

# 术前<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像联合凝血功能参数预测早期宫颈癌复发

武科 徐臣 孙洪赞

中国医科大学附属盛京医院放射科, 沈阳 110004

通信作者: 孙洪赞, Email: sunhongzan@126.com

**【摘要】目的** 探讨术前<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 参数联合凝血参数预测早期宫颈癌患者术后复发的价值。**方法** 回顾性收集中国医科大学附属盛京医院 2012 年 1 月至 2014 年 12 月间术前进行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查、凝血指标检测, 术后经过系统随访的宫颈癌患者 120 例[年龄 25~70 (47.9±8.5) 岁]。根据术后是否复发, 将患者分为复发组及非复发组, 使用两样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验比较组间 PET/CT 显像参数和术前凝血参数的差异; 进行各参数的受试者工作特征(ROC)曲线分析; 使用单因素、多因素 Cox 比例风险模型分析各参数对于术后复发的预测价值。**结果** 随访时间(2~60)个月, 复发病例 36 例, 占 30.0%(36/120)。中分化组(*n*=89)的复发(*n*=27)和未复发(*n*=62)患者之间平均标准摄取值(SUV<sub>mean</sub>)、标准摄取峰值(SUV<sub>peak</sub>)、病灶糖酵解总量(TLG)差异有统计学意义[8.90±3.00 和 7.50±2.90, 12.00±3.70 和 10.20±4.50, 144.48(43.79, 366.46) 和 60.23(28.46, 113.15)g; *t* 值: 1.968, 2.063, *U*=547.000, 均 *P*<0.05]; 低分化组(*n*=19)的复发(*n*=7)和未复发(*n*=12)患者除上述指标外, 最大标准摄取值(SUV<sub>max</sub>)差异也有统计学意义[16.10±4.70 和 7.60±2.33, 8.70±2.10 和 4.40±1.50, 13.30±4.40 和 5.60±1.80, 140.37(131.44, 143.94) 和 31.64(15.84, 92.14)g; *t* 值: 5.363, 4.829, 5.429, *U*=3.000, 均 *P*<0.05]; 复发与未复发患者的 D-二聚体及纤维蛋白原(FIB)差异有统计学意义[175.00(100.00, 256.00) 和 86.00(51.25, 115.25) mg/L, (3.10±0.50) 和 (2.80±0.50) mg/L; *U*=619.500, *t*=2.962, 均 *P*<0.05]。ROC 曲线示 SUV<sub>max</sub> [曲线下面积(AUC)=0.651]、SUV<sub>mean</sub> (AUC=0.650)、SUV<sub>peak</sub> (AUC=0.675)、TLG (AUC=0.703) 以及 D-二聚体 (AUC=0.795)、FIB (AUC=0.672) 等因素可以预测疾病的复发 (均 *P*<0.01)。Cox 单因素分析显示宫颈癌国际妇产科联盟 (FIGO) 分期 [风险比 (HR)=2.363 (95% CI: 1.217~4.590)]、SUV<sub>max</sub> [HR=4.855 (95% CI: 1.488~15.841)]、SUV<sub>mean</sub> [HR=4.451 (95% CI: 1.573~12.597)]、SUV<sub>peak</sub> [HR=7.190 (95% CI: 2.203~23.469)]、TLG [HR=4.396 (95% CI: 2.238~8.633)]、D-二聚体 [HR=4.761 (95% CI: 2.470~9.253)] 及 FIB [HR=3.196 (95% CI: 1.596~6.400)] 是预测早期宫颈癌术后复发的危险因素 (均 *P*<0.05); 多因素分析显示 D-二聚体 [HR=2.974 (95% CI: 1.476~5.990)] 及 SUV<sub>peak</sub> [HR=3.826 (95% CI: 1.063~13.778)] 是主要预测因素 (均 *P*<0.05)。ROC 曲线示 SUV<sub>peak</sub> 和 D-二聚体联合预测复发的 AUC 为 0.841 (*P*<0.01)。**结论** SUV<sub>peak</sub> 和 D-二聚体是预测宫颈癌手术治疗患者术后复发的主要指标, 两者联合预测价值良好。

**【关键词】** 宫颈肿瘤; 复发; 纤维蛋白原降解物; 纤维蛋白原; 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:** 辽宁省自然科学基金 (2019-MS-373); 辽宁省重点研发计划指导计划 (2017225012)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200322-00117

## Predictive value of preoperative <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging combined with coagulation parameters for recurrence in patients with early cervical cancer

Wu Ke, Xu Chen, Sun Hongzan

Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Sun Hongzan, Email: sunhongzan@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the value of preoperative <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT parameters combined with coagulation parameters in predicting the recurrence after surgery in patients with early cervical cancer. **Methods** A total of 120 patients (age range: 25~70 (47.9±8.5) years) with cervical cancer who underwent preoperative <sup>18</sup>F-FDG PET/CT examination and blood coagulation index test in Shengjing Hospital of China Medical University between January 2012 and December 2014 were retrospectively analyzed. Patients were divided into recurrent group and non-recurrent group according to the follow-up re-

sults. Independent-sample *t* test or Mann-Whitney *U* test was used to compare the differences of related parameters between the recurrent and non-recurrent patients. Then the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed, and univariate and multivariate Cox analyses were used to evaluate the predictive value of parameters. **Results** The follow-up time was 2–60 months. There were 36 recurrent cases, accounting for 30.0% (36/120) of all patients. The mean standardized uptake value ( $SUV_{mean}$ ), peak of standardized uptake value ( $SUV_{peak}$ ) and total lesion glycolysis (TLG) were significantly different between recurrent ( $n=27$ ) and non-recurrent ( $n=62$ ) subgroups of moderately differentiated patients ( $8.90\pm 3.00$  vs  $7.50\pm 2.90$ ,  $12.00\pm 3.70$  vs  $10.20\pm 4.50$ ,  $144.48(43.79, 366.46)$  vs  $60.23(28.46, 113.15)$  g; *t* values: 1.968, 2.063,  $U=547.000$ , all  $P<0.05$ ); the maximum standardized uptake value ( $SUV_{max}$ ),  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{peak}$ , TLG were significantly different between recurrent ( $n=7$ ) and non-recurrent ( $n=12$ ) subgroups of poorly differentiated patients ( $16.10\pm 4.70$  vs  $7.60\pm 2.33$ ,  $8.70\pm 2.10$  vs  $4.40\pm 1.50$ ,  $13.30\pm 4.40$  vs  $5.60\pm 1.80$ ,  $140.37(131.44, 143.94)$  vs  $31.64(15.84, 92.14)$  g; *t* values: 5.363, 4.829, 5.429,  $U=3.000$ , all  $P<0.05$ ); D-dimer and fibrinogen (FIB) of recurrent and non-recurrent patients were also different ( $175.00(100.00, 256.00)$  vs  $86.00(51.25, 115.25)$  mg/L,  $(3.10\pm 0.50)$  vs  $(2.80\pm 0.50)$  mg/L;  $U=619.500$ ,  $t=2.962$ , both  $P<0.05$ ). The ROC curve indicated that  $SUV_{max}$  (area under curve (AUC)=0.651),  $SUV_{mean}$  (AUC=0.650),  $SUV_{peak}$  (AUC=0.675), TLG (AUC=0.703), D-dimer (AUC=0.795) and FIB (AUC=0.672) could predict the recurrence of the disease (all  $P<0.01$ ). Univariate Cox analysis revealed that the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging (hazard ratio (HR)=2.363, 95% CI: 1.217–4.590),  $SUV_{max}$  (HR=4.855, 95% CI: 1.488–15.841),  $SUV_{mean}$  (HR=4.451, 95% CI: 1.573–12.597),  $SUV_{peak}$  (HR=7.190, 95% CI: 2.203–23.469), TLG (HR=4.396, 95% CI: 2.238–8.633), D-dimer (HR=4.761, 95% CI: 2.470–9.253) and FIB (HR=3.196, 95% CI: 1.596–6.400) were predictive factors of recurrence (all  $P<0.05$ ). Multivariate Cox analysis showed that D-dimer (HR=2.974, 95% CI: 1.476–5.990) and  $SUV_{peak}$  (HR=3.826, 95% CI: 1.063–13.778) were the main predictors (both  $P<0.05$ ). ROC curve of  $SUV_{peak}$  combined with D-dimer showed the AUC of 0.841 ( $P<0.01$ ). **Conclusions**  $SUV_{peak}$  and D-dimer are main indexes to evaluate the recurrence after surgery in patients with cervical cancer.  $SUV_{peak}$  combined with D-dimer have good predictive value for the recurrence of cervical cancer.

**【Key words】** Uterine cervical neoplasms; Recurrence; Fibrin fibrinogen degradation products; Fibrinogen; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose; Forecasting

**Fund program:** Natural Science Foundation of Liaoning Province (2019-MS-373); Liaoning Provincial Key Research and Development Guidance Program (2017225012)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200322-00117

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤,也是妇女癌症死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。宫颈癌的治疗方式选择主要基于宫颈癌国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期。根据最新的 2018 年 FIGO 分期指南,对患有早期宫颈癌的患者(FIGO 分期 I B 和 II A),特别是年轻患者,推荐将手术作为主要治疗方法<sup>[2]</sup>。但是,手术治疗的早期宫颈癌患者中仍有大量复发病例。复发性宫颈癌的预后极差<sup>[3]</sup>。因此,早期识别易于术后复发的宫颈癌患者,并在术前及术后给予放化疗等辅助治疗,同时进行更密切的随访,对于降低经手术治疗的宫颈癌患者复发率、死亡率有重大意义。

一些研究表明,<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 的相关代谢参数在预测宫颈癌患者的预后方面具有重要指导作用,但对于在众代谢参数中哪个与预后最相关尚无定论<sup>[4-7]</sup>。恶性肿瘤存在进展及发生转移倾向时,往往机体会呈高凝状态,肿瘤产生的促凝物质能够直接或间接激活凝血级联反应,并正反馈至肿瘤细胞造成进一步促凝物质的释放。近年来的研究指出,包括 D-二聚体在

内的凝血参数与宫颈癌的术后复发存在一定相关性<sup>[8-10]</sup>。因此,本研究对适宜手术的宫颈癌患者的术前<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像参数以及年龄、分期、分化程度和术前凝血指标等临床特征进行分析,旨在评估<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查联合术前凝血检查在预测早期宫颈癌术后复发中的价值。

## 资料与方法

1.一般资料。回顾性收集 2012 年 1 月至 2014 年 12 月于本院行术前<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像的宫颈癌患者。纳入标准为:(1)术后病理证实为宫颈鳞状细胞癌(简称鳞癌);FIGO 分期为 I B 期、II A 期;(2)术前 5 d 内监测了凝血相关指标;(3)无其他恶性肿瘤病史;(4)在手术前及手术后未接受其他治疗;(5)按照建议进行了随诊复查。最终,共有 120 例患者被纳入,患者年龄 25~70(47.9±8.5)岁。

所有患者在行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像后 5~13 d 进行根治性子官切除术+盆腔淋巴结清扫术。切除范围包括子宫、部分阴道、子宫及阴道旁组织、盆腔淋巴结等。本研究遵循的程序符合《赫尔辛基宣

言》的要求。

2. 显像仪器与方法。患者在行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查之前均空腹 6 h 以上, 血糖水平控制在 11.1 mmol/L 以下, 安静状态下接受静脉注射<sup>18</sup>F-FDG (由美国 GE MiniTracer 回旋加速器生产并通过自动合成模块合成, 放化纯>95%), 剂量按体质量 3.70~5.55 MBq/kg。注射后 45~60 min 后进行扫描, 采用美国 GE Discovery Elite PET/CT 仪, 扫描范围自颅顶至大腿中部, 首先进行低剂量衰减校正 CT 扫描 (电压 120~140 kV, 电流 80 mA), 重建层厚 3.75 mm; 然后, 以 3 min/床位的速度采用三维模式进行 PET 扫描。用有序子集最大期望值迭代法重建图像。

3. 图像分析。将所有<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像传至美国 GE AW4.6 工作站, 由 2 位具有 5 年以上核医学诊断经验的医师分别使用 PET 容积计算机辅助诊断 (volume computer-assisted reading, VCAR) 软件进行图像后处理, 应用迭代自适应算法进行肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 的自动分割和测量<sup>[11]</sup>。利用图像处理软件自动勾画整个肿瘤区域作为感兴趣区 (region of interest, ROI), 并测量各项<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 参数, 包括 MTV、最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV<sub>max</sub>)、平均标准摄取值 (mean standardized uptake value, SUV<sub>mean</sub>)、标准摄取峰值 (peak of standardized uptake value, SUV<sub>peak</sub>)、病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG)。TLG 被定义为 MTV 乘以 ROI 内的 SUV<sub>mean</sub>。

4. 随访。以手术结束为起始时间, 前 2 年患者约每 3 个月接受 1 次随访检查, 接下来 3 年每 6 个月或 1 年接受 1 次检查。每次复查时进行盆腔 MRI 或全腹 CT 及胸部 CT 检查。临床诊断结果分为复发和无复发, 通过活组织检查及再次行影像学检查 (PET/CT) 确诊疾病复发。疾病复发分为: (1) 盆腔

局部区域复发; (2) 远处转移, 如腹主动脉旁淋巴结、肺、肝脏、腹膜、网膜等; (3) 两者同时发生。随访截止时间为疾病复发或随访 5 年未复发。起始时间与随访截止时间的间隔记为无病生存期 (disease-free survival, DFS)。

5. 统计学处理。使用 MedCalc 19.0.4 和 IBM SPSS 23.0 统计软件进行分析。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, 使用两样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验比较复发与未复发组间 PET 相关参数及凝血参数差异; 使用 Fisher 确切概率法比较不同病理分化程度组间复发患者的构成比; 通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析各参数和疾病复发之间的关系, 确定用于预测疾病进展的最佳阈值; 使用 log-rank 检验分析 PET 参数与 DFS 之间的关系;  $P < 0.05$  表示结果具有统计学意义。用单因素 Cox 比例风险回归模型分析疾病进展的预测因子 ( $P < 0.1$ ), 再针对筛选出的因子进行多变量 Cox 比例风险回归模型分析。

## 结 果

1. 患者随访结果及组间资料比较。随访时间 2~60 (47.7±20.0) 个月, 复发病例 36 例, 占有所有患者的 30.0% (36/120), 其中 29 例经病理确诊。36 例中 17 例为盆腔局部复发, 8 例为远处转移, 11 例同时出现盆腔局部复发及远处转移。典型病例显像图见图 1, 2。

120 例患者中 FIGO I B 期 73 例, II A 期 47 例。I B 期患者高分化、中分化、低分化亚组的复发患者分别占 1/8、15.7% (8/51)、6/14, 差异无统计学意义 ( $P = 0.091$ ); II A 期的高分化、中分化、低分化亚组的复发患者分别占 1/4、50.0% (19/38)、1/5, 差异也无统计学意义 ( $P = 0.406$ )。中分化患者复发和未复

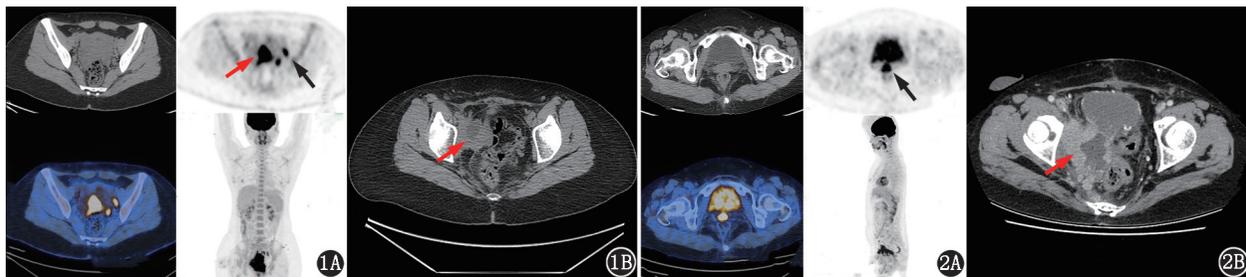


图 1 宫颈鳞状细胞癌患者 (29 岁) <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖 (FDG) PET/CT 显像图。1A. 术前 PET/CT 图像上见宫颈软组织密度肿块影, FDG 高摄取 (红箭头示宫颈癌, 黑箭头示盆腔转移淋巴结); 1B. 21 个月后随访复查 CT 示盆腔复发肿瘤 (箭头示) 图 2 宫颈鳞状细胞癌患者 (56 岁) <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像图。2A. 术前 PET/CT 图像上见高代谢病灶 (箭头示宫颈癌病灶); 2B. 12 个月后随访复查 CT 示盆腔复发肿瘤 (箭头示)

发亚组间  $SUV_{mean}$ 、 $SUV_{peak}$ 、TLG 差异有统计学意义 ( $t$  值: 1.968、2.063,  $U=547.000$ , 均  $P<0.05$ ), 低分化患者复发和未复发亚组间上述指标及  $SUV_{max}$  差异有统计学意义 ( $t$  值: 5.363、4.829、5.429,  $U=3.000$ , 均  $P<0.05$ ), 总体复发与未复发患者间 D-二聚体及纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 差异有统计学意义 ( $U=619.500$ ,  $t=2.962$ , 均  $P<0.05$ ; 表 1, 2)。

2. 疾病复发影响因素。在预测疾病复发的 ROC 曲线中,  $SUV_{max}$  的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.651 (95% CI: 0.551~0.751,  $P<0.01$ ), 最佳阈值为 8.99;  $SUV_{mean}$  的 AUC 为 0.650 (95% CI: 0.550~0.750,  $P<0.01$ ), 最佳阈值为 5.88;  $SUV_{peak}$  的 AUC 为 0.675 (95% CI: 0.578~0.772,  $P<0.01$ ), 最佳阈值为 7.70; TLG 的 AUC 为 0.703 (95% CI: 0.600~0.807,  $P<0.01$ ), 最佳阈值为 129.38 (图 3A)。D-二聚体的 AUC 为 0.795 (95% CI: 0.708~0.882,  $P<0.01$ ), 最佳阈值为 128.00; FIB 的 AUC 为 0.672 (95% CI: 0.568~0.775,  $P<0.01$ ), 最佳阈值为 2.95 (图 3B)。将参数值大于其最佳阈值的患者设为阳性组, 其他患者设为阴性组, 阴性组的患者显示出比阳性组患者更好的无进展生存率 {  $SUV_{max}$  [ 阴性 90.6% (29/32), 阳性 62.5% (55/88) ],  $SUV_{mean}$  [ 阴性 89.5% (34/38), 阳性 61.0% (50/82) ],  $SUV_{peak}$  [ 阴性 92.7% (38/41), 阳性 58.2% (46/79) ], TLG [ 阴性 82.7% (67/81), 阳性 43.6% (17/39) ], D-二

聚体 [ 阴性 81.1% (73/90), 阳性 36.7% (11/30) ], FIB [ 阴性 81.8% (54/66), 阳性 55.6% (30/54) ]; log-rank 检验值: 8.513~26.500, 均  $P<0.01$  }。

Cox 单因素分析显示 FIGO 分期、 $SUV_{max}$ 、 $SUV_{mean}$ 、 $SUV_{peak}$ 、TLG、D-二聚体及 FIB 阳性是预测早期宫颈癌术后复发的危险因素 (表 3)。对  $P<0.1$  的危险因素进行 Cox 多因素分析, 结果示 D-二聚体 [ 风险比 (hazard ratio, HR) = 2.974, 95% CI: 1.476~5.990,  $P=0.002$  ] 及  $SUV_{peak}$  (HR = 3.826, 95% CI: 1.063~13.778,  $P=0.040$ ) 是最重要的预测因素。

将  $SUV_{peak}$  与 D-二聚体联合进行对宫颈癌术后复发预测的 ROC 曲线分析, 结果 (图 4) 示 AUC 为 0.841 (95% CI: 0.771~0.891,  $P<0.01$ )。

### 讨 论

$^{18}F$ -FDG PET/CT 显像参数可以在某些恶性肿瘤治疗前预测复发, 并且已有研究表明  $^{18}F$ -FDG PET/CT 显像参数在宫颈癌预后预测中具有重要意义 [12-15]。本研究 ROC 曲线及 Cox 单因素分析结果示显像参数中的  $SUV_{max}$ 、 $SUV_{mean}$ 、 $SUV_{peak}$ 、TLG 可以预测疾病的复发, Cox 多因素分析显示  $SUV_{peak}$  [ HR = 3.826 (95% CI: 1.063~13.778) ] 是主要预测因素之一, 进一步表明  $^{18}F$ -FDG PET/CT 显像参数可以在宫颈鳞癌治疗前预测复发。

Chung 等 [16] 发现 MTV 亦为宫颈癌复发及转移

表 1 不同病理分化程度的宫颈癌术后患者的术前 PET 参数在复发与未复发情况下的比较 [  $\bar{x}\pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$  ]

分化程度	例数	$SUV_{max}$			$SUV_{mean}$			$SUV_{peak}$		
		复发	未复发	$t/U$ 值	复发	未复发	$t/U$ 值	复发	未复发	$t/U$ 值
高	12	6.13, 14.35	11.45 (7.81, 14.75)	8.000 <sup>a</sup>	3.58, 8.18	6.56 (4.53, 9.08)	6.000 <sup>a</sup>	4.92, 11.65	9.21 (6.10, 12.29)	8.000 <sup>a</sup>
中	89	14.80±4.90	12.90±5.20	1.659	8.90±3.00	7.50±2.90	1.968 <sup>b</sup>	12.00±3.70	10.20±4.50	2.063 <sup>b</sup>
低	19	16.10±4.70	7.60±2.33	5.363 <sup>b</sup>	8.70±2.10	4.40±1.50	4.829 <sup>b</sup>	13.30±4.40	5.60±1.80	5.429 <sup>b</sup>

分化程度	例数	MTV (ml)			TLG (g)		
		复发	未复发	$t/U$ 值	复发	未复发	$t/U$ 值
高	12	10.26, 18.82	12.93 (7.16, 16.78)	6.000 <sup>a</sup>	36.73, 153.99	79.35 (35.01, 154.86)	9.000 <sup>a</sup>
中	89	11.47 (7.04, 44.46)	9.58 (6.38, 14.10)	631.500 <sup>a</sup>	144.48 (43.79, 366.46)	60.23 (28.46, 113.15)	547.000 <sup>ab</sup>
低	19	14.21 (13.43, 21.60)	6.85 (3.46, 18.82)	20.000 <sup>a</sup>	140.37 (131.44, 143.94)	31.64 (15.84, 92.14)	3.000 <sup>ab</sup>

注:  $SUV_{max}$  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; 高分化组复发者 2 例, 中分化组复发者 27 例, 低分化复发者 7 例; 由于高分化组复发者仅有 2 例, 该组列出的是各指标具体值; <sup>a</sup> 为  $U$  值, <sup>b</sup>  $P<0.05$

表 2 复发与未复发宫颈癌患者的术前凝血功能参数比较 [  $\bar{x}\pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$  ]

组别	例数	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	D-二聚体 (mg/L)	FIB (mg/L)
复发	36	11.80±0.70	31.90±3.80	15.00±0.70	175.00 (100.00, 256.00)	3.10±0.50
未复发	84	11.70±0.80	31.50±2.80	15.30±0.60	86.00 (51.25, 115.25)	2.80±0.50
$t/U$ 值		0.662	0.559	1.514	619.500 <sup>a</sup>	2.962
$P$ 值		0.510	0.579	0.136	0.001	0.004

注: APTT 为部分活化部分凝血酶原时间, FIB 为纤维蛋白原, PT 为凝血酶原时间, TT 为凝血酶时间; <sup>a</sup> 为  $U$  值

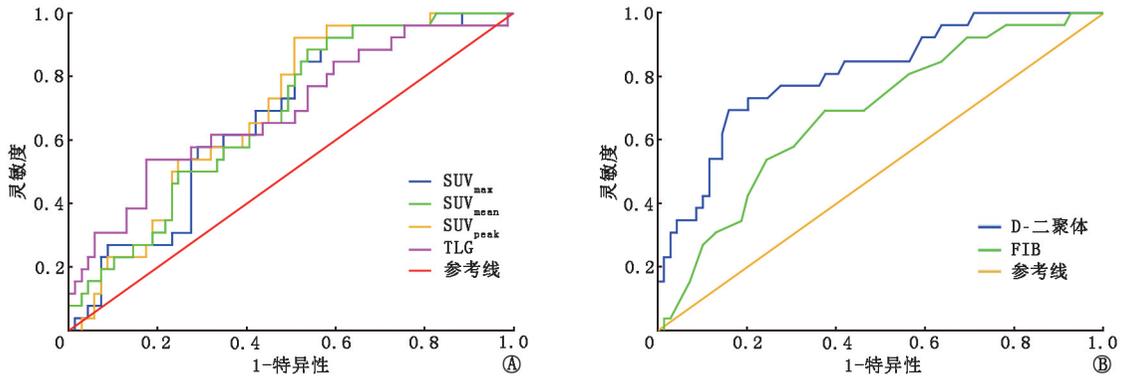


图3 多个参数预测 120 例宫颈癌患者复发的受试者工作特征(ROC)曲线。A. <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG)PET 参数对应的 ROC 曲线;B. 术前 D-二聚体和纤维蛋白原(FIB)对应的 ROC 曲线。SUV<sub>max</sub> 为最大标准摄取值,SUV<sub>mean</sub> 为平均标准摄取值,SUV<sub>peak</sub> 为标准摄取峰值,TLG 为病灶糖酵解总量

表3 Cox 单因素分析示有统计学意义的预测早期宫颈癌术后复发的变量

变量	赋值	HR	95% CI	P 值
FIGO 分期	I B 期=0, II A 期=1	2.363	1.217~4.590	0.011
SUV <sub>max</sub>	SUV <sub>max</sub> ≤ 8.99=0, SUV <sub>max</sub> > 8.99=1	4.855	1.488~15.841	0.009
SUV <sub>mean</sub>	SUV <sub>mean</sub> ≤ 5.88=0, SUV <sub>mean</sub> > 5.88=1	4.451	1.573~12.597	0.005
SUV <sub>peak</sub>	SUV <sub>peak</sub> ≤ 7.70=0, SUV <sub>peak</sub> > 7.70=1	7.190	2.203~23.469	0.001
TLG(g)	TLG ≤ 129.38=0, TLG > 129.38=1	4.396	2.238~8.633	0.001
D-二聚体(mg/L)	D-二聚体 ≤ 128=0, D-二聚体 > 128=1	4.761	2.470~9.253	0.001
FIB(mg/L)	FIB ≤ 2.95=0, FIB > 2.95=1	3.196	1.596~6.400	0.001

注:FIB 为纤维蛋白原,FIGO 为国际妇产科联盟,HR 为风险比,SUV<sub>max</sub> 为最大标准摄取值,SUV<sub>mean</sub> 为平均标准摄取值,SUV<sub>peak</sub> 为标准摄取峰值,TLG 为病灶糖酵解总量

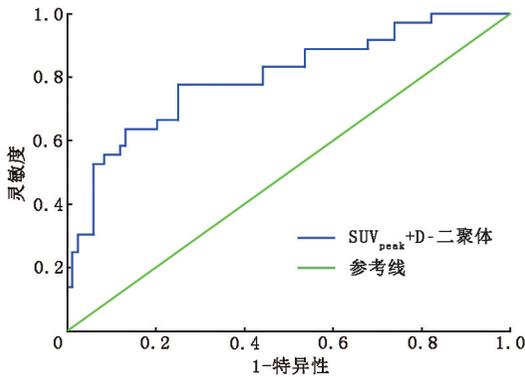


图4 SUV<sub>peak</sub> 联合 D-二聚体预测 120 例宫颈癌患者术后复发的 ROC 曲线

的重要预测因子,但本研究并未发现 MTV 是有统计学意义的预测因子,这可能是由于本研究选取的样本为肿瘤最大径 < 4 cm 的 I B 期、II A 期患者,而 Chung 等<sup>[16]</sup>的研究并没有限制宫颈癌的分期以及病灶体积。SUV<sub>peak</sub> 是有前景的预测指标,与 SUV<sub>max</sub> 相比,该指数具有明显的优势,不仅易于描述,而且对采集和重建参数的依赖性较小。有研究表明在所有代谢参数中,SUV<sub>peak</sub> 的准确性最高<sup>[17]</sup>。本研究中 SUV<sub>peak</sub> 的 ROC AUC 为 0.675(95% CI:0.578~0.772, P < 0.01),SUV<sub>max</sub> 的 ROC AUC 为 0.651(95% CI:0.551~

0.751, P < 0.01)。

前期有研究表明凝血功能参数可以反映宫颈癌预后<sup>[8]</sup>,但对手术病例的研究探讨较少。本研究发现 D-二聚体和 FIB 是比较灵敏的预测指标。D-二聚体是一种广泛使用的指示凝血和纤溶激活的生物标志物<sup>[18-19]</sup>,而凝血功能紊乱是癌症患者常见的并发症之一<sup>[20]</sup>。FIB 是一种由肝细胞合成的二聚体糖蛋白,可被活化的凝血酶转化为纤维蛋白。其在凝块形成和伤口愈合中起关键作用,并与血小板结合以支持血小板聚集。因此,癌症患者血浆 FIB 水平升高反映了患者的高凝和血栓前状态。范刚等<sup>[21]</sup>在最近的研究中发现 D-二聚体高水平组的 5 年无复发生存率低于正常组,本研究 ROC 曲线及 Cox 单因素分析结果均显示 D-二聚体及 FIB 对于早期手术宫颈癌的预后有意义。Polterauer 等<sup>[22]</sup>的研究发现血浆 FIB 水平越高,患者预后越差,血浆 FIB 水平可作为宫颈癌各期患者的独立预后参数,这与本研究结果一致。

SUV<sub>peak</sub> 和 D-二聚体分别是影像和实验室指标中能早期发生改变且非常灵敏的指标。本研究 Cox 多因素分析示 SUV<sub>peak</sub> 和 D-二聚体阳性是最重要的预后指标,其组合可能提供更准确的评估;ROC 曲

线示  $SUV_{peak}$  和 D-二聚体联合预测复发的 AUC 为 0.841, 而  $SUV_{peak}$  单独预测术后复发的 AUC 为 0.675, D-二聚体预测术后复发的 AUC 为 0.795。

综上所述, 本研究表明 D-二聚体水平及  $SUV_{peak}$  是预测早期宫颈癌术后复发的最重要的因素, 根据  $SUV_{peak}$  和 D-二聚体水平可以为临床对早期宫颈癌患者制定个性化的治疗及随访方案提供帮助。另外, 本研究存在一些局限性: 本研究属回顾性研究, 样本数量不够大, 对于血浆 D-二聚体水平除疾病情况外是否受其他等外界因素所影响尚未明确, 需要更多的临床病例数来证明研究结果; 本次纳入研究的患者均是鳞癌, 未能将其他类型的宫颈癌列入研究对象, 未来将对多种类型的宫颈癌进行多方面深入研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 蔡红兵, 陈惠祯. 子宫颈癌 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010; 321-336.  
Cai HB, Chen HZ. Cervical cancer [M]. Beijing: Science and Technology Literature Publishing House, 2010; 321-336.
- [2] 周晖, 王东雁, 罗铭, 等. 《FIGO 2018 妇癌报告》——子宫颈癌指南解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(1): 95-103. DOI: 10.19538/j.fk.2019010123.  
Zhou H, Wang DY, Luo M, et al. FIGO Cancer Report 2018—Interpretation of cervical cancer guidelines [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2019, 35(1): 95-103. DOI: 10.19538/j.fk.2019010123.
- [3] 耿榕, 李佩玲. 复发宫颈癌的诊断与治疗进展 [J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(2): 154-156. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2013.02.022.  
Geng R, Li PL. Progress in diagnosis and treatment of recurrent cervical cancer [J]. Prog Obstet Gynecol, 2013, 22(2): 154-156. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2013.02.022.
- [4] Chung HH, Kang SY, Ha S, et al. Prognostic value of preoperative intratumoral FDG uptake heterogeneity in early stage uterine cervical cancer [J]. J Gynecol Oncol, 2016, 27(2): e15. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e15.
- [5] 陈峰, 林天增, 郁春景, 等.  $^{18}F$ -FDG PET/CT 显像在治疗后宫颈癌评估中的价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(3): 164-167. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.03.002.  
Chen F, Lin TZ, Yu CJ, et al. Value of  $^{18}F$ -FDG PET/CT in the post-treatment evaluation of cervical cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 35(3): 164-167. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.03.002.
- [6] 陈丹丹, 吴湖炳, 王全师, 等.  $^{18}F$ -FDG PET/CT 在复发宫颈癌疗效评价及预后预测中的价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(3): 168-172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.03.003.  
Chen DD, Wu HB, Wang QS, et al. Value of  $^{18}F$ -FDG PET/CT in the evaluation of treatment response and prognosis for patients with recurrent uterine cervical cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 35(3): 168-172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.03.003.
- [7] Miccò M, Vargas HA, Burger IA, et al. Combined pre-treatment

- MRI and  $^{18}F$ -FDG PET/CT parameters as prognostic biomarkers in patients with cervical cancer [J]. Eur J Radiol, 2014, 83(7): 1169-1176. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.03.024.
- [8] Luo YL, Chi PD, Zheng X, et al. Preoperative D-dimers as an independent prognostic marker in cervical carcinoma [J]. Tumour Biol, 2015, 36(11): 8903-8911. DOI: 10.1007/s13277-015-3650-5.
- [9] Satoh T, Matsumoto K, Tanaka YO, et al. Incidence of venous thromboembolism before treatment in cervical cancer and the impact of management on venous thromboembolism after commencement of treatment [J]. Thromb Res, 2013, 131(4): e127-132. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.01.027.
- [10] Sun YH, Cui L, Chen J, et al. Analysis of relationships between prethrombotic states and cervical cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(14): 6163-6166. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.14.6163.
- [11] Xu W, Yu S, Ma Y, et al. Effect of different segmentation algorithms on metabolic tumor volume measured on  $^{18}F$ -FDG PET/CT of cervical primary squamous cell carcinoma [J]. Nucl Med Commun, 2017, 38(3): 259-265. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000641.
- [12] Cegla P, Burchardt E, Roszak A, et al. Influence of biological parameters assessed in [ $^{18}F$ ]FDG PET/CT on overall survival in cervical cancer patients [J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(11): 860-863. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002733.
- [13] Han S, Kim H, Kim YJ, et al. Prognostic value of volume-based metabolic parameters of  $^{18}F$ -FDG PET/CT in uterine cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. AJR Am J Roentgenol, 2018, 211(5): 1112-1121. DOI: 10.2214/AJR.18.19734.
- [14] Lima GM, Matti A, Vara G, et al. Prognostic value of posttreatment  $^{18}F$ -FDG PET/CT and predictors of metabolic response to therapy in patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemoradiation therapy: an analysis of intensity- and volume-based PET parameters [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(12): 2139-2146. DOI: 10.1007/s00259-018-4077-1.
- [15] Zhang L, Sun H, Du S, et al. Evaluation of  $^{18}F$ -FDG PET/CT parameters for reflection of aggressiveness and prediction of prognosis in early-stage cervical cancer [J]. Nucl Med Commun, 2018, 39(11): 1045-1052. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000909.
- [16] Chung HH, Kim JW, Han KH, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by FDG-PET/CT in patients with cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2011, 120(2): 270-274. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.11.002.
- [17] Schernberg A, Reuze S, Orhac F, et al. A score combining baseline neutrophilia and primary tumor  $SUV_{peak}$  measured from FDG PET is associated with outcome in locally advanced cervical cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(2): 187-195. DOI: 10.1007/s00259-017-3824-z.
- [18] Horowitz NA, Blevins EA, Miller WM, et al. Thrombomodulin is a determinant of metastasis through a mechanism linked to the thrombin binding domain but not the lectin-like domain [J]. Blood, 2011, 118(10): 2889-2895. DOI: 10.1182/blood-2011-03-341222.
- [19] Jiang X, Mei X, Wu H, et al. D-dimer level is related to the prognosis of patients with small cell lung cancer [J]. Ann Transl Med, 2017, 5(20): 394. DOI: 10.21037/atm.2017.07.35.
- [20] Huang W, Kim HR. Dynamic regulation of platelet-derived growth factor D (PDGF-D) activity and extracellular spatial distribution by matriptase-mediated proteolysis [J]. J Biol Chem, 2015, 290

(14): 9162-9170. DOI:10.1074/jbc.M114.610865.

Med, 2020, 46(1): 7-9. DOI:10.11851/j.issn.1673-1557.2020.01.003.

[21] 范刚,张丁兮,邹燕,等.术前血浆 D-二聚体水平与早期宫颈癌患者临床病理特征及其预后的相关性[J].现代临床医学, 2020, 46(1): 7-9. DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2020.01.003.

[22] Polterauer S, Seebacher V, Hefler-Frischmuth K, et al. Fibrinogen plasma levels are an independent prognostic parameter in patients with cervical cancer[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(6): 647.e1-7. DOI:10.1016/j.ajog.2009.01.008.

Fan G, Zhang DX, Zou Y, et al. Correlations between preoperative plasma D-dimer level and clinicopathological characteristics and prognosis of patients with early cervical cancer[J]. J Mod Clin

(收稿日期:2020-03-22)

### 《中华核医学与分子影像杂志》第十届编辑委员会成员名单

顾问:田嘉禾 匡安仁 张永学 王 铁 李 方 何志礼(中国香港)

阎紫宸(中国台湾) Andrew Mark Scott(澳大利亚)

名誉总编辑:黄 钢

总 编 辑:李亚明

(以下按姓名笔画为序)

副总编辑:丁 虹 王 辉 石洪成 田 捷 包建东 安 锐 李 林 李思进 李晓峰(美国)

何作祥 汪 静 徐白莹

编辑委员:丁 虹 于丽娟 马庆杰 马 超 王 凡 王云华 王全师 王 茜 王俊杰

王振光 王 峰 王雪梅 王跃涛 王 维 王 辉 韦智晓 方 纬 左长京

左传涛 石怡珍 石洪成 田 捷 田 蓉 付占立 包建东 冯彦林 兰晓莉

吕中伟 朱小华 朱 宝 朱 虹 朱朝晖 刘兴党 刘建军 刘海峰 刘 爽(美国)

安建平 安 锐 杜 进 李小东 李凤岐 李亚明 李 林 李思进 李剑明

李前伟 李晓峰(美国) 李 娟 李 彪 杨小丰 杨卫东 杨 志 杨 辰

杨国仁 杨 敏 杨敏福 吴 华 吴湖炳 何作祥 辛 军 汪 静 宋少莉

张 宏 张国旭 张晓丽 张祥松 张锦明 张遵城 陈小元(美国) 陈文新

陈 跃 武志芳 林岩松 林承赫 郁春景 罗亚平 罗全勇 金 刚 郑海荣

赵长久 赵 军 赵晋华 赵新明 洪光威(中国台湾) 姚稚明 秦永德

袁耿彪 耿建华 倪以成(比利时) 倪建明 徐白莹 徐 浩 徐慧琴 高永举

黄 蕤 章 斌 梁英魁 彭方予(美国) 韩星敏 谢文晖 楼 岑 管一晖

谭丽玲 缪蔚冰 樊 卫 霍 力 Hiroshi Toyama(日本)

通讯编委:丁重阳 王任飞 王艳丽 王雪鹃 王淑侠 王瑞民 尹雅芙 史继云 边艳珠

朱高红 刘 刚 刘举珍 刘海燕 刘 斌 关 锋 阮 翹 孙 龙 孙洪赞

苏新辉 李天女 李现军 李素平 李雪娜 李蓓蕾 杨吉刚 杨吉琴 杨爱民

肖国有 时高峰 何玉林 余 飞 汪世存 张卫方 张 建 张春银 张联合

陆克义 陈素芸 陈虞梅 陈 璟 林志春 欧晓红 郑玉民 孟召伟 赵春雷

赵艳萍 赵德善 段 东 段 阳 徐文贵 徐俊玲 高再荣 唐 军 黄青清

黄盛才 梁战华 程木华 程敬亮 程登峰 颜建华

常务编委:马庆杰 王 凡 王全师 王 茜 王雪梅 王跃涛 方 纬 左长京 石怡珍

兰晓莉 吕中伟 刘建军 李 彪 杨 志 吴 华 张 宏 张锦明 林岩松

罗全勇 郑海荣 赵长久 赵 军 赵晋华 姚稚明 徐 浩 徐慧琴 韩星敏

管一晖 霍 力

审稿专家:马云川 王荣福 王 蓓 卢光明 刘增礼 关晏星 李坤成 吴翼伟 陈 萍

周绿漪 郜发宝 侯桂华 袁卫红 蒋宁一 谭 建