

^{18}F -FDG PET/CT 肿瘤内代谢异质性参数预测 cN0 期结直肠癌区域淋巴结转移的价值

周明舸 王小松 王跃涛

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 探究术前 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 所测肿瘤内代谢异质性参数是否具有预测临床(c)N0 期结直肠癌区域淋巴结转移的价值。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2019 年 12 月共 70 例[男 46 例,女 24 例,年龄(65±11)岁]明确诊断为结直肠癌的患者。所有患者均于结直肠癌根治术前 1 个月以内行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查,且术前影像学检查未发现区域淋巴结转移及远处转移,通过手术病理明确是否存在区域淋巴结转移。利用 PMOD 软件以标准摄取值(SUV)=2.5 为阈值勾画肿瘤原发灶,计算肿瘤的累积 SUV 体积直方图曲线下面积(AUC-CSH),同时测量传统的肿瘤原发灶的传统参数[最大 SUV(SUV_{max})、肿瘤代谢体积(MTV)及病灶糖酵解总量(TLG)]。通过两独立样本 *t* 检验及 Mann-Whitney *U* 检验分析原发灶 AUC-CSH 及传统参数与区域淋巴结转移的关系,通过多因素 logistics 回归分析区域淋巴结转移的独立危险因素,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析 AUC-CSH 对区域淋巴结转移的预测价值。**结果** 70 例患者中共 16 例(22.9%)经手术证实存在区域淋巴结转移。转移组 AUC-CSH 低于非转移组(0.372±0.089 与 0.464±0.121;*t*=2.831,*P*=0.006);而 SUV_{max}(21.0±9.6 与 23.9±10.9)、MTV[33.0(20.8, 50.2)与 28.3(16.0, 47.1) cm³]、TLG[203.3(117.2, 467.5)与 184.5(105.6, 434.3) g]组间差异均无统计学意义(*t*=0.980,*U*值:0.517,0.028,均 *P*>0.05)。多因素 logistic 回归分析示 AUC-CSH 是区域淋巴结转移的独立危险因素[比值比(*OR*)=5.04,95% *CI*:1.37~18.60,*P*=0.015]。AUC-CSH 预测区域淋巴结转移的 ROC 曲线下面积为 0.73(95% *CI*:0.59~0.86,*P*=0.006),以最佳截取值 0.409 进行预测时,灵敏度为 12/16,特异性为 66.7%(36/54)。**结论** 结直肠癌术前 ^{18}F -FDG PET/CT 所示肿瘤内代谢异质性与区域淋巴结转移有关,AUC-CSH 具有预测 cN0 期结直肠癌区域淋巴结转移的价值。

【关键词】 结直肠肿瘤;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:江苏省“双创计划”;常州高技术研究重点实验室项目(CM20193010);常州市卫生健康青苗人才培养工程(CZQM2020053)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200715-00281

Predictive value of intratumoral heterogeneity measured by preoperative ^{18}F -FDG PET/CT for regional lymph node metastasis of cN0 colorectal cancer

Zhou Mingge, Wang Xiaosong, Wang Yuetao

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 whether the intratumoral heterogeneity measured by preoperative ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT could predict regional lymph node metastasis (LNM) in patients with clinical (c)N0 colorectal cancer. **Methods** A total of 70 patients with cN0 colorectal cancer were consecutively enrolled from January 2012 to December 2019. All patients underwent ^{18}F -FDG PET/CT followed by radical resection of colorectal cancer within one month. Whether the regional LNM existed was confirmed pathologically. Volume of interest (VOI) was drawn with the threshold of the standardized uptake value (SUV) of 2.5. The area under the cumulative SUV histograms curve (AUC-CSH) of the primary lesion was calculated by PMOD software, as well as the maximum SUV (SUV_{max}), metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG). Differences of AUC-CSH and metabolic parameters between groups were compared by using independent-sample *t* test and Mann-Whitney *U* test. Whether AUC-CSH was the independent predictor of regional LNM was analyzed with multivariate logistic regression model. The re-

ceiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of AUC-CSH. **Results** Among 70 patients with cN0 colorectal cancer, 16 (22.9%) patients were pathologically confirmed to have regional LNM. The AUC-CSH of metastasis group was significantly lower than that of non-metastasis group (0.372 ± 0.089 vs 0.464 ± 0.121 ; $t = 2.831$, $P = 0.006$). There were no significant differences in SUV_{max} (21.0 ± 9.6 vs 23.9 ± 10.9), MTV ($33.0(20.8, 50.2)$ vs $28.3(16.0, 47.1)$ cm^3) and TLG ($203.3(117.2, 467.5)$ vs $184.5(105.6, 434.3)$ g) of the primary tumor between those two groups ($t = 0.980$, U values: 0.517 , 0.028 , all $P > 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed AUC-CSH was the independent predictor of regional lymph node metastasis (odds ratios (OR) = 5.04, 95% CI: 1.37–18.60, $P = 0.015$). The ROC curve analysis showed the area under the curve of AUC-CSH was 0.73 (95% CI: 0.59–0.86, $P = 0.006$). When the cut-off value of AUC-CSH was 0.409, the sensitivity and specificity of predicting regional LNM was 12/16 and 66.7% (36/54), respectively. **Conclusions** The intratumoral heterogeneity of primary tumor is strongly associated with regional LNM in cN0 colorectal cancer. AUC-CSH measured by preoperative ^{18}F -FDG PET/CT has a potential in prediction of regional LNM in patients with cN0 colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Neoplasm metastasis; Skeleton; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose; Forecasting

Fund program: Innovative and Entrepreneurial Talents Plan of Jiangsu Province; Key Laboratory of Changzhou High-Tech Research Project (CM20193010); Youth Talent Development Plan of Changzhou Health Commission (CZQM2020053)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200715-00281

近年来,我国的结直肠癌发病率和死亡率居高不下,在全部恶性肿瘤中分别位居第3位和第5位^[1-2]。淋巴结转移是结直肠癌最常见的转移方式。无淋巴结转移者(TNM I、II期)预后较好,其5年总生存率可达72.6%~90.1%;淋巴结转移者的分期上升至III期,5年总生存率则降低至53.8%~59.5%^[3-4],且治疗方案随之改变,推荐术后辅助化疗,部分推荐术前新辅助放疗^[5]。术前对淋巴结状态的准确评估有助于提示外科医师手术时清扫足够范围及数量的区域淋巴结,以避免遗漏转移灶及获得更准确的病理N分期。

目前尚无较好的方法能够准确预测区域淋巴结转移,尤其是出现微转移的淋巴结,因为其形态尚未发生显著变化,难以被常规影像学手段捕捉到^[6]。 ^{18}F -脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT显像在恶性肿瘤的分期方面具有重要作用,但利用传统参数,如最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})等判断结直肠癌的区域淋巴结转移亦不准确^[7]。肿瘤异质性是肿瘤发生、发展的重要特征,异质性高的肿瘤具有更强的转移能力^[8]。 ^{18}F -FDG PET/CT显像被认为是一种反映肿瘤代谢异质性的无创方法^[9]。研究发现 ^{18}F -FDG PET/CT的肿瘤内代谢异质性参数与多种恶性肿瘤的分期及预后相关^[10-12]。本研究拟探讨临床(clinical, c)N0期结直肠癌患者术前FDG PET/CT的肿瘤内代谢异质性参数能否用于准确预测区域淋巴结转移。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2012 年 1 月至 2019 年

12 月本院 70 例结直肠癌患者[男 46 例,女 24 例,年龄(65 ± 11)岁]的临床资料。所有纳入患者均于 ^{18}F -FDG PET/CT 检查后 1 个月以内行结直肠癌根治术,且术前检查未发现明显区域淋巴结转移的证据。排除标准:(1)术前 ^{18}F -FDG PET/CT 发现区域淋巴结短径 ≥ 1.0 cm 或 $SUV_{max} \geq 2.5$,或其他影像学检查(包括增强 CT、MRI)发现可疑转移的区域淋巴结;(2)术前影像学检查发现任何远处部位或脏器转移;(3)肠道蠕动等原因致 PET 和 CT 图像匹配不佳,使得区域淋巴结 SUV_{max} 无法测量;(4)既往有其他恶性肿瘤病史,或术前检查发现其他原发恶性肿瘤;(5)术前接受放疗化疗等治疗。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2. ^{18}F -FDG PET/CT 显像方法及图像处理。使用德国 Siemens Biograph mCT(64) PET/CT 进行全身显像,显像剂为 ^{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 $>95\%$)。所有患者检查前均须禁食 6 h 以上,并进行血糖水平检测。当血糖不超过 11.1 mmol/L 时,即可按体质量 $3.70 \sim 5.55$ MBq/kg 静脉注射 ^{18}F -FDG。随后患者于安静、避光的环境中休息 45~60 min,之后行 PET/CT 扫描。先用 CareDose 四维(four-dimensional, 4D)技术进行 CT 扫描,扫描时管电流依据人体的体型、解剖的结构、组织的密度不同会进行自动调整,参考毫安秒为 60~180,管电压为 100 kV,螺距为 0.8,球管单层旋转时间为 0.5 s,层厚为 5 mm。CT 扫描结束后立刻行 PET 扫描,使用三维模式采集图像,根据患者身高情况进行 5~7 个床位的连续扫描,范围从颅底到股骨近段,采集时间为 2 min/床位。通过 Syngo

TureD 软件对图像进行重建,形成横断面、冠状面、矢状面断层图像及三维投影图像。

由 2 位经验丰富的核医学科医师使用 PMOD 软件(4.1 版本)在 PET/CT 融合图像上对结肠癌原发灶进行感兴趣体积(volume of interest, VOI)勾画,确保病灶被完整包括在 VOI 内,并避免勾画到具有生理性摄取的邻近肠道组织,随后通过软件自动勾画 VOI 内标准摄取值(standardized uptake value, SUV) ≥ 2.5 的部分,计算传统参数[最大 SUV(maximum SUV, SUV_{max})、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)]。肿瘤内代谢异质性通过计算累积 SUV 体积直方图曲线下面积(area under the cumulative SUV histograms curve, AUC-CSH)进行评估。累积 SUV 体积直方图(cumulative SUV histograms, CSH)代表超过病灶 SUV_{max} 百分阈值(0~100%)的体积百分比,该图的曲线下面积越低,代表肿瘤具有越高的代谢异质性^[12]。使用 PMOD 软件内 SUV 体积直方图功能分析病灶内各 SUV 相对应的体积,从而得到 CSH 曲线的各个坐标点,通过坐标点绘得 CSH 曲线并计算得到 AUC-CSH。由 2 位医师独立测量 AUC-CSH,其组内相关系数(intraclass coefficient, ICC)为 0.99,提示测量的绝对一致性较高。

3.统计学处理。使用 IBM SPSS 20.0 软件进行统计分析。对所有连续变量均进行正态性检验,符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,使用两独立样本 t 检验及 Mann-Whitney U 检验比较组间差异。定性资料以频数及率展示,使用 χ^2 检验比较组间差异。用多变量 logistic 回归分析与区域淋巴结转移相关的独立因素,使用受试者

工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 AUC-CSH 对区域淋巴结转移的预测价值。 $P < 0.05$ 为结果具有统计学意义。

结 果

1.病例基本资料。70 例纳入患者中,结肠癌 56 例[右半结肠癌 25 例(35.7%),左半结肠癌 31 例(44.3%);直肠癌 14 例(20.0%)。病理类型:低分化腺癌 18 例(25.7%, 18/70),中、高分化腺癌 52 例(74.3%, 52/70);病理(pathological, p)分期:pT1 期 1 例(1.4%, 1/70),pT2 期 15 例(21.4%, 15/70),pT3 期 42 例(60.0%, 42/70),pT4 期 12 例(17.1%, 12/70)。手术清扫的区域淋巴结数量为 (13 ± 6) 枚,共 16 例(22.9%, 16/70)患者经病理明确存在区域淋巴结转移。

2.区域淋巴结转移与临床特征及 PET/CT 参数的关系(表 1)。典型患者显像图见图 1。通过对淋巴结转移组与未转移组进行组间比较,发现 T 分期($\chi^2 = 6.101$)和肿瘤原发灶 AUC-CSH($t = 2.831$)的组间差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),转移组的 T 分期高于未转移组,而 AUC-CSH 值低于未转移组。年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤分化程度、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平、PET/CT 传统参数(SUV_{max} 、MTV 和 TLG)的组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3.区域淋巴结转移的多因素回归分析(表 2)。将原发灶 AUC-CSH 及 PET/CT 传统参数(SUV_{max} 、MTV 及 TLG)分别单独与肿瘤 pT 分期纳入多因素回归分析,结果提示较低的 AUC-CSH 是区域淋巴结转移的独立危险因素[比值比(odds ratio, OR) = 5.04, 95% CI: 1.37~18.60, $P = 0.015$]。而其他 PET/

表 1 结肠癌局部淋巴结转移组与未转移组的临床资料比较

组别	例数	年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$)	男性 [例(%)]	肿瘤部位[例(%)]		低分化肿瘤 [例(%)]	病理(p) T3~T4 期 [例(%)]
				结肠	直肠		
转移组	16	64±10	10(62.5)	12(75.0)	4(25.0)	4(25.0)	15(93.8)
未转移组	54	65±11	36(66.7)	44(81.5)	10(18.5)	14(25.9)	33(61.1)
检验值		0.444 ^a	0.095	0.324		0.006	6.101
P 值		0.659	0.758	0.569		0.941	0.014

组别	例数	CEA 升高 [例(%)]	AUC-CSH ($\bar{x} \pm s$)	SUV_{max} ($\bar{x} \pm s$)	MTV [cm^3 ; $M(P_{25}, P_{75})$]	TLG [g; $M(P_{25}, P_{75})$]
未转移组	54	19(47.5)	0.464±0.121	23.9±10.9	28.3(16.0, 47.1)	184.5(105.6, 434.3)
检验值		0.487	2.831 ^a	0.980 ^a	0.517 ^b	0.028 ^b
P 值		0.485	0.006	0.331	0.605	0.978

注:AUC-CSH 为累积标准摄取值(SUV)体积直方图曲线下面积,CEA 为癌胚抗原,MTV 为肿瘤代谢体积, SUV_{max} 为最大 SUV,TLG 为病灶糖酵解总量;转移组 2 例 CEA 数据缺失,未转移组 14 例 CEA 数据缺失;^a为 t 值,^b为 U 值,其余检验值为 χ^2 值

CT 参数均非区域淋巴结转移的影响因素(均 $P>0.05$)。

4. PET/CT 参数的 ROC 曲线分析(图 2)。通过 ROC 曲线分析得到 AUC-CSH 预测 cN0 期结直肠癌区域淋巴结转移的曲线下面积为 0.73 (95% CI: 0.59~0.86, $P=0.006$)。当以最佳截取值 0.409 进行预测时,灵敏度为 12/16,特异性为 66.7% (36/54)。

讨 论

根据我国结直肠癌诊疗规范,¹⁸F-FDG PET/CT

并不被推荐用于无远处转移的结直肠癌^[5],其原因之一是 PET/CT 在结直肠癌 N 分期中的价值有限^[6]。在临床实践中,SUV_{max} 测量方便、重复性好,是 PET/CT 显像鉴别病灶良恶性时最常用的参考依据,但对于较小的转移性淋巴结,因为淋巴结过小或距离原发病灶过近致摄取值减低,PET/CT 可呈假阴性。蒯玉娴等^[13]发现,以 SUV_{max} ≥ 2.5 作为直肠癌转移性淋巴结的诊断标准时,其灵敏度仅 38.6%。Lu 等^[7]对 10 项临床研究进行荟萃分析,发现 PET/

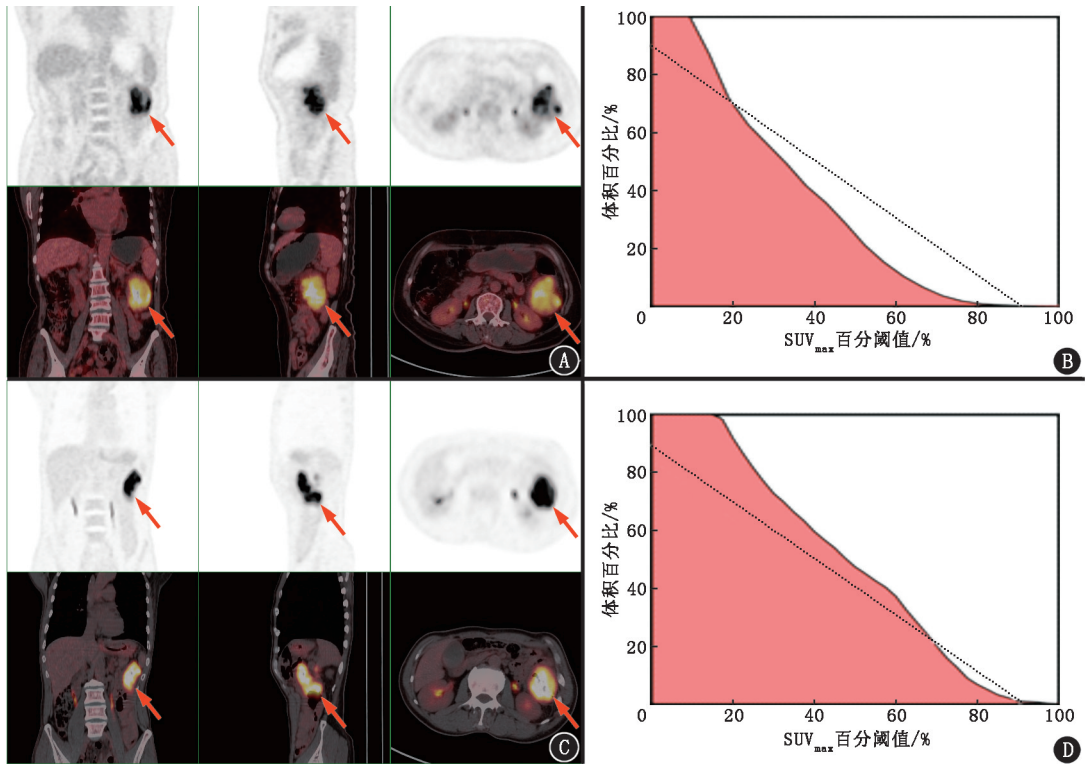


图 1 结直肠癌患者¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 显像图及肿瘤内代谢异质性分析。A.降结肠癌患者病例 1(女,59 岁)的 PET/CT 图像,视觉分析示病灶(箭头示)内显像剂分布欠均匀,病灶最大标准摄取值(SUV_{max})为 19.0,肿瘤代谢体积(MTV)为 150.2 cm³,病灶糖酵解总量(TLG)为 1 068.1 g; B.病例 1 的累积标准摄取值(SUV)体积直方图(CSH)曲线(体积百分比指超过对应 SUV_{max} 百分阈值的肿瘤体积百分比),红色部分即曲线下面积(AUC-CSH),为 0.355,虚线为参考线(AUC=0.409),提示肿瘤具有较高的代谢异质性; C.降结肠癌病例 2(男,55 岁)的 PET/CT 图像,视觉分析示病灶(箭头示)内显像剂分布较为均匀,病灶 SUV_{max} 为 42.0,MTV 为 155.8 cm³,TLG 为 1 948.7 g; D.病例 2 的 CSH 曲线,其 AUC-CSH 为 0.490,高于虚线的 AUC(0.409),提示肿瘤具有较低的代谢异质性;病例 1 术后病理证实存在区域淋巴结转移(4 枚/11 枚),病例 2 术后病理证实无区域淋巴结转移(0 枚/19 枚)

表 2 结直肠癌区域淋巴结转移的多变量 logistic 回归分析

变量	模型 1			模型 2			模型 3			模型 4		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
AUC-CSH	5.04	1.37~18.60	0.015	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SUV _{max}	-	-	-	2.42	0.71~8.19	0.156	-	-	-	-	-	-
MTV	-	-	-	-	-	-	1.08	0.33~3.50	0.905	-	-	-
TLG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.08	0.33~3.50	0.905
pT 分期	7.62	0.90~64.78	0.063	13.16	1.52~113.80	0.019	9.41	1.14~77.56	0.037	9.41	1.14~77.56	0.037

注:模型 1、2、3、4 分别对应累积标准摄取值(SUV)体积直方图曲线下面积(AUC-CSH)、最大 SUV(SUV_{max})、肿瘤代谢体积(MTV)、病灶糖酵解总量(TLG)单独与病理(p)T 分期纳入多因素分析的回归模型;OR 为比值比;“-”表示无数据

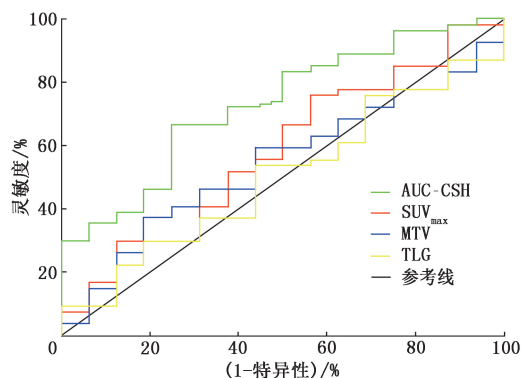


图2 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT显像参数预测70例结肠癌患者区域淋巴结转移的受试者工作特征(ROC)曲线。AUC-CSH为累积标准摄取值(SUV)体积直方图曲线下面积,MTV为肿瘤代谢体积,SUV_{max}为最大SUV,TLG为病灶糖酵解总量

CT诊断结肠癌淋巴结转移的灵敏度仅为42.9%。本研究旨在为 ^{18}F -FDG PET/CT准确预测cN0期结肠癌区域淋巴结转移提供新的思路与方法。

肿瘤异质性与肿瘤的侵袭转移密切相关,代谢异质性是肿瘤异质性的一个方面。PET/CT多种参数可用于反映肿瘤内代谢异质性,包括AUC-CSH、纹理参数、CV、异质性指数(heterogeneity index, HI)等^[14-16],目前尚无研究证实何种参数更优。AUC-CSH基于VOI的SUV直方图计算得到,相对于纹理参数而言,其意义更易理解;同时获取便捷,测量重复性好。本研究纳入的70例cN0期结肠癌患者中,有22.9%经手术病理证实存在淋巴结转移;多变量回归分析发现术前PET/CT原发灶较低的AUC-CSH是淋巴结转移的独立危险因素,ROC曲线分析提示利用AUC-CSH的最佳截断值能够检出75%的此类“隐匿性”淋巴结转移。上述结果表明肿瘤内代谢异质性参数AUC-CSH对于结肠癌术前N分期的准确评估可能具有重要价值。

本研究发现PET/CT传统参数在预测结肠癌淋巴结转移方面无显著价值,与何家鸿^[14]的研究结果相似。SUV_{max}受到个体代谢差异等因素的影响;同时,肠道内存在个体间差异较大的生理性或炎性FDG摄取,测得的结肠癌SUV_{max}可能是肿瘤对FDG摄取与肠道生理性或炎性摄取的叠加,不能完全代表肿瘤的糖代谢水平。这可能是本研究中淋巴结转移组与未转移组的原发灶SUV_{max}差异无统计学意义的原因。MTV及TLG代表肿瘤负荷,通常来说,较高的肿瘤负荷与较晚的肿瘤分期、较差的预后相关^[17-19],但国内外学者对于MTV与肠癌淋巴结

转移之间的关系尚有争议。蒯玉娟等^[20]发现较高的MTV是结肠癌淋巴结转移的危险因素;Suzuki等^[21]发现结肠癌的MTV与TLG和N分期具有一定关联;何家鸿^[14]则发现结肠癌淋巴结转移患者与未转移患者的MTV和TLG无明显组间差异;严卉等^[22]发现较高的MTV与TLG并不代表结肠癌更易出现转移。本研究发现MTV及TLG并无预测结肠癌淋巴结转移的价值,由于本研究仅分析了cN0期结肠癌患者,样本不同可能导致了本研究结论与上述部分研究不同。另外,对于结肠癌而言,MTV、TLG与肿瘤浸润深度并不一定呈正相关,体积较大、负荷较高的肿瘤也可以以肠腔内生长为主,对肠壁的浸润反而较少,导致淋巴结转移的概率较低。

本研究存在以下方面的局限性:(1)本研究是单中心、回顾性研究,且纳入病例总数及阳性病例数偏少,可能对研究结果产生一定程度的影响;(2)肠道生理性摄取对于结肠癌的PET/CT参数存在一定影响,延迟显像或许能够降低肠道生理性摄取的干扰,这有待后续研究的进一步证实。

总之,本研究表明肿瘤内代谢异质性参数AUC-CSH具有预测cN0期结肠癌区域淋巴结转移的潜在价值,肿瘤内代谢异质性或能为扩大 ^{18}F -FDG PET/CT在结肠癌中的应用提供新的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 王锡山.中美结肠癌流行病学特征对比及防控策略分析[J].中华结肠疾病电子杂志,2019,8(1):1-5. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.01.001.
Wang XS. Epidemiological characteristics and prevention and control strategies of colorectal cancer in China and American[J]. Chin J Colorec Dis (Electronic Edition), 2019, 8(1): 1-5. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.01.001.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] 易呈浩,葛维挺,黄彦钦,等.1368例结肠癌TNM分期及预后分析[J].中国肿瘤临床,2012,39(9):597-601. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.09.027.
Yi CH, Ge WT, Huang YQ, et al. TNM classification and prognostic factors of 1368 patients with colorectal cancer[J]. Chin J Clin Oncol, 2012, 39(9): 597-601. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.09.027.
- [4] Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E, et al. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer[J]. Science, 2017, 357(6346): 55-60. DOI:10.1126/science.1251515.
- [5] 中国结肠癌诊疗规范(2020年版)专家组.国家卫生健康委员会中国结肠癌诊疗规范(2020年版)[J].中华胃肠外科杂

- 志, 2020, 23(6): 521-540. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200520-00289.
- Expert Panel on Guidelines for Colorectal Cancer Diagnosis and Treatment in China (2020). National Health Commission guidelines for colorectal cancer diagnosis and treatment in China (2020) [J]. Chin J Gastrointest Surg, 2020, 23(6): 521-540. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200520-00289.
- [6] Kijima S, Sasaki T, Nagata K, et al. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(45): 16964-16975. DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16964.
- [7] Lu YY, Chen JH, Ding HJ, et al. A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by ¹⁸F-FDG PET or PET/CT[J]. Nucl Med Commun, 2012, 33(11): 1127-1133. DOI: 10.1097/MNM.0b013e328357b2d9
- [8] Caswell DR, Swanton C. The role of tumour heterogeneity and clonal cooperativity in metastasis, immune evasion and clinical outcome [J]. BMC Med, 2017, 15(1): 133. DOI: 10.1186/s12916-017-0900-y.
- [9] Bailly C, Bodet-Milin C, Bourgeois M, et al. Exploring tumor heterogeneity using PET imaging: the big picture [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(9): 1282. DOI: 10.3390/cancers11091282.
- [10] Pinho DF, King B, Xi Y, et al. Value of intratumoral metabolic heterogeneity and quantitative ¹⁸F-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.
- [11] Ceriani L, Milan L, Martelli M, et al. Metabolic heterogeneity on baseline ¹⁸F-FDG-PET/CT scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma [J]. Blood, 2018, 132(2): 179-186. DOI: 10.1182/blood-2018-01-826958.
- [12] Yoo SH, Kang SY, Cheon GJ, et al. Predictive role of temporal changes in intratumoral metabolic heterogeneity during palliative chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: a prospective cohort study [J]. J Nucl Med, 2020, 61(1): 33-39. DOI: 10.2967/jnumed.119.226407.
- [13] 蒯玉娟, 葛继元, 周围, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像对直肠癌区域淋巴结转移的诊断价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(2): 70-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.02.002.
- Kuai YX, Ge JY, Zhou W, et al. Detection of regional lymph metastasis with ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in patients with rectal cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(2): 70-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.02.002.
- [14] 何家鸿. 建立以 ¹⁸F-FDG PET/CT 和 PET 纹理参数为基础的结直肠癌区域淋巴结转移诊断模型 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018. DOI: 10.7666/d.Y3474443.
- He JH. To establish a diagnostic model of regional lymph node metastasis in colorectal cancer based on ¹⁸F-FDG PET/CT and PET texture parameters [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2018. DOI: 10.7666/d.Y3474443
- [15] Pakh K, Chung JH, Yi E, et al. Metabolic tumor heterogeneity analysis by F-18 FDG PET/CT predicts mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer patients with clinically suspected N2 [J]. Eur J Radiol, 2018, 106: 145-149. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.07.028.
- [16] Yang Z, Shi Q, Zhang Y, et al. Pretreatment ¹⁸F-FDG uptake heterogeneity can predict survival in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma—a retrospective study [J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 4. DOI: 10.1186/s13014-014-0268-5.
- [17] Moon SH, Kim HS, Hyun SH, et al. Prediction of occult lymph node metastasis by metabolic parameters in patients with clinically N0 esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Nucl Med, 2014, 55(5): 743-748. DOI: 10.2967/jnumed.113.130716.
- [18] 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.
- [19] Seban RD, Nemer JS, Marabelle A, et al. Prognostic and theranostic ¹⁸F-FDG PET biomarkers for anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma; association with outcome and transcriptomics [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(11): 2298-2310. DOI: 10.1007/s00259-019-04411-7.
- [20] 蒯玉娟, 葛继元, 王振, 等. 影像定量分析预测直肠癌淋巴结转移的价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(6): 390-394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.003.
- Kuai YX, Ge JY, Wang Z, et al. Predictive value of quantitative image analysis for lymph node metastasis in patients with rectal cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(6): 390-394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.003.
- [21] Suzuki Y, Okabayashi K, Hasegawa H, et al. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in PET/CT correlate with the pathological findings of colorectal cancer and allow its accurate staging [J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(10): 761-765. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001332.
- [22] 严卉, 陈虞梅, 贾文芝, 等. 结直肠癌 ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数与肝转移的关系 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(7): 485-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.007.
- Yan H, Chen YM, Jia WZ, et al. Relationship between ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters and liver metastasis from colorectal cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(7): 485-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.007.

(收稿日期: 2020-07-15)