

基线¹⁸F-FDG PET/CT 肿瘤内代谢异质性参数在原发性皮肤恶性黑色素瘤中的预后价值

谭千倩¹ 赵莲君² 何健¹ 来瑞鹤¹

¹南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科,南京 210008;²南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心,南京 210008

通信作者:来瑞鹤, Email: lairh@njglyy.com

【摘要】 目的 评估基线¹⁸F-FDG PET/CT 肿瘤内代谢异质性参数在原发性皮肤恶性黑色素瘤 (CMM) 预后中的临床价值。方法 回顾性分析 2015 年 10 月至 2023 年 7 月于南京大学医学院附属鼓楼医院 35 例确诊为原发性 CMM 并行基线¹⁸F-FDG PET/CT 检查的患者[男 24 例、女 11 例,年龄 (66.6±13.1) 岁]的临床资料、¹⁸F-FDG PET/CT 传统代谢参数[SUV_{max}、肿瘤代谢体积 (MTV)、病灶糖酵解总量 (TLG)] 及 PET 肿瘤内代谢异质性参数[累积 SUV 体积直方图 AUC (AUC-CSH)、线性回归斜率、SUV_{max}/SUV_{mean}], 以 30%、40%、50%、60%、70%、80% SUV_{max} 或 40%、60%、80% SUV_{max} 为阈值勾画的 MTV 行一般线性回归,其斜率分别为异质性参数-1 (HI-1)、异质性参数-2 (HI-2); 采用 SUV 阈值分别为 2.5、40%、50%、60%、70% SUV_{max}, 计算出 AUC-CSH、SUV_{max}/SUV_{mean}。采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险模型分析原发灶 PET 代谢参数对疾病总生存 (OS) 和无进展生存 (PFS) 的预后价值。结果 35 例患者的中位随访时间为 20.0 个月, 25 例 (71%) 患者病情进展, 16 例 (46%) 患者死亡。多因素分析显示, HI-1、HI-2、MTV、SUV_{max}/SUV_{mean2.5} 及 SUV_{max} 是 PFS 的独立预后危险因素 [风险比 (HR) (95% CI): 0.32 (0.13~0.82)、0.32 (0.13~0.82)、3.86 (1.34~11.12)、4.61 (1.33~16.02)、4.06 (1.55~10.61), 均 P<0.05], SUV_{max} 及 SUV_{max}/SUV_{mean2.5} 是 OS 的独立预后危险因素 [HR (95% CI): 8.04 (1.96~32.87)、2.87 (1.09~7.51), P 值: 0.004, 0.032]。结论 HI-1、HI-2、SUV_{max}/SUV_{mean2.5} 对 CMM 有预后价值, 但 AUC-CSH 异质性参数预后价值不大。

【关键词】 黑色素瘤; 皮肤; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18; 预后

基金项目: 南京鼓楼医院 2024 年临床研究专项资金 (2024-LCYJ-PY-13)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240511-00163

Prognostic value of intratumoral metabolic heterogeneity parameters of baseline ¹⁸F-FDG PET/CT in primary cutaneous malignant melanoma

Tan Qianqian¹, Zhao Lianjun², He Jian¹, Lai Ruihe¹

¹Department of Nuclear Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; ²Comprehensive Cancer Centre, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Lai Ruihe, Email: lairh@njggyy.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical prognostic value of intratumoral metabolic heterogeneity parameters of baseline ¹⁸F-FDG PET/CT in primary cutaneous malignant melanoma (CMM). **Methods** From October 2015 to July 2023, the clinical data of 35 patients (24 males, 11 females, age (66.6±13.1) years) diagnosed with primary CMM who underwent baseline ¹⁸F-FDG PET/CT in Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School were retrospectively analyzed. Conventional metabolic parameters (SUV_{max}, metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG)) and PET intratumoral metabolic heterogeneity parameters (area under the cumulative SUV histograms curve (AUC-CSH), linear regression slope, SUV_{max}/SUV_{mean}) were assessed. Using thresholds of 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, and 80% SUV_{max} or thresholds of 40%, 60%, and 80% SUV_{max} to delineate MTV, linear regression was performed, with the slopes being heterogeneity index-1 (HI-1) and heterogeneity index-2 (HI-2), respectively. Using SUV thresholds of 2.5, and 40%, 50%, 60%, and 70% SUV_{max} to calculate AUC-CSH and SUV_{max}/SUV_{mean}. Kaplan-Meier survival curves and Cox proportional hazards models were

used to analyze the prognostic value of primary lesion PET metabolic parameters on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). **Results** The median follow-up time of 35 patients was 20 months, with 25 patients (71%) experiencing disease progression and 16 patients (46%) deceased. Multivariate Cox regression analysis revealed that HI-1, HI-2, MTV, $SUV_{max}/SUV_{mean2.5}$, and SUV_{max} were the independent prognostic factors for PFS (hazard rate (HR) (95% CI): 0.32(0.13–0.82), 0.32(0.13–0.82), 3.86(1.34–11.12), 4.61(1.33–16.02), 4.06(1.55–10.61), all $P < 0.05$), whereas SUV_{max} and $SUV_{max}/SUV_{mean2.5}$ were the independent prognostic factors for OS (HR: 8.04(1.96–32.87), 2.87(1.09–7.51), P values: 0.004, 0.032). **Conclusion** HI-1, HI-2, and $SUV_{max}/SUV_{mean2.5}$ have prognostic value for CMM, while the value of AUC-CSH heterogeneity parameters are not significant.

【Key words】 Melanoma; Skin; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18; Prognosis

Fund program: Nanjing Drum Tower Hospital 2024 Clinical Research Special Fund (2024-LCYJ-PY-13)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240511-00163

皮肤恶性黑色素瘤 (cutaneous malignant melanoma, CMM) 主要来源于皮肤中的黑色素细胞。2020 年全球 CMM 新发病例 32.5 万人次, 死亡病例 5.7 万人次^[1]。早期准确预测以及个体化治疗策略的制定, 对提高患者生活品质、延长寿命至关重要。

本课题组前期报道了¹⁸F-FDG PET/CT 传统代谢参数 SUV_{max} 、肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV)、病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG) 在黑色素瘤预后中的价值^[2-4]。目前 PET/CT 参数预测生存的灵敏度和特异性还不够高, 需进一步深度挖掘其他影像学参数, 以提高 PET/CT 参数在恶性黑色素瘤的预后价值。近几年, 国外研究利用¹⁸F-FDG PET/CT 提出了累积 SUV 体积直方图 AUC (area under the cumulative SUV histograms curve, AUC-CSH)、线性回归斜率、 SUV_{max}/SUV_{mean} 等异质性参数用于反映肿瘤内代谢异质性。故本研究进一步探讨除了传统 PET/CT 代谢参数以外的代谢异质性参数在黑色素瘤预后中的价值, 并初步研究其最佳勾画阈值。

资料与方法

1. 研究对象。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则, 并经南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会批准 (批件编号: 2021-546-01)。回顾性分析 2015 年 10 月至 2023 年 7 月于南京鼓楼医院行¹⁸F-FDG PET/CT 显像的 57 例原发性 CMM 患者。纳入标准: (1) 经病理证实为皮肤来源黑色素瘤患者; (2) ¹⁸F-FDG PET/CT 显像时间与病理确诊时间间隔小于 1 个月; (3) 患者未行手术及其他抗肿瘤治疗。排除标准: (1) 失访患者; (2) 皮肤原发灶 SUV_{max} 小于 2.5; (3) 图像质量不佳。最终纳入 35 例患者, 其中男 24 例、女 11 例, 年龄 35~88 (66.6±13.1) 岁。收集患者临床数据, 包括性别、年龄、血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平、原发灶部位

(躯干、四肢)、TNM 分期、东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, EOCG) 评分、治疗方式, 获得¹⁸F-FDG PET/CT 原发灶传统代谢参数如 SUV_{max} 、MTV、TLG 以及原发灶肿瘤内代谢异质性参数 AUC-CSH、线性回归斜率、 SUV_{max}/SUV_{mean} 。

2. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像。采用荷兰 Philips GEMINI GXL PET/CT 扫描仪进行全身显像,¹⁸F-FDG 由南京江原安迪科正电子研究发展有限公司生产, 放化纯 >95%。所有患者检查前空腹 6 h 以上, 注药前空腹血糖 ≤10.0 mmol/L, 按患者体质量静脉注射¹⁸F-FDG 3.70~5.18 MBq/kg, 1 h 排尿后开始采集图像。CT 采集条件: 管电压 120 kV, 管电流 120 mA, 层厚 5.0 mm; PET 采用三维采集模式, 扫描范围自颅顶至足底平面, PET 采集时间为每个床位 2 min, 应用 CT 数据进行衰减校正, 迭代法重建。

3. PET/CT 图像分析。由 2 位有 PET/CT 诊断经验的主治医师采用盲法勾画图像, 意见不一致时与第 3 位高年资 PET/CT 审核医师讨论协商取得一致。在 LIFE_x 软件上勾画 ROI, 以 40% SUV_{max} 为阈值, 由软件自动得出 MTV 及 TLG。线性回归斜率是根据 2 种不同 SUV_{max} 阈值 (30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 40%、60%、80%) 计算的 MTV 的线性回归斜率, 其斜率定义为异质性参数-1 (heterogeneity index-1, HI-1)、异质性参数-2 (heterogeneity index-2, HI-2)。此外, 通过 4 种不同 SUV_{max} 阈值 (40%、50%、60%、70%) 分割方法计算原发灶 AUC-CSH。最后, 以 5 种不同 SUV 阈值 (2.5, 40%、50%、60%、70% SUV_{max}) 勾画原发灶得到 SUV_{mean} , 进而得到 SUV_{max}/SUV_{mean} 异质性参数。

4. 随访。患者前 3 年至少每 3~4 个月复查 1 次, 之后每 6~12 个月复查 1 次, 复查期间采用 CT 或 MRI 影像学进行随访, 采用实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 确

认疾病是否进展。无进展生存 (progression-free survival, PFS) 定义为从¹⁸F-FDG PET/CT 显像到疾病复发、进展或死亡的时间。总生存 (overall survival, OS) 定义为从¹⁸F-FDG PET/CT 显像到死亡的时间。

5. 分组。以原发灶 PET 传统代谢参数 (SUV_{max} 、MTV、TLG) 及原发灶 PET 肿瘤内代谢异质性参数 (HI-1、HI-2、AUC-CSH_{40%}、AUC-CSH_{50%}、AUC-CSH_{60%}、AUC-CSH_{70%}、 $SUV_{max}/SUV_{mean2.5}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean40%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean50%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean60%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean70%}$) 最佳界值为界, 小于等于最佳临界值为低危组, 大于最佳临界值为高危组。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS Statistics 22.0 软件进行统计分析。对定量资料行正态性检验, 符合正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 定性资料以频数 (百分比) 表示。采用 ROC 曲线分析 PET 传统代谢参数及肿瘤内代谢异质性参数的最佳临界值。采用 log-rank 检验比较不同参数高低危组间 OS 和 PFS 的差异。采用单因素及多因素 Cox 比例风险模型分析临床参数、PET 传统代谢参数及 PET 肿瘤内代谢异质性参数对 OS 和 PFS 的预后价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征。35 例患者中, 仅 1 例患者 LDH 升高, ECOG 评分 0 ~ 1 分 31 例 (89%), 2 分 4 例 (11%); TNM 分期中, II 期患者 11 例 (31%)、III 期 16 例 (46%)、IV 期患者 8 例 (23%); 2 例 (6%) 患者未进行任何治疗, 2 例 (6%) 患者采用手术+靶向治疗, 18 例 (51%) 患者采用手术+免疫治疗, 13 例 (37%) 患者采用手术+联合治疗。中位随访时间 20.0 个月 (范围: 4.4 ~ 100.0 个月), 25 例 (71%) 患者病情进展, 16 例 (46%) 患者死亡。

2. ROC 曲线分析。 SUV_{max} 、MTV、TLG、HI-1、HI-2、AUC-CSH_{40%}、AUC-CSH_{50%}、AUC-CSH_{60%}、AUC-CSH_{70%}、 $SUV_{max}/SUV_{mean2.5}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean40%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean50%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean60%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean70%}$ 预测 PFS 和 OS 的最佳临界值分别为 6.57、5.12 cm³、10.94 g、-10.31、-9.76、0.65、0.48、0.78、0.83、1.69、1.62、1.43、1.36、1.21 和 7.92、4.70 cm³、10.94 g、-11.44、-10.48、0.61、0.70、0.76、0.83、1.33、1.69、1.52、1.34、1.22。

3. 生存曲线分析。治疗方式及 SUV_{max} 、MTV、TLG、HI-1、HI-2、 $SUV_{max}/SUV_{mean2.5}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean60%}$ 低危组与高危组的 PFS 差异有统计学意义 (χ^2 值: 4.84 ~ 21.76, 均 P < 0.05); SUV_{max} 、MTV、

TLG、HI-1、HI-2、AUC-CSH_{70%}、 $SUV_{max}/SUV_{mean2.5}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean40%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean50%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean60%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean70%}$ 低危组与高危组的 OS 差异有统计学意义 (χ^2 值: 4.35 ~ 14.76, 均 P < 0.05)。

4. Cox 比例风险模型分析。单因素分析显示, 治疗方式、 SUV_{max} 、MTV、TLG、HI-1、HI-2、 $SUV_{max}/SUV_{mean2.5}$ 和 $SUV_{max}/SUV_{mean60%}$ 是 PFS 影响因素 (表 1); SUV_{max} 、MTV、TLG、HI-1、HI-2、AUC-CSH_{70%}、 $SUV_{max}/SUV_{mean2.5}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean40%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean50%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean60%}$ 、 $SUV_{max}/SUV_{mean70%}$ 是 OS 影响因素 (表 2)。由于 TLG 与 SUV_{max} 、MTV 均具有多重共线性, 其不再纳入多因素进一步分析。多因素分析示, SUV_{max} [风险比 (hazard rate, HR) = 4.06, 95% CI: 1.55 ~ 10.61, P = 0.004], MTV (HR = 3.86, 95% CI: 1.34 ~ 11.12, P = 0.012)、HI-1 (HR = 0.32, 95% CI: 0.13 ~ 0.82, P = 0.017)、HI-2 (HR = 0.32, 95% CI: 0.13 ~ 0.82, P = 0.017) 和 $SUV_{max}/SUV_{mean2.5}$ (HR = 4.61, 95% CI: 1.33 ~ 16.02, P = 0.016) 是 PFS 的独立预后危险因素; SUV_{max} (HR = 8.04, 95% CI: 1.96 ~ 32.87, P = 0.004) 和 $SUV_{max}/SUV_{mean2.5}$ (HR = 2.87, 95% CI: 1.09 ~ 7.51, P = 0.032) 是 OS 的独立预后危险因素。

讨 论

肿瘤异质性为单个肿瘤中不同肿瘤细胞类型的亚群, 表现出显著的代谢异质性, 由于不同阈值下 SUV、MTV 的变化显示肿瘤代谢的不均质性, 通过¹⁸F-FDG PET/CT 定量代谢参数得到的肿瘤内异质性表达被称为肿瘤内代谢异质性参数。目前, 肿瘤内代谢异质性参数已经被证明可以预测神经母细胞瘤、食管癌、结直肠癌、鼻咽癌、宫颈癌等肿瘤的预后^[5-11], 但在黑色素瘤中的研究很少^[12]。因此, 本研究分析 PET 传统代谢参 (SUV_{max} 、MTV、TLG) 及异质性参数 (AUC-CSH、线性回归斜率、 SUV_{max}/SUV_{mean}) 在原发性 CMM 预后中的价值, 并探索异质性参数的最佳勾画阈值。

本课题组前期研究了 42 例晚期原发性 CMM 患者, 发现转移灶 SUV_{max} 是 PFS 和 OS 的独立预后危险因素^[2]; 此外, 原发灶 MTV 是 CMM 患者 PFS 的最佳预测因子^[4]。本研究显示, 原发灶 SUV_{max} 仍是预测原发性 CMM 患者 PFS 及 OS 的最佳预后因子。尽管同前期研究的纳入标准不一, 但本研究结果进一步验证了前述研究。综上所述, 原发灶 SUV_{max}

表 1 35 例原发性皮肤恶性黑色素瘤患者 PFS 的单因素分析

变量	例数	HR(95% CI)	P 值
性别(男/女)	24/11	0.52(0.21~1.31)	0.163
年龄(≤60/>60 岁)	11/24	0.88(0.39~1.97)	0.752
ECOG 评分(0~1/2 分)	30/5	1.00(0.48~2.08)	0.997
治疗方式	-	-	0.026
无任何治疗	2	-	-
手术+靶向治疗	2	1.52(0.33~7.05)	0.590
手术+免疫治疗	18	0.67(0.15~3.09)	0.606
手术+联合治疗	13	0.25(0.10~0.65)	0.005
SUV _{max} (≤6.57/>6.57)	27/8	5.72(2.21~14.78)	<0.001
MTV(≤5.12/>5.12 cm ³)	19/16	4.67(1.79~12.13)	0.002
TLG(≤10.94/>10.94 g)	18/17	3.37(1.43~7.94)	0.006
HI-1(≤-10.31/>-10.31)	18/17	0.03(0.11~0.64)	0.003
HI-2(≤-9.76/>-9.76)	18/17	0.03(0.11~0.64)	0.003
AUC-CSH _{40%} (≤0.65/>0.65)	30/5	0.38(0.09~1.60)	0.186
AUC-CSH _{50%} (≤0.48/>0.48)	25/10	0.55(0.21~1.47)	0.235
AUC-CSH _{60%} (≤0.78/>0.78)	25/10	0.64(0.03~1.62)	0.341
AUC-CSH _{70%} (≤0.83/>0.83)	21/14	0.41(0.17~1.01)	0.053
SUV _{max} /SUV _{mean2.5} ^a	25/10	7.09(2.76~18.23)	<0.001
SUV _{max} /SUV _{mean40%} ^b	11/24	2.05(0.82~5.15)	0.127
SUV _{max} /SUV _{mean50%} ^c	5/30	4.20(0.57~31.18)	0.161
SUV _{max} /SUV _{mean60%} ^d	21/14	2.45(1.70~5.62)	0.034
SUV _{max} /SUV _{mean70%} ^e	11/24	2.93(0.99~8.63)	0.051

注: ^a 为 ≤1.69 和 >1.69, ^b 为 ≤1.62 和 >1.62, ^c 为 ≤1.43 和 >1.43, ^d 为 ≤1.36 和 >1.36, ^e 为 ≤1.21 和 >1.21; PFS 为无进展生存, ECOG 为东部肿瘤协作组, MTV 为肿瘤代谢体积, TLG 为病灶糖酵解总量, HI 为异质性参数, AUC-CSH 为累积 SUV 体积直方图 AUC, HR 为风险比; - 为无数据;

表 2 35 例原发性皮肤恶性黑色素瘤患者 OS 的单因素分析

变量	例数	HR(95% CI)	P 值
性别(男/女)	24/11	0.26(0.06~1.19)	0.083
年龄(≤60/>60 岁)	11/24	2.10(0.67~6.55)	0.201
ECOG 评分(0~1/2 分)	30/5	1.07(0.38~3.02)	0.894
治疗方式	-	-	0.169
无任何治疗	2	-	-
手术+靶向治疗	2	3.58(0.70~18.29)	0.126
手术+免疫治疗	18	1.55(0.31~7.67)	0.593
手术+联合治疗	13	0.56(0.18~1.78)	0.322
SUV _{max} (≤7.92/>7.92)	28/7	6.71(2.00~20.49)	0.001
MTV(≤4.70/>4.70 cm ³)	17/18	3.78(1.07~13.31)	0.039
TLG(≤10.94/>10.94 g)	18/17	4.50(1.28~15.82)	0.019
HI-1(≤-11.44/>-11.44)	17/18	0.20(0.06~0.72)	0.014
HI-2(≤-10.48/>-10.48)	17/18	0.20(0.06~0.72)	0.014
AUC-CSH _{40%} (≤0.61/>0.61)	19/16	0.34(0.11~1.07)	0.065
AUC-CSH _{50%} (≤0.70/>0.70)	25/10	0.17(0.02~1.33)	0.092
AUC-CSH _{60%} (≤0.76/>0.76)	21/14	0.24(0.05~1.06)	0.060
AUC-CSH _{70%} (≤0.83/>0.83)	21/14	0.19(0.04~0.85)	0.030
SUV _{max} /SUV _{mean2.5} ^a	16/19	4.68(1.49~14.65)	0.008
SUV _{max} /SUV _{mean40%} ^b	18/17	2.98(1.02~8.75)	0.047
SUV _{max} /SUV _{mean50%} ^c	24/11	4.26(1.55~11.67)	0.005
SUV _{max} /SUV _{mean60%} ^d	15/20	5.12(1.16~22.53)	0.031
SUV _{max} /SUV _{mean70%} ^e	13/22	8.97(1.18~68.06)	0.034

注: ^a 为 ≤1.33 和 >1.33, ^b 为 ≤1.69 和 >1.69, ^c 为 ≤1.52 和 >1.52, ^d 为 ≤1.34 和 >1.34, ^e 为 ≤1.22 和 >1.22; OS 为总生存; - 为无数据

和 MTV 在恶性黑色素瘤预后中具有很好的预测价值,值得注意的是,无论是 CMM 的原发灶还是转移灶, SUV_{max} 这一传统 PET 代谢参数在 OS 和 PFS 中都具有一定的价值。

线性回归斜率越小,肿瘤内异质性越大,且原发灶 HI-1 和 HI-2 均能够很好的预测原发性 CMM 患者的疾病复发、进展,2 种勾画方法差别不大。目前,鲜有研究报道线性回归斜率与黑色素瘤的预后相关性。线性回归斜率在预后中的研究主要集中在消化系统疾病, Liu 等^[13] 研究表明,基线¹⁸F-FDG PET/CT 异质性参数线性回归斜率与晚期胃癌患者的 OS 显著相关(HR=2.693, 95% CI: 1.349~5.161, P=0.005); Liu 等^[8] 研究显示, HI 能够预测结肠癌的复发和进展(HR=1.03, 95% CI: 1.01~1.06, P=0.020)。上述研究均采用 SUV 阈值 2.5、3.0、3.5 进行 MTV 勾画,虽然 Liu 等^[13] 研究结果与本研究不完全一致,但这可能与不同病种、不一致的勾画方法有关。本研究恶性黑色素瘤原发灶 SUV_{max} 较小,不能采用 2.5、3.0、3.5 点阈值勾画方法,可能造成结果差异;其次,由于部分患者的随访时间较短,可能影响 OS 的评估。此外,线性回归斜率在预测肺癌、结肠癌等基因突变中的研究同样受到关注^[14-15]。

SUV_{max}/SUV_{mean} 也是 PET 肿瘤内代谢异质性参数的一种,其数值越大,肿瘤内异质性越高。本研究结果与 Gu 等^[11] 的研究结果类似,其研究以 SUV 2.5 为阈值勾画得出的 SUV_{max}/SUV_{mean} (HR=3.23, 95% CI: 1.22~8.54) 能够预测首发鼻咽癌患者的 5 年 OS。2 项研究结果显示,在恶性黑色素瘤和鼻咽癌预测疾病预后中,原发灶 SUV_{max}/SUV_{mean} 的最佳勾画阈值均为 SUV 2.5。此外, SUV_{max}/SUV_{mean} 在疾病的诊断及鉴别诊断中也具有一定的价值^[16]。

AUC-CSH 越低,表明更高的肿瘤内异质性。近 5 年来, AUC-CSH 这一代表肿瘤内异质性的 PET 参数广泛应用于各种基因突变监测及预后等研究^[5-7, 14-15]。本研究结果表明,原发灶 AUC-CSH 在原发性 CMM 患者预后的价值有限,分析可能与原发灶病灶较小, SUV_{max} 亦不高有关,导致 AUC-CSH 较小,且不同患者间 AUC-CSH 差异不大,表明 AUC-CSH 不适用于小病灶、小 SUV_{max} 的病种,后续笔者将继续探索其在恶性黑色素瘤转移灶的预后应用价值。

本研究结果显示,相较于传统 PET 代谢参数 SUV_{max}、MTV、TLG 等指标,原发灶肿瘤内代谢异质性参数 HI 和 SUV_{max}/SUV_{mean} 在原发性 CMM 患者的预后中同样具有很好的预测价值,尤其是线性回归

斜率 HI, 其预测疾病进展的价值略高于 SUV_{max} 和 MTV (*HR* 分别为 4.61、4.06 和 3.86)。

本研究的局限性。首先, 本研究为回顾性研究, 且纳入患者数量偏少, 可能存在选择性偏倚, 后期需要大样本、多中心研究进一步证实; 其次, 本研究代谢异质性参数最佳勾画阈值能否应用于其他病种, 还需要后续研究以证实; 最后, 由于部分患者随访时间较短, 可能影响 OS 的预后评估。

综上, 本研究显示, 原发性 CMM 患者原发灶 PET 肿瘤内代谢异质性参数 SUV_{max}/SUV_{mean} 和 PET 传统代谢参数 SUV_{max} 是预测 PFS 和 OS 的独立预后危险因素, 且 SUV_{max}/SUV_{mean} 的最佳勾画阈值为 SUV 2.5。PET 肿瘤内代谢异质性参数 HI 和 PET 传统代谢参数 MTV 是预测原发性 CMM 患者 PFS 的独立预后危险因素。此外, AUC-CSH 异质性参数在原发性 CMM 预后中的价值不大。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 谭千倩: 研究实施、论文撰写; 赵莲君、何健: 统计学分析; 来瑞鹤: 研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 来瑞鹤, 滕月, 孙一文, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数评估原发性皮肤恶性黑色素瘤晚期患者的预后 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(4): 221-225. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211104-00384.
Lai RH, Teng Y, Sun YW, et al. Prognostic value of metabolic parameters measured by ^{18}F -FDG PET/CT in patients with primary advanced cutaneous malignant melanoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(4): 221-225. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211104-00384.
- [3] 来瑞鹤, 滕月, 赵莲君, 等. 基线 ^{18}F -FDG PET/CT 评估抗 PD-1 免疫治疗转移性黑色素瘤患者的预后 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(2): 79-84. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210727-00251.
Lai RH, Teng Y, Zhao LJ, et al. Prognostic value of pretreatment ^{18}F -FDG PET/CT in patients with metastatic melanoma treated with anti-PD1 immunotherapy [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(2): 79-84. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210727-00251.
- [4] 来瑞鹤, 赵莲君, 孙一文, 等. 基线 ^{18}F -FDG PET/CT 评估原发性恶性黑色素瘤患者的预后 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(3): 144-148. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200915-00345.
Lai RH, Zhao LJ, Sun YW, et al. Prognostic value of pretreatment ^{18}F -FDG PET/CT in patients with primary malignant melanoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(3): 144-148. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200915-00345.
- [5] Pinho DF, King B, Xi Y, et al. Value of intratumoral metabolic heterogeneity and quantitative ^{18}F -FDG PET/CT parameters in predicting prognosis for patients with cervical cancer [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 214(4): 908-916. DOI: 10.2214/AJR.19.21604.
- [6] Liu J, Si Y, Zhou Z, et al. The prognostic value of ^{18}F -FDG PET/CT intra-tumoral metabolic heterogeneity in pretreatment neuroblastoma patients [J]. *Cancer Imaging*, 2022, 22(1): 32. DOI: 10.1186/s40644-022-00472-4.
- [7] Gopal A, Xi Y, Subramaniam RM, et al. Intratumoral metabolic heterogeneity and other quantitative ^{18}F -FDG PET/CT parameters for prognosis prediction in esophageal cancer [J]. *Radiol Imaging Cancer*, 2021, 3(1): e200022. DOI: 10.1148/rycan.2020200022.
- [8] Liu X, Xiang K, Geng GY, et al. Prognostic value of intratumoral metabolic heterogeneity parameters on ^{18}F -FDG PET/CT for patients with colorectal cancer [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 2586245. DOI: 10.1155/2022/2586245.
- [9] Wang J, Yu X, Shi A, et al. Predictive value of ^{18}F -FDG PET/CT multi-metabolic parameters and tumor metabolic heterogeneity in the prognosis of gastric cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(16): 14535-14547. DOI: 10.1007/s00432-023-05246-4.
- [10] Wen D, Liu L, Liang Y, et al. Prediction of outcomes in patients with local recurrent nasopharyngeal carcinoma: development and validation of a four-factor prognostic model integrating baseline characteristics and ^{18}F -FDG PET/CT parameters [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(4): 2840-2849. DOI: 10.1007/s00330-022-09232-1.
- [11] Gu B, Zhang J, Ma G, et al. Establishment and validation of a nomogram with intratumoral heterogeneity derived from ^{18}F -FDG PET/CT for predicting individual conditional risk of 5-year recurrence before initial treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 37. DOI: 10.1186/s12885-020-6520-5.
- [12] Sanli Y, Leake J, Odu A, et al. Tumor heterogeneity on FDG PET/CT and immunotherapy: an imaging biomarker for predicting treatment response in patients with metastatic melanoma [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 212(6): 1318-1326. DOI: 10.2214/AJR.18.19796.
- [13] Liu G, Yin H, Cheng X, et al. Intra-tumor metabolic heterogeneity of gastric cancer on ^{18}F -FDG PET/CT indicates patient survival outcomes [J]. *Clin Exp Med*, 2021, 21(1): 129-138. DOI: 10.1007/s10238-020-00659-8.
- [14] 程楠, 张谷青, 高明, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 肿瘤内代谢异质性参数预测肺腺癌 EGFR 基因突变的价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220824-00269.
Cheng N, Zhang GQ, Gao M, et al. Predictive value of intratumoral heterogeneity measured by ^{18}F -FDG PET/CT for EGFR mutation of adenocarcinoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220824-00269.
- [15] Liu X, Wang SC, Ni M, et al. Correlation between ^{18}F -FDG PET/CT intra-tumor metabolic heterogeneity parameters and KRAS mutation in colorectal cancer [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2022, 47(4): 1255-1264. DOI: 10.1007/s00261-022-03432-5.
- [16] Xu M, Gu B, Zhang J, et al. Differentiation of cancer of unknown primary and lymphoma in head and neck metastatic poorly differentiated cancer using ^{18}F -FDG PET/CT tumor metabolic heterogeneity index [J]. *Nucl Med Commun*, 2024, 45(2): 148-154. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001797.

(收稿日期: 2024-05-11)