

^{18}F -FDG PET/CT 显像肿瘤代谢体积和病灶糖酵解总量对广泛期小细胞肺癌预后的预测价值

陈平 王庆祝 刘保平 杜彪 谢新立 王瑞华 王心宇

郑州大学第一附属医院核医学科, 郑州 450052

通信作者: 王庆祝, Email: qingzhuwang@zzu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 显像中肿瘤代谢体积(MTV)和病灶糖酵解总量(TLG)对广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)预后的预测价值。方法 回顾性分析 2019 年 3 月至 2020 年 6 月期间在郑州大学第一附属医院于治疗前行 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的 ES-SCLC 患者 69 例(男 55 例、女 14 例, 年龄 38~87 岁), 收集患者的临床特征及 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数, 包括性别、年龄、吸烟史、是否体质量减轻、肝转移、骨转移、恶性积液、原发灶 SUV_{\max} 、全身 MTV 之和(wbMTV)及全身 TLG 之和(wbTLG), 分别以 40% SUV_{\max} 、 $\text{SUV}=2.5$ 为阈值计算得到 $\text{wbMTV}_{40\%}$ 、 $\text{wbTLG}_{40\%}$ 、 $\text{wbMTV}_{2.5}$ 、 $\text{wbTLG}_{2.5}$; 随访患者总生存(OS)。采用 Kaplan-Meier 法分析 OS 预后因素。结果 69 例 ES-SCLC 患者中, 死亡 43 例(62%), 存活 26 例(38%), 中位生存时间 15.0(95% CI: 11.7~18.3) 个月。单因素分析显示, 年龄($\chi^2=4.53, P=0.033$)、骨转移($\chi^2=18.05, P<0.001$)、肝转移($\chi^2=27.94, P<0.001$)、 $\text{wbMTV}_{2.5}$ ($\chi^2=3.98, P=0.046$)、 $\text{wbTLG}_{2.5}$ ($\chi^2=5.80, P=0.016$) 是影响 OS 的预后因素。结论 $\text{wbMTV}_{2.5}$ 和 $\text{wbTLG}_{2.5}$ 与 ES-SCLC 患者 OS 有关, 对预测 ES-SCLC 患者的预后具有一定的参考价值。

【关键词】 小细胞肺癌; 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; 预测

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211124-00417

Predictive value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in ^{18}F -FDG PET/CT imaging for prognosis in patients with extensive-stage small cell lung cancer

Chen Ping, Wang Qingzhu, Liu Baoping, Du Biao, Xie Xinli, Wang Ruihua, Wang Xinyu

Department of Nuclear Medicine, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Wang Qingzhu, Email: qingzhuwang@zzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the prognostic value of metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) in patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). **Methods** From March 2019 to June 2020, 69 patients (55 males, 14 females, age: 38–87 years) with ES-SCLC who underwent pretreatment ^{18}F -FDG PET/CT in First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were retrospectively enrolled. The variables including gender, age, smoking, weight loss, liver metastasis, bone metastasis, malignant effusion, SUV_{\max} of the primary tumor, whole-body MTV (wbMTV) and whole-body TLG (wbTLG) (including $\text{wbMTV}_{40\%}$, $\text{wbTLG}_{40\%}$, $\text{wbMTV}_{2.5}$ and $\text{wbTLG}_{2.5}$) were analyzed. The predictors of overall survival (OS) were analyzed by using Kaplan-Meier method (log-rank test). **Results** Of 69 ES-SCLC patients, 43 (62%) died and 26 (38%) were still alive by the end of follow-up, with a median survival time of 15.0 (95% CI: 11.7–18.3) months. Univariate analysis revealed that age ($\chi^2=4.53, P=0.033$), bone metastasis ($\chi^2=18.05, P<0.001$), liver metastasis ($\chi^2=27.94, P<0.001$), $\text{wbMTV}_{2.5}$ ($\chi^2=3.98, P=0.046$), and $\text{wbTLG}_{2.5}$ ($\chi^2=5.80, P=0.016$) were significant predictors of OS. **Conclusion** $\text{wbMTV}_{2.5}$ and $\text{wbTLG}_{2.5}$ are associated with OS and may provide some reference value for predicting the prognosis of ES-SCLC patients.

【Key words】 Small cell lung carcinoma; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18; Prognosis; Forecasting

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211124-00417

肺癌是全球范围内发病率和病死率较高的恶性肿瘤, 其中小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 约占肺癌的 15%~20%^[1]。根据美国退伍军

人肺癌协会的二期分期法, SCLC 被分为局限期 (limited stage, LS) 和广泛期 (extensive stage, ES)^[2]。SCLC 恶性程度高, 侵袭性强, 早期极易发

生远处转移,约 68% 的 SCLC 患者在初诊时即处于 ES,预后极差^[3]。PET/CT 作为一种功能显像方法已经广泛应用于肺癌的诊疗过程中。相关指南指出,PET/CT 是肺癌诊断、分期与再分期、放疗靶区勾画、疗效和预后评估的最佳方法之一^[4]。但目前有关 PET/CT 在 ES-SCLC 预后方面的研究相对较少,本研究旨在探讨¹⁸F-FDG PET/CT 在初诊 ES-SCLC 患者预后评估方面的价值。

资料与方法

1. 研究对象。入组标准:(1)经病理学检查确诊为 SCLC;(2)行 PET/CT 检查前未接受过放疗、手术等任何抗肿瘤治疗;(3)经 CT、PET/CT 或随访确定病变为 ES,其定义为 TNM IV 期及部分因病灶范围太大无法被包含在 1 个可耐受的放疗野内的 III B 期患者^[5];(4)病历资料完整。排除标准:(1)失访、病历资料不完整者;(2)合并其他原发性恶性肿瘤者。最终纳入 2019 年 3 月至 2020 年 6 月间在郑州大学第一附属医院诊治的、病历资料完整的 69 例 ES-SCLC 患者[男 55 例、女 14 例,年龄 38~87 (63.5±10.4)岁]进行回顾性分析。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》的原则。

2. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像。采用德国 Siemens Biography True Point (52 环) PET/CT 扫描仪。¹⁸F-FDG 由日本住友公司 HM-20 回旋加速器及 CFN-100 型自动化合成模块制备(纯化纯≥95%)。检查前嘱患者禁食 6 h 以上,测量血糖和体质量,控制血糖≤8 mmol/L,于患者手臂静脉按体质量注射 3.70~4.44 MBq/kg ¹⁸F-FDG,注射后安静休息 45~60 min,然后行 PET/CT 扫描。分别进行头部和体部图像采集,头部采集自颅顶至颞下,先行 CT 扫描,管电压 120 kV,电流 380 mA,层厚 3 mm,再行 PET 三维采集,每个床位 3 min。体部 PET/CT 扫描范围为颅底至大腿中上段,CT 扫描参数:管电压 120 kV,管电流由设备根据受检者的身高、体质量及扫描部位自动调整,一般在 40~180 mA,矩阵 512×512;PET 三维采集 4~6 个床位,每个床位 2.5 min。结束显像后,应用同机 CT 对 PET 图像进行衰减校正,再行迭代法重建,获得全身或局部横断位、冠状位及矢状位 CT、PET 以及 PET/CT 融合图像。

3. PET/CT 图像分析。在德国 Siemens Syngo.via 工作站进行图像的显示和分析,手动勾画原发灶的 SUV_{max}。全身肿瘤代谢体积之和(whole-body metabolic tumor volume, wbMTV)和全身病灶糖酵解

总量之和(whole-body total lesion glycolysis, wbTLG)的测量采用 Multi-foci Segmentation (MFS) 软件计算得出,具体步骤如下:根据肿瘤代谢程度设置预定义参数(一般设置 SUV_{max} 为 2.5~6 之间),由软件自动识别摄取值高于预定义参数的高显像剂摄取区域,并分别以 40% SUV_{max} 和 SUV = 2.5 为阈值由软件自动勾画感兴趣体积(volume of interest, VOI)的边界;然后,依次检查图像和 VOI 以排除正常器官的生理性摄取(如心脏、肾脏、膀胱等)以及假阳性病变(如阻塞性肺炎等其他良性病变);最后,记录每例患者由上述步骤产生的 MTV 和 TLG(即 wbMTV_{40%}、wbTLG_{40%}、wbMTV_{2.5}、wbTLG_{2.5})。然而,当目标病灶与周围邻近区域如心脏等代谢强度相近时,MFS 软件难以准确做出区分,此时采用手动勾画获取目标病灶的 MTV 及 TLG。需注意的是,在本研究中,4 例 SCLC 伴脑转移者被排除在外(因脑本底较高无法准确计算 MTV 及 TLG)。

4. 随访及观察指标。随访方式为查阅病例或电话随访。以总生存(overall survival, OS)为观察指标,其定义为自患者病理确诊之日起至患者死亡或末次随访的时间,末次随访时间为 2021 年 9 月 20 日。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 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 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。采用 Kaplan-Meier 法对 OS 预后因素进行单变量分析,并行 log-rank 检验进行生存分析,绘制生存曲线。将单因素分析有意义的变量纳入 COX 比例风险模型进行多因素分析[向前(LR)法],因 TLG 和 MTV 存在明显的相关关系,因此分别纳入多因素分析中。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 患者临床资料及 PET/CT 代谢参数。69 例 ES-SCLC 患者中,吸烟者 43 例(62.3%),体质量减轻 21 例(30.4%),骨转移 32 例(46.4%),肝转移 19 例(27.5%),恶性胸腔或心包积液 42 例(60.9%)。原发灶 SUV_{max} 及 wbMTV_{40%}、wbTLG_{40%}、wbMTV_{2.5}、wbTLG_{2.5} 分别为 13.4(9.9, 16.9)、118.69(69.55, 240.76) cm³、878.37(486.04, 1 687.17) g、249.71(133.14, 421.83) cm³、1 297.04(637.25, 2 810.60) g。以中位数为界值,将上述 PET/CT 代谢参数进行二分类处理,分为高值组 and 低值组。

2. 随访及生存情况。随访期间,69 例 ES-SCLC 患者中,死亡 43 例(62%),存活 26 例(38%),中位

生存时间 15.0(95% CI:11.7~18.3)个月,中位随访时间 22.0(16.0~31.0)个月,患者 1、2 年生率分别为 58.0%、32.3%。

3.预后影响因素分析。单因素分析(表 1)显示,PET/CT 代谢参数中,wbMTV_{2.5}($\chi^2 = 3.98, P = 0.046$)、wbTLG_{2.5}($\chi^2 = 5.80, P = 0.016$)是 ES-SCLC 患者 OS 的影响因素(图 1);一般临床指标中,年龄($\chi^2 = 4.53, P = 0.033$)、骨转移($\chi^2 = 18.05, P < 0.001$)、肝转移($\chi^2 = 27.94, P < 0.001$)是 ES-SCLC 患者 OS 的影响因素。

表 1 69 例广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)患者的单因素生存分析

影响因素	例数	中位生存时间(个月)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			4.53	0.033
<65	38	18		
≥65	31	12		
性别			2.87	0.090
男	55	14		
女	14	-		
吸烟史			0.72	0.397
是	43	15		
否	26	17		
体质量减轻			0.32	0.572
是	21	12		
否	48	16		
骨转移			18.05	<0.001
是	32	7		
否	37	23		
肝转移			27.94	<0.001
是	19	7		
否	50	22		
恶性积液 ^a			0.44	0.508
是	42	15		
否	27	15		
SUV _{max}			0.25	0.617
<13.4	34	16		
≥13.4	35	15		
wbMTV _{40%} (cm ³)			0.03	0.867
<118.69	34	17		
≥118.69	35	15		
wbTLG _{40%} (g)			0.37	0.545
<878.37	34	18		
≥878.37	35	15		
wbMTV _{2.5} (cm ³)			3.98	0.046
<249.71	34	22		
≥249.71	35	13		
wbTLG _{2.5} (g)			5.80	0.016
<1 297.04	34	22		
≥1 297.04	35	11		

注:^a恶性积液包括恶性胸腔或心包积液;wbMTV 为全身肿瘤代谢体积之和,wbTLG 为全身病灶糖酵解总量之和;40%表示取 40% SUV_{max} 为阈值计算得到的值,2.5 表示取 SUV = 2.5 为阈值计算得到的值;-表示无数据

多因素分析显示,年龄[风险比(hazard ratio, HR) = 2.217, 95% CI:1.201~4.092, P = 0.011]、骨转移(HR = 3.355, 95% CI:1.757~6.404, P < 0.001)与肝转移(HR = 5.033, 95% CI:2.498~10.139, P < 0.001)是 ES-SCLC 患者 OS 的独立影响因素。

讨 论

SCLC 是最常见的原发型肺神经内分泌肿瘤,具有恶性程度高、侵袭性强、生长迅速、易耐药复发等特点,是预后最差的恶性肿瘤之一^[5]。准确评估预后有助于临床有针对性地制定个体化治疗方案,提高患者生存率。¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数可量化肿瘤的代谢活性,能在分子水平提供肿瘤细胞的代谢活性信息,其代谢参数与肺癌预后的关系是研究热点。

SUV_{max} 是 ROI 内代谢最高的点,代表肿瘤代谢最活跃、增殖最快的部分,因其易于测量且可重复性强而被临床广泛使用。然而,目前多数研究表明,治疗前原发灶 SUV_{max} 不能有效预测 ES-SCLC 患者的预后^[6-8]。本研究结果也表明,原发灶 SUV_{max} 不是 ES-SCLC 患者 OS 的预测因子。SUV_{max} 在 ES-SCLC 中预后价值有限的原因可能是:(1)ES-SCLC 治疗原则以全身治疗为主,SUV_{max} 越高的患者可能对治疗也更为敏感,因此其潜在的预后价值可能被当前阶段更好的疗效所掩盖。在 Dinc 等^[9]的研究中,SUV_{max} >10 与 SUV_{max} <10 的 2 组患者的客观缓解率分别为 93.3%、59.1%,SUV_{max} 更高的患者越有可能对化疗有反应;Fischer 等^[10]前瞻性评估了 20 例 SCLC 患者,发现与化疗无反应组相比,化疗有反应组患者 SUV_{max} 下降了 47%。(2)由于 SUV_{max} 是单体素测量,可能不能有效反映肿瘤的异质性和 ES-SCLC 患者的整体肿瘤负荷情况。

MTV 和 TLG 是一种基于肿瘤体积的 PET/CT 代谢参数,MTV 代表全身具有较高糖酵解活性的肿瘤细胞的体积,TLG 则可同时反映肿瘤代谢活性和 MTV,二者较 SUV_{max} 能更好地反映肿瘤负荷情况。本研究的单因素分析中,wbMTV_{2.5}、wbTLG_{2.5} 与 ES-SCLC 患者 OS 相关,多因素分析中却无意义;而 wbMTV_{40%}、wbTLG_{40%} 在单变量及多变量分析中均不是患者 OS 的预后因素。Kim 等^[11]研究发现,治疗前 MTV_{2.5}、TLG_{2.5} 不能提示 SCLC 患者的预后,但该研究仅测量了胸腔内病变的代谢参数。Choi 等^[8]分析 68 例 ES-SCLC 患者发现,wbMTV_{3.0} 和 wbTLG_{3.0} 是患者 OS 的独立预后因素。Oh 等^[12]回顾性分析 106 例 SCLC 患者(LS 期 45 例,ES 期 61 例)治疗前的 PET/CT 显像资料,结果表明 wbMTV_{3.0} 可用于识别 LS-SCLC 和 ES-

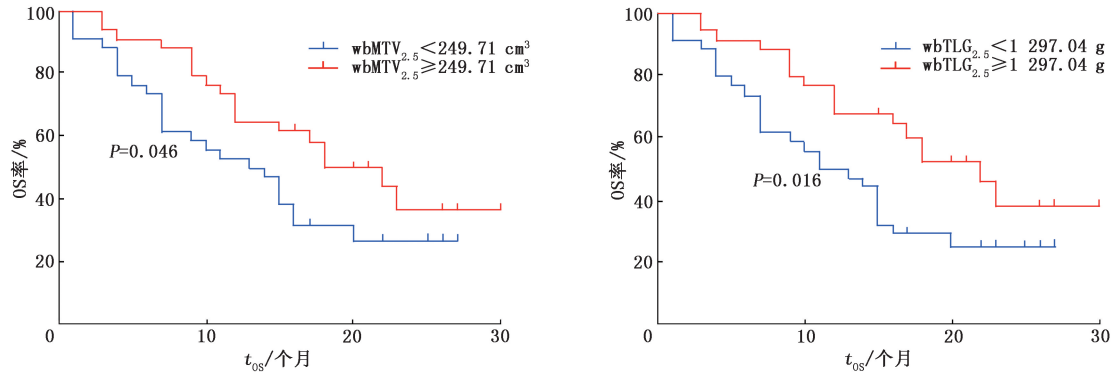


图 1 69 例广泛期小细胞肺癌患者(ES-SCLC) PET/CT 代谢参数 wbMTV_{2.5}、wbTLG_{2.5} 的总生存(OS) 曲线。wbMTV 为全身肿瘤代谢体积之和,wbTLG 为全身病灶糖酵解总量之和;2.5 表示取 SUV=2.5 为阈值计算得到的值

SCLC 患者中预后不同的亚组。在丁重阳等^[6]的研究中,单因素分析发现 wbMTV_{40%} 和 wbTLG_{40%} 与 ES-SCLC 患者的 OS 相关,多因素分析中 wbTLG_{40%} 还是 ES-SCLC 患者 OS 的独立预后因素。本研究结果与上述结果不一致的主要原因可能为:本研究中 ES-SCLC 患者的中位随访时间为 22 个月,而丁重阳等^[6] 随访 41 个月,本研究随访时间相对较短,可能会对统计结果造成一定的影响。

本研究尚存在不足:首先,这是一项回顾性研究,患者治疗方法及化疗周期等存在一定的差异;其次,总体随访时间仍相对较短,一定程度上可能影响了结果的可靠性,后续将继续进行跟踪随访。综上,wbMTV_{2.5} 和 wbTLG_{2.5} 与 ES-SCLC 患者的预后相关,对预测 ES-SCLC 患者预后具有一定的参考价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈平:研究实施、论文撰写;王庆祝、刘保平、杜彪、谢新立、王瑞华:研究指导、论文修改;王心宇:采集数据、统计学分析

参 考 文 献

[1] Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, et al. NCCN guidelines insights: small cell lung cancer, version 2.2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16 (10): 1171-1182. DOI: 10.6004/jncn.2018.0079.

[2] Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer—what limits limited disease? [J]. Lung Cancer, 2002, 37(3): 271-276. DOI:10.1016/s0169-5002(02)00072-7.

[3] Carter BW, Glisson BS, Truong MT, et al. Small cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations [J]. Radiographics, 2014, 34(6): 1707-1721. DOI:10.1148/rg.346140178.

[4] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版) [J].中华肿瘤杂志, 2021, 43(6): 591-621. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20210207-00118. Oncology Society of Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House. Oncology Society of Chinese Medical Association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung

cancer (2021 edition) [J]. Chin J Oncol, 2021, 43(6): 591-621. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20210207-00118.

[5] Ganti A, Loo BW, Bassetti M, et al. Small cell lung cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19 (12): 1441-1464. DOI: 10.6004/jncn.2021.0058.

[6] 丁重阳,郭喆,李洋洋,等. ¹⁸F-FDG PET-CT 在广泛期小细胞肺癌预后判断中的价值 [J].中华肿瘤杂志, 2017, 39(11): 828-834. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.11.005. Ding CY, Guo Z, Li YY, et al. Prognostic value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) in extensive-stage small cell lung cancer [J]. Chin J Oncol, 2017, 39(11): 828-834. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.11.005

[7] Choi EK, Park M, Im JJ, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in small cell lung cancer [J]. J Int Med Res, 2020, 48 (4): 300060519892419. DOI: 10.1177/030006-0519892419.

[8] 郑有璟,霍力,巴建涛,等. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在小细胞肺癌预后评估中的价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(6): 442-445. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.006. Zheng YJ, Huo L, Ba JT, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/CT for prognosis evaluation in patients with small cell lung cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 35(6): 442-445. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.006.

[9] Dinc NS, Aydın K, Odabas H, et al. Pretreatment PET/CT standardized uptake values play a role in predicting response to treatment and survival in patients with small cell lung cancer [J]. Oncol Res Treat, 2016, 39(3): 130-134. DOI:10.1159/000444272.

[10] Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. PET/CT imaging in response evaluation of patients with small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2006, 54(1): 41-49. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.06.012.

[11] Kim H, Yoo IR, Boo SH, et al. Prognostic value of pre- and post-treatment FDG PET/CT parameters in small cell lung cancer patients [J]. Nucl Med Mol Imaging, 2018, 52(1): 31-38. DOI:10.1007/s13139-017-0490-9.

[12] Oh JR, Seo JH, Chong A, et al. Whole-body metabolic tumour volume of ¹⁸F-FDG PET/CT improves the prediction of prognosis in small cell lung cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(6): 925-935. DOI:10.1007/s00259-011-2059-7.

(收稿日期:2021-11-24)