-组 PET/CT 原发灶相关参数的比较(表 1)。OLM+组 $D_{\max}$ 明显高于 OLM-组($z=-3.247$, $P=0.001$);25 例 OLM+组患者中,19 例(76.0%)原发灶存在分叶征,而 158 例 OLM-组患者中,仅 59 例(37.3%)原发灶存在分叶征,差异有统计学意义($\chi^2=13.190$, $P < 0.001$)。PET 代谢参数中,OLM+组原发灶 $\text{SUV}_{\max}$ 、TLG、 $\text{TLR}_{\max}$ 、 TLR_{TLG} 均明显高于 OLM-组(z 值:-4.709~-3.334, 均 $P < 0.05$),

表 1 183 例不同组别非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者一般资料及原发灶 PET/CT 相关参数的比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$)	吸烟 (例)		病理类型 (例)			D _{max} [cm; $M(P_{25},P_{75})$]	原发灶位置 (例)	
		男	女		有	无	鳞状细胞癌	腺癌	其他类型		中央型	周围型
OLM+组	25	11	14	60.9±9.7	9	16	4	20	1	2.9(2.3,3.7)	1	24
OLM-组	158	61	97	61.6±8.2	38	120	11	141	6	2.3(1.7,2.8)	1	157
合计	183	72	111	61.5±8.4	47	136	15	161	7	2.3(1.7,2.9)	2	181
检验值		0.263		0.366 ^a	1.615		2.652	0.263	0.366	-3.247 ^b	2.264	
P 值		0.608		0.715	0.204		0.269	0.608	0.715	0.001	0.255	
组别	形态学特征 (例)						原发灶 PET 参数[$M(P_{25},P_{75})$]					
	支气管 充气征	胸膜 牵拉征	分叶征	毛刺征	空泡征	空洞征	SUV _{max}	MTV(ml)	TLG(ml)	TLR _{max}	TLR _{TLG} (ml)	
OLM+组	4	12	19	10	2	1	11.1(7.9,17.7)	7.0(2.1,9.2)	41.5(10.2,91.1)	4.7(3.5,7.6)	18.1(5.0,44.3)	
OLM-组	21	74	59	62	33	3	4.7(2.3,9.2)	3.9(2.5,5.3)	15.6(6.5,23.8)	2.1(0.9,4.0)	6.1(3.0,11.4)	
合计	25	86	78	72	35	4	5.7(2.6,10.6)	4.0(2.4,6.2)	16.5(6.8,27.5)	2.5(1.1,4.6)	6.6(3.1,12.8)	
检验值	0.003	0.012	13.190	0.005	1.559	0.446	-4.640 ^b	-1.588 ^b	-3.334 ^b	-4.709 ^b	-3.401 ^b	
P 值	0.958	0.914	<0.001	0.942	0.212	0.447	<0.001	0.112	0.001	<0.001	0.001	

注: ^a 为 t 值, ^b 为 z 值, 余为 χ^2 值; $D_{\max}$ 为原发灶最大径, MTV 为肿瘤代谢体积, OLM+ 为隐匿性淋巴结转移 (OLM) 阳性, OLM- 为 OLM 阴性, SUV_{max} 为最大标准摄取值, TLG 为病灶糖酵解总量, TLR_{max} 为原发灶 SUV_{max}-肝平均标准摄取值 (SUV_{mean}) 比值, TLR_{TLG} 为原发灶 TLG-肝 SUV_{mean} 比值

而原发灶位置、形态学特征及原发灶 MTV 于 2 组间差异均无统计学意义 (χ^2 值: 0.003~1.559, $z = -1.588$, 均 $P > 0.05$)。

3. OLM 相关危险因素的 logistic 回归分析 (表 2)。单因素 logistic 回归分析示 $D_{\max}$ 、分叶、SUV_{max}、TLG、TLR_{max} 和 TLR_{TLG} 是 OLM 的危险因素; 多因素分析示原发灶 TLR_{max} [比值比 (odds ratio, OR) = 15.145, 95% CI: 3.381~67.830, $P < 0.001$] 和原发灶 $D_{\max}$ (OR = 3.220, 95% CI: 1.192~8.701, $P = 0.021$) 是 NSCLC 患者 OLM 的独立危险因素, 且 TLR_{max} 的 OR 值高于 $D_{\max}$ 。

表 2 183 例 NSCLC 患者 OLM 的单因素 logistic 回归分析结果

影响因素	β 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
$D_{\max}$ (cm)	1.657	12.086	5.242	2.060~13.338	0.001
分叶征 ^a	1.670	11.325	5.314	2.009~14.056	0.001
SUV _{max}	2.880	14.547	17.806	4.054~78.205	<0.001
TLG (ml)	1.986	18.445	7.283	2.943~18.024	<0.001
TLR _{max}	2.987	15.634	19.828	4.510~87.160	<0.001
TLR _{TLG} (ml)	2.125	20.930	8.375	3.370~20.816	<0.001

注: OR 为比值比; ^a 原发灶赋值: 有分叶为 1, 无分叶为 0

4. 预测 OLM 的 ROC 曲线分析 (表 3)。对 6 个单因素分析有意义的影响因素均行 ROC 曲线分析, 结果显示 PET 代谢参数 TLR_{max} 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 有高于 CT 参数 ($D_{\max}$ 、分叶征) 及其他 PET 代谢参数 (SUV_{max}、TLG、TLR_{TLG}) 的趋势, 但差异无统计学意义 (z 值: 0.398~1.943, 均 $P >$

0.05)。TLR_{max} 取阈值 3.12 时, 其诊断 OLM 的灵敏度、特异性、准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为 92.0% (23/25)、63.3% (100/158)、67.2% (123/183)、28.4% (23/81) 和 98.0% (100/102)。典型患者显像图见图 2 和 3。

5. 原发灶 TLR_{max} 测量的可重复性。采用简单随机抽样法抽取 38 个样本进行重复测量, 原发灶 TLR_{max} 的组内及组间相关系数分别为 0.951 和 0.927 (均 $P < 0.001$), 表明该参数在观察者内和观察者间均有较好的可重复性。

讨 论

OLM 是指肿瘤患者术前影像学检查 (包括 ¹⁸F-FDG PET/CT 等) 诊断为临床 N0 而术后病理证实存在淋巴结转移^[3-4]。本研究发现 OLM 的发生比例为 13.7% (25/183), 与文献^[3-4]报道相近。多个研究表明, OLM 是 NSCLC 患者术后复发转移的重要因素^[5-6, 18], 提高对 OLM 的检出率对 NSCLC 患者手术方式的选择及改善预后至关重要。由于基于 ¹⁸F-FDG PET/CT 淋巴结 SUV_{max} 与淋巴结短径判断 OLM 有局限性, 因此, 探索新的指标预测 OLM 有重要的临床意义。

Lin 等^[14]发现原发灶 SUV_{max} ≥ 2.6 是 NSCLC 患者隐匿性 N2 组淋巴结转移的独立危险因素。Miyasaka 等^[19]的研究结果显示原发灶 SUV_{max} > 10 的 NSCLC 患者可能会发生 OLM。Moon 等^[7]认为肺腺癌患者原发灶 SUV_{max} > 5 且存在淋巴管浸润、血管浸润和微

表 3 原发灶 PET/CT 形态学及代谢参数对 183 例非小细胞肺癌患者隐匿性淋巴结转移 (OLM) 的预测效能

影响因素	AUC	阈值	灵敏度	特异性	准确性	阳性预测值	阴性预测值	z 值	P 值
D _{max} (cm)	0.702	2.59	72.0% (18/25)	67.1% (106/158)	67.8% (124/183)	25.7% (18/70)	93.8% (106/113)	3.390	<0.001
分叶征	0.693	有	76.0% (19/25)	62.7% (99/158)	64.5% (118/183)	24.4% (19/78)	94.3% (99/105)	4.055	<0.001
SUV _{max}	0.789	6.29	92.0% (23/25)	60.8% (96/158)	65.0% (119/183)	27.1% (23/85)	98.0% (96/98)	6.949	<0.001
TLG (ml)	0.707	26.87	64.0% (16/25)	80.4% (127/158)	78.1% (143/183)	34.0% (16/47)	93.4% (127/136)	3.141	0.002
TLR _{max}	0.794	3.12	92.0% (23/25)	63.3% (100/158)	67.2% (123/183)	28.4% (23/81)	98.0% (100/102)	7.379	<0.001
TLR _{TLG} (ml)	0.712	14.44	60.0% (15/25)	84.8% (134/158)	81.4% (149/183)	38.5% (15/39)	93.1% (134/144)	3.256	0.001

注:AUC 为曲线下面积,D_{max}为原发灶最大径,SUV_{max}为最大标准摄取值,TLG 为病灶糖酵解总量,TLR_{max}为原发灶 SUV_{max}-肝平均标准摄取值(SUV_{mean})比值,TLR_{TLG}为原发灶 TLG-肝 SUV_{mean}比值

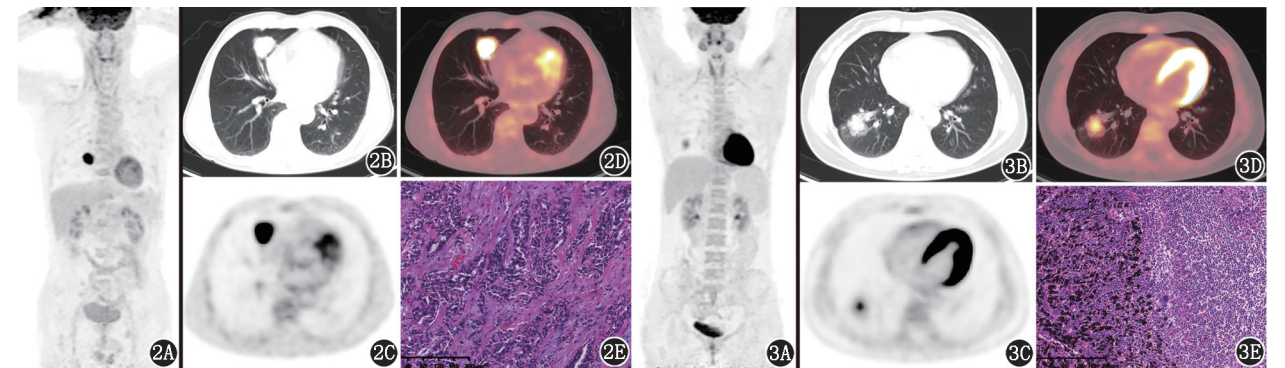


图 2 隐匿性淋巴结转移 (OLM) 阳性的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者 (男, 61 岁) ¹⁸F-脱氧葡萄糖 (FDG) PET/CT 显像图及病理图 (HE × 100)。2A~2D. PET/CT 显像示原发灶右肺中叶团块状异常显像剂浓聚影, 未见转移淋巴结 [所有淋巴结最大标准摄取值 (SUV_{max}) < 2.5 且淋巴结短径 < 1 cm]; 以原发灶 SUV_{max} ≥ 40% 为阈值勾画感兴趣体积, 该例原发灶 SUV_{max} 为 17.96, 肝平均标准摄取值 (SUV_{mean}) 为 1.75 (未展示); 原发灶 SUV_{max}-肝 SUV_{mean} 比值 (TLR_{max}) 为 10.26; 2E. 病理示右肺中叶腺癌, 第 7 组淋巴结 (1/1), 壁层心包淋巴结 (1/1) 见癌转移

图 3 OLM 阴性的 NSCLC 患者 (女, 46 岁) ¹⁸F-FDG PET/CT 显像图及病理图 (HE × 100)。3A~3D. PET/CT 显像示原发灶右肺下叶结节状异常显像剂浓聚影, 未见转移淋巴结 (所有淋巴结 SUV_{max} < 2.5 且淋巴结短径 < 1 cm); 以原发灶 SUV_{max} ≥ 40% 为阈值勾画感兴趣体积, 该例原发灶 SUV_{max} 为 5.14, 肝 SUV_{mean} 为 1.75 (未展示); TLR_{max} 为 2.94; 3E. 病理示右肺下叶腺癌, 淋巴结未见转移 (支气管旁 0/10, 第 7 组 0/3, 第 9 组 0/1, 第 11 组 0/2)

乳头成分时,OLM 发生的可能性增加。与上述研究结果一致,本研究显示 OLM+组原发灶 SUV_{max} 高于 OLM-组,当 SUV_{max} > 6.29 时,NSCLC 患者可能会发生 OLM。但上述研究用于预测 OLM 的原发灶 SUV_{max} 阈值存在较大差异,这可能与 SUV_{max} 作为点测量值仅反映肿瘤组织内 ¹⁸F-FDG 摄取最高点的代谢活性,且易受多种因素影响有关。有研究发现基于 ¹⁸F-FDG PET/CT 的体积代谢参数 (如 MTV 和 TLG) 较 SUV_{max} 能更好地反映整个瘤体的代谢活性^[8-9]。Park 等^[8] 回顾性分析了 139 例原发灶最大径 ≤ 3 cm 的周围型 NSCLC 后得出原发灶 MTV 是 OLM 的独立危险因素,且 MTV 的预测效能优于其他 PET 参数。黄斌等^[9] 的研究表明脉管浸润、肿瘤最大径及基于 ¹⁸F-FDG PET/CT 所测得的原发灶 TLG 是 NSCLC 患者 OLM 的独立危险因素。丁重阳等^[20] 研究发现脏层胸膜侵犯、脉管浸润、肿瘤最大径、SUV_{max}、MTV 是周围型 NSCLC OLM 的独立危险因素。与上述研究结果部分一致,本研究亦发现原

发灶 D_{max} 是 OLM 的独立危险因素,但多因素分析中 MTV、TLG 均不是 OLM 的独立危险因素。原因可能是研究对象不一致、对于原发灶体积代谢参数的勾画标准不一;Park 等^[8] 勾画时以原发灶 SUV_{max} = 2.0 为阈值,黄斌等^[9] 和丁重阳等^[20] 以原发灶 SUV_{max} = 2.5 为阈值,本研究则以 SUV_{max} 的 40% 为阈值^[13,15]。有研究显示原发灶 SUV_{max} 2~3 能较准确地区分良恶性病变,以此为阈值勾画 VOI 能较好地反映肿瘤体积^[21-22],但 SUV_{max} 易受不同仪器及显像技术的影响^[23]。本组病例中有 33 例原发灶 SUV_{max} < 2.0 及 44 例原发灶 SUV_{max} < 2.5,故无法采用 SUV_{max} = 2.0 或 2.5 为阈值进行勾画,而是参考 Ouyang 等^[13,15] 的研究以原发灶 SUV_{max} ≥ 40% 为阈值勾画 VOI,也有研究认为采用此阈值勾画的 VOI 最接近肿瘤的实际体积^[22,24]。

近年来,利用肿瘤原发灶 SUV 与正常组织 SUV 的比值获得的 SUR,可以克服显像技术差异,在不

同仪器间表现出高重复性。与 SUV 相比, SUR 用于预测肿瘤复发及预后评估更具优势^[10-12,25]。Ouyang 等^[13] 回顾性分析了 157 例临床 N0 的肺腺癌患者,发现基于¹⁸F-FDG PET/CT 原发灶-纵隔主动脉血池比值的 SUR (TLG_{SUR}) 是 OLM 的独立危险因素,且在 PET/CT 参数中诊断效能最优。本研究显示,基于¹⁸F-FDG PET/CT 原发灶-肝比值的 SUR (TLR_{max}) 和 D_{max} 是 NSCLC OLM 的独立危险因素,但 TLR_{max} 的 OR 值高于 D_{max},提示代谢参数 TLR_{max} 较形态学指标 D_{max} 与 OLM 的关系更密切;ROC 曲线分析示其对 OLM 预测效能优于原发灶其他 PET 代谢参数及 D_{max},当 TLR_{max} 为 3.12 时,其诊断 OLM 的灵敏度和特异性分别为 92.0% 和 63.3%,阴性预测值为 98.0%,提示当 TLR_{max} ≤ 3.12 时,可排除 OLM,根据 TLR_{max} 对制定淋巴结清扫的方案具有指导意义。因此,基于原发灶获得的代谢参数 SUR 可预测 NSCLC 的 OLM,这有助于术前 NSCLC 患者手术方案的制定或为患者是否需要行新辅助治疗提供依据。关于 SUR 中正常组织的选择,Ouyang 等^[13] 应用纵隔主动脉血池作为正常组织获得 SUR (TLG_{SUR}),但纵隔主动脉血池 SUV 的测量过程中易受到主动脉内径小(正常小于 35 mm)、形态扭曲、血管壁钙化、血管炎性反应等致血管壁 FDG 摄取等多种因素的影响^[13,26],可能影响 SUR 的可重复性和稳定性。研究发现 SUR 中的正常组织若选择更大及固定部位勾画 VOI,所得 SUR 具有更高的可重复性和稳定性,而肝体积大、形态规整,肝右后叶勾画 VOI 较纵隔主动脉血池更为简便易行且重复性好^[27-28];另有研究显示肝内¹⁸F-FDG 的摄取较纵隔更为均衡,是获得 SUR 更为理想、可靠的正常组织^[29]。本研究选取肝作为正常组织以获得原发灶-肝比值的 SUR (TLR_{max}),观察者内及观察者间均获得了较高的可重复性,证实该参数易于获得且重复性好。

本研究尚存在以下不足:本研究为单中心、回顾性研究,样本量相对较小,未对原发灶大小、病理类型进行亚组分析;其次,本研究只纳入了肝功能正常的患者,肝功能异常对基于原发灶-肝比值的 SUR 的影响有待进一步研究;本研究未纳入基于肿瘤原发灶-血池比值的 SUR,肝和纵隔血池作为 SUR 中的正常组织何者更优尚需进一步研究探讨。

综上,¹⁸F-FDG PET/CT 原发灶代谢参数 TLR_{max} 是 NSCLC 患者 OLM 的独立危险因素,能灵敏预测 NSCLC 患者的 OLM,有助于 NSCLC 患者的治疗决策。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chin J Oncol, 2019, 41(1): 19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 100-120. DOI:10.12151/JMCM.2019.03-16.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of primary lung cancer 2018[J]. J Multidiscipl Cancer Manag (Electronic Version), 2019, 5(3): 100-120. DOI:10.12151/JMCM.2019.03-16.
- [3] Yeh YC, Kadota K, Nitadori J, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification predicts occult lymph node metastasis in clinically mediastinal node-negative lung adenocarcinoma[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 49(1): e9-e15. DOI:10.1093/ejcts/ezv316.
- [4] Kim DH, Song BI, Hong CM, et al. Metabolic parameters using ¹⁸F-FDG PET/CT correlate with occult lymph node metastasis in squamous cell lung carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(11): 2051-2057. DOI:10.1007/s00259-014-2831-6.
- [5] Dai C, Xie H, Kadeer X, et al. Relationship of lymph node micro-metastasis and micropapillary component and their joint influence on prognosis of patients with stage I lung adenocarcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(9): 1212-1220. DOI:10.1097/PAS.0000000000000901.
- [6] Rusch VW, Hawes D, Decker PA, et al. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer; report of the ACOSOG Z0040 trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(32): 4313-4319. DOI:10.1200/JCO.2011.35.2500.
- [7] Moon Y, Kim KS, Lee KY, et al. Clinicopathologic factors associated with occult lymph node metastasis in patients with clinically diagnosed N0 lung adenocarcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(5): 1928-1935. DOI:10.1016/j.athoracsur.2015.11.056.
- [8] Park SY, Yoon JK, Park KJ, et al. Prediction of occult lymph node metastasis using volume-based PET parameters in small-sized peripheral non-small cell lung cancer[J]. Cancer Imaging, 2015, 15: 21. DOI:10.1186/s40644-015-0058-9.
- [9] 黄斌,丁重阳,李天女. 非小细胞肺癌隐匿性淋巴结转移危险因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(15): 1089-1093.
- Huang B, Ding CY, Li TN. Risk factors for occult lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2018, 25(15): 1089-1093.
- [10] Huang J, Huang L, Zhou J, et al. Elevated tumor-to-liver uptake ratio (TLR) from ¹⁸F-FDG-PET/CT predicts poor prognosis in stage IIa colorectal cancer following curative resection[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(12): 1958-1968. DOI:10.1007/s00259-017-3779-0.
- [11] Shin S, Pak K, Kim JJ, et al. Prognostic value of tumor-to-blood standardized uptake ratio in patients with resectable non-small-cell lung cancer[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2017, 51(3): 233-239. DOI:10.1007/s13139-016-0456-3.
- [12] Kamibayashi T, Tsuchida T, Demura Y, et al. Reproducibility of semi-quantitative parameters in FDG-PET using two different PET

- scanners; influence of attenuation correction method and examination interval[J]. *Mol Imaging Biol*, 2008, 10(3): 162-166. DOI: 10.1007/s11307-008-0132-9.
- [13] Ouyang ML, Tang K, Xu MM, et al. Prediction of occult lymph node metastasis using tumor-to-blood standardized uptake ratio and metabolic parameters in clinical N0 lung adenocarcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(10): 715-720. DOI:10.1097/RLU.0000000000002229.
- [14] Lin JT, Yang XN, Zhong WZ, et al. Association of maximum standardized uptake value with occult mediastinal lymph node metastases in cN0 non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50(5): 914-919. DOI:10.1093/ejcts/ezw109.
- [15] Ouyang ML, Xia HW, Xu MM, et al. Prediction of occult lymph node metastasis using SUV, volumetric parameters and intratumoral heterogeneity of the primary tumor in T1-2N0M0 lung cancer patients staged by PET/CT[J]. *Ann Nucl Med*, 2019, 33(9): 671-680. DOI:10.1007/s12149-019-01375-4.
- [16] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50 Suppl 1: 122S-50S. DOI:10.2967/jnumed.108.057307.
- [17] Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, et al. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition[J]. *Lung Cancer*, 2005, 49(1): 25-33. DOI:10.1016/j.lungcan.2005.01.001.
- [18] Deng XF, Jiang L, Liu QX, et al. Lymph node micrometastases are associated with disease recurrence and poor survival for early-stage non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2016, 11: 28. DOI:10.1186/s13019-016-0427-x.
- [19] Miyasaka Y, Suzuki K, Takamochi K, et al. The maximum standardized uptake value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the primary tumour is a good predictor of pathological nodal involvement in clinical N0 non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(1): 83-87. DOI: 10.1093/ejcts/ezs604.
- [20] 丁重阳, 郭喆, 孙晋, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 预测周围型非小细胞肺癌小病灶隐匿性淋巴结转移的价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(7): 493-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.009.
- Ding CY, Guo Z, Sun J, et al. Value of ^{18}F -FDG PET/CT imaging to predict occult lymph node metastasis in small-sized peripheral non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(7): 493-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.009.
- [21] Orlacchio A, Schillaci O, Antonelli L, et al. Solitary pulmonary nodules: morphological and metabolic characterisation by FDG-PET-MDCT[J]. *Radiol Med*, 2007, 112(2): 157-173. DOI:10.1007/s11547-007-0132-x.
- [22] Van de Wiele C, Kruse V, Smeets P, et al. Predictive and prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in solid tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(2): 290-301. DOI:10.1007/s00259-012-2280-z.
- [23] Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, et al. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(9): 1519-1527.
- [24] Chung HW, Lee KY, Kim HJ, et al. FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(1): 89-98. DOI:10.1007/s00432-013-1545-7.
- [25] Divisi D, Barone M, Crisci R. Current role of standardized uptake value_{max}-derived ratios in N2 fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(1): 503-507. DOI:10.21037/jtd.2017.11.137.
- [26] Bütöf R, Hofheinz F, Zöphel K, et al. Prognostic value of pretherapeutic tumor-to-blood standardized uptake ratio in patients with esophageal carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(8): 1150-1156. DOI:10.2967/jnumed.115.155309.
- [27] Nakamoto Y, Zasadny KR, Minn H, et al. Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose[J]. *Mol Imaging Biol*, 2002, 4(2): 171-178. DOI:10.1016/s1536-1632(01)00004-x.
- [28] Nahmias C, Wahl LM. Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by ^{18}F -FDG PET in malignant tumors[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(11): 1804-1808. DOI: 10.2967/jnumed.108.054239.
- [29] Paquet N, Albert A, Foidart J, et al. Within-patient variability of ^{18}F -FDG; standardized uptake values in normal tissues[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(5): 784-788.

(收稿日期:2020-02-21)