

^{18}F -FDG PET/CT 在分化型甲状腺癌骨转移 ^{131}I 治疗疗效评估中的价值

王丹阳 张笃安 徐菁 叶智轶 王辉 马超

200092 上海交通大学医学院附属新华医院核医学科(王丹阳、徐菁、叶智轶、王辉、马超); 273301 临沂, 平邑县仲村医院内科(张笃安); 200072 上海, 同济大学附属第十人民医院核医学科(马超)

通信作者: 马超, Email: ponymachao@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.005

【摘要】 目的 探讨 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 在分化型甲状腺癌(DTC) 骨转移患者 ^{131}I 治疗疗效评估中的价值。**方法** 回顾性分析 2006 年 1 月至 2017 年 8 月间行 ^{131}I 治疗与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的 35 例 DTC 骨转移患者(男 11 例, 女 24 例, 中位年龄 60 岁)。分别以治疗前后骨转移灶解剖形态学变化与 ^{18}F -FDG 最大标准摄取值($\text{SUV}_{\max}$) 的变化评估疗效, 并以 Kappa 检验分析 2 种方法的一致性。以 Kaplan-Meier 法分析患者的无进展生存期(PFS), 用 log-rank 法检验不同治疗反应组患者间的 PFS 差异。**结果** 代谢学标准($\text{SUV}_{\max}$) 与形态学标准评价 DTC 骨转移疗效的一致性较好(Kappa=0.731, 95% CI: 0.628~0.834; $P<0.01$), 28 例 PET 阳性患者中 2 种方法评价结果一致的有 23 例(82.1%)。5 例患者的形态学评估结果为稳定, 但 PET 显示代谢缓解或进展, 其中 3 例病灶标准摄取值(SUV) 变化与血清甲状腺球蛋白(Tg) 变化趋势一致。代谢学或形态学上呈缓解或稳定的患者 PFS 均优于疾病进展的患者(χ^2 值: 4.132~6.543, 均 $P<0.05$)。**结论** 代谢学与形态学评价标准在 DTC 骨转移疗效评估中的一致性较好。但对于 ^{18}F -FDG 摄取阳性的 DTC 患者, 骨转移灶 SUV 的变化相较于形态学改变有可能更早期、准确地评估疗效并提示预后。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 肿瘤转移; 骨骼; 放射疗法; 碘放射性同位素; 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

基金项目: 国家自然科学基金(81771859)

^{18}F -FDG PET/CT for therapeutic assessment in patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma after ^{131}I treatment Wang Danyang, Zhang Du'an, Xu Jing, Ye Zhiyi, Wang Hui, Ma Chao

Department of Nuclear Medicine, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China (Wang DY, Xu J, Ye ZY, Wang H, Ma C); Department of Internal Medicine, Zhongcun Hospital of Pingyi County, Linyi 273301, China (Zhang DA); Department of Nuclear Medicine, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China (Ma C)

Corresponding author: Ma Chao, Email: ponymachao@163.com

【Abstract】 Objective To explore the value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT for therapeutic assessment in patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma (DTC) after ^{131}I treatment. **Methods** Between January 2006 and August 2017, 35 DTC patients (11 males, 24 females, median age 60 years) with bone metastases who were treated with ^{131}I and underwent ^{18}F -FDG PET/CT scan were retrospectively analyzed. Therapeutic response assessment was based on morphological changes or the maximum standardized uptake value ($\text{SUV}_{\max}$) changes of bone metastases, and the agreement (Cohen's Kappa coefficient) between two methods was analyzed. The progression-free survival (PFS) was estimated by Kaplan-Meier survival analysis and compared among patients with different treatment response (log-rank test). **Results** Morphological changes were consistent with $\text{SUV}_{\max}$ changes in 82.1% (23/28) of patients with positive ^{18}F -FDG uptake (Kappa=0.731, 95% CI: 0.628~0.834, $P<0.01$). Five patients had stable disease according to morphological assessment, while ^{18}F -FDG PET indicated they had metabolic response or disease progression. The serum thyroglobulin (Tg) levels confirmed the accuracy of ^{18}F -FDG PET in 3 of those 5 patients. Compared with the patients with metabolically or morphologically progressive disease, patients who showed metabolically or morphologically stable disease or complete/partial response had significantly favorable prognosis (χ^2 values: 4.132~6.543, all $P<0.05$). **Conclusions** The therapeutic response based on metabolic criteria is in agree with that based on morphological criteria in most of the DTC patients

with bone metastases. The SUV may act as a sensitive and efficient indicator of early therapeutic response or disease progression of bone metastases in DTC patients with positive ^{18}F -FDG uptake.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Skeleton; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81771859)

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 预后较好,但远处转移尤其是骨转移的 DTC 患者生存率下降。 ^{18}F -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET 诊断低分化、高侵袭性的 DTC 病灶灵敏度较高,适用于寻找血清甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 升高但 ^{131}I 全身显像 (whole-body scan, WBS) 阴性的 DTC 复发及转移灶^[1]。 ^{18}F -FDG PET/CT 也是有效的早期疗效评估手段^[2],但其在 DTC 骨转移疗效评估中的价值尚不明确。笔者通过回顾性分析 35 例行 ^{131}I 治疗的 DTC 骨转移患者的临床资料,探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 在疗效评估方面的价值。

资料与方法

1. DTC 骨转移患者。研究对象为 2006 年 1 月至 2017 年 8 月间于本科行 ^{131}I 治疗及 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的 DTC 骨转移患者。DTC 骨转移的诊断标准为:(1)病理证实为 DTC 骨转移;(2)无病理依据,但 ^{131}I WBS 示摄碘阳性骨病灶,经 CT 证实并伴血清 Tg 异常升高 ($\geq 15 \mu\text{g/L}$);(3) ^{131}I WBS 显像阴性,但 ^{18}F -FDG PET 示可疑骨转移灶,经 CT 证实并伴血清 Tg 异常升高^[3-4]。骨转移诊断于患者首次评估时或后续随访中。

2. ^{18}F -FDG PET/CT 显像。所有患者在首次诊断骨转移时接受 ^{18}F -FDG PET/CT 显像,且于 2~5 次 ^{131}I 治疗后行随访 ^{18}F -FDG PET/CT 显像。采用德国 Siemens Biograph mCT-64 PET/CT 仪,检查前患者禁食 6 h 以上,血糖浓度低于 8.3 mmol/L ,安静状态下接受静脉注射 ^{18}F -FDG (按体质量 5.55 MBq/kg),60 min 后行全身显像,扫描范围为颅顶至大腿中部。先采集 CT 图像 (电压 120 kV,电流 300 mA;层厚 3 mm;螺距 1.5),随后采集 PET 图像,2 min/床位。利用感兴趣区 (region of interest, ROI) 技术计算骨病灶的标准摄取值 (standardized uptake value, SUV)。

3. 评估标准。(1)疗效的形态学评价。参照文献^[5]的标准,根据治疗前后骨转移灶在 CT 图像上的变化,将疗效反应分为 4 类:①完全缓解 (complete response, CR),溶骨性病灶处完全性硬化骨质填入或局部骨密度恢复正常;②部分缓解 (partial response, PR),溶骨性病灶处部分硬化骨质填入或

硬化边缘形成,或骨转移病灶的 2 条垂直长径之和缩小 $\geq 50\%$;③疾病进展 (progressive disease, PD),骨转移病灶的 2 条垂直长径之和增大 $\geq 25\%$ 或出现新的骨转移病灶;④病情稳定 (stable disease, SD),介于 PR 与 PD 之间。

(2)疗效的代谢学评价。参照欧洲癌症研究和治疗组织 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 标准^[6],选取每例患者 ^{18}F -FDG 摄取最高的可测量骨病灶作为靶病灶 (≤ 5 个),比较 ^{131}I 治疗前后靶病灶最大 SUV (maximum SUV, SUV_{max}) 之和 ($\Sigma\text{SUV}_{\text{max}}$) 的变化以评估代谢缓解水平。疗效反应分为 4 类:①完全代谢缓解 (complete metabolic response, CMR),所有靶病灶的 ^{18}F -FDG 摄取均恢复正常,且与周围组织相近;②部分代谢缓解 (partial metabolic response, PMR), $\Sigma\text{SUV}_{\text{max}}$ 下降 $\geq 25\%$;③代谢进展 (progressive metabolic disease, PMD), $\Sigma\text{SUV}_{\text{max}}$ 上升 $\geq 25\%$ 或出现新发 ^{18}F -FDG 摄取阳性病灶;④代谢稳定 (stable metabolic disease, SMD),介于 PMR 与 PMD 之间。

(3)血清 Tg 变化。治疗后血清 Tg 上升或下降 $\geq 25\%$ 分别视为 Tg 显著上升或下降,余为稳定。

4. 统计学处理。采用 IBM SPSS 19.0 软件。 $\Sigma\text{SUV}_{\text{max}}$ 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。用 Kappa 一致性检验分析形态学与代谢学疗效评估结果之间的一致性。以 Kaplan-Meier 法分析患者无进展生存期 (progression-free survival, PFS),PFS 指患者确诊骨转移至出现疾病进展或死亡之间的时间,以 M 表示;用 log-rank 法检验各疗效组间的 PFS 差异。 $P < 0.05$ 为一致性或差异有统计学意义。

结 果

1. 共纳入 35 例 DTC 骨转移患者,其中男 11 例,女 24 例;诊断 DTC 骨转移时中位年龄 60 岁,治疗前 Tg 中位值 $217.6 \mu\text{g/L}$ 。患者中乳头状甲状腺癌 18 例,滤泡状甲状腺癌 17 例;单灶骨转移 12 例,多灶骨转移 23 例,其中伴其他部位远处转移 15 例。 ^{131}I 治疗中位累积剂量 36.3 GBq 。随访 1~11 年,中位时间 3.21 年。

80.0% (28/35) 的患者骨转移灶 ^{18}F -FDG 摄取

阳性, 85.7% (30/35) 的患者骨转移灶¹³¹I 摄取阳性, 65.7% (23/35) 的患者骨转移灶¹⁸F-FDG 与¹³¹I 摄取均阳性。28 例¹⁸F-FDG 摄取阳性的患者中, 2 种方法评价一致者有 23 例 (82.1%, 23/28)。其中 35.7% (10/28) 为 CMR 或 PMR, 治疗前、后中位 Σ SUV_{max} 分别为 11.12 (5.53, 18.72) 和 4.29 (1.70, 8.76); 17.9% (5/28) 为 SMD, 治疗前、后中位 Σ SUV_{max} 分别为 8.70 (6.76, 26.12) 和 7.86 (6.90, 24.12); 46.4% (13/28) 为 PMD, 治疗前、后中位 Σ SUV_{max} 分别为 12.00 (6.64, 19.62) 和 19.15 (10.43, 30.44)。28 例患者的形态学与代谢学疗效评价分组见表 1, 2 种评价方法一致性较好 ($Kappa = 0.731$, 95% $CI: 0.628 \sim 0.834$; $P < 0.01$)。5 例评价不一致的患者中, 形态学评价均为 SD, 代谢学评价 3 例为 PMR, 2 例为 PMD; 其中 3 例病灶代谢变化与血清 Tg 变化趋势一致; 2 例 PMD 患者 Tg 显著上升, 1 例 PMR 患者 Tg 显著下降。

表 1 28 例¹⁸F-FDG 摄取阳性的 DTC 骨转移患者¹³¹I 治疗疗效的代谢学与形态学评价 例

代谢学标准	形态学标准			合计
	CR 或 PR	SD	PD	
CMR 或 PMR	7	3	0	10
SMD	0	5	0	5
PMD	0	2	11	13
合计	7	10	11	28

注: CR 为完全缓解, CMR 为完全代谢缓解, DTC 为分化型甲状腺癌, FDG 为脱氧葡萄糖, PD 为疾病进展, PMD 为代谢进展, PMR 为部分代谢缓解, PR 为部分缓解, SD 为疾病稳定

2. 28 例¹⁸F-FDG 摄取阳性的患者中, 形态学评价的 CR 或 PR 组、SD 组各见 1/7 及 2/10 的患者死亡, log-rank 检验提示这 2 组预后均明显优于 PD 组 (中位 PFS 23 个月; χ^2 值: 4.455 和 5.358, 均 $P < 0.05$); 按照代谢学疗效反应评估的 CMR 或 PMR 组 2/10 的患者死亡, 而 SMD 组患者均存活, 2 组患者的预后均明显优于 PMD 组 (中位 PFS 22 个月; χ^2 值: 6.543 和 4.132, 均 $P < 0.05$)。

讨 论

通常, 摄取¹⁸F-FDG 的甲状腺肿瘤分化程度较低且侵袭性较高, 而¹³¹I 摄取可作为甲状腺肿瘤保留分化的指征; 因此 DTC 病灶常呈¹⁸F-FDG 阳性/¹³¹I 阴性或¹⁸F-FDG 阴性/¹³¹I 阳性^[7]。然而, 在本研究中仅 34.3% (12/35) 的 DTC 骨转移患者呈上述显像表现, 而超过半数的患者骨转移灶呈现¹³¹I 和¹⁸F-FDG

摄取双阳性。¹³¹I 和¹⁸F-FDG 同时摄取的现象可能是由¹³¹I 摄取阳性细胞失分化, 使不同分化程度的肿瘤细胞共存于同一病灶内所致。¹⁸F-FDG 和¹³¹I 摄取的双阳性可能提示病灶具有失分化的倾向。

¹⁸F-FDG PET/CT 显像在 DTC 随访中的价值尚不确定^[8-10]。本研究发现代谢学与形态学方法在评价 DTC 骨转移疗效反应方面一致性较好。具体分析 5 例解剖形态学评估结果与¹⁸F-FDG PET 代谢评价不一致的患者时, 笔者发现部分患者在接受¹³¹I 治疗后, 虽然其解剖成像表现为稳定, 但其在¹⁸F-FDG、Tg 代谢水平上已倾向于呈现疾病缓解或进展。与以往研究^[11-12]一致, 肿瘤代谢水平变化早于其解剖结构变化的现象常见, 因而¹⁸F-FDG PET 在 DTC 骨转移患者早期疗效评估中的价值可能优于解剖形态学检查。

虽然生存分析显示形态学与代谢学评估标准均对患者的预后提示意义, 但形态学方法评估为 SD 的 10 例患者中有 2 例死亡, 且这 2 例患者的¹⁸F-FDG 代谢评估均为 PMD。因而, 相较于解剖形态学检查, ¹⁸F-FDG 代谢变化或许能更准确地反映疾病的稳定或进展^[13]。PET/CT 显像可同时提供代谢及形态学信息, 从而能更准确、有效地评估 DTC 骨转移灶的疗效。

本研究仍存在以下缺陷: 首先, 由于 DTC 骨转移的发病率相对其他部位转移较低, 纳入患者的数量有限; 其次, 这些患者在治疗前、后 2 次¹⁸F-FDG PET/CT 显像间接接受了不同次数的¹³¹I 治疗, 单次治疗剂量与累积治疗剂量均差异较大, 这些均可能影响分析结果的准确性。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. Thyroid, 2016, 26 (1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [2] Hagtvedt T, Seierstad T, Lund KV, et al. Diffusion-weighted MRI compared to FDG PET/CT for assessment of early treatment response in lymphoma [J]. Acta Radiol, 2015, 56 (2): 152-158. DOI: 10.1177/0284185114526087.
- [3] 邱忠领, 许艳红, 宋红俊, 等. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效评价和生存分析 [J]. 中华核医学杂志, 2011, 31 (3): 155-159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.03.003. Qiu ZL, Xu YH, Song HJ, et al. Evaluation of ¹³¹I treatment efficacy and prognostication for bone metastases from differentiated thyroid cancer [J]. Chin J Nucl Med, 2011, 31 (3): 155-159.

- DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.03.003.
- [4] Qiu ZL, Song HJ, Xu YH, et al. Efficacy and survival analysis of ^{131}I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10): 3078-3086. DOI: 10.1210/jc.2011-0093.
- [5] Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, et al. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST [J]. J Cancer, 2010, 1: 80-92. DOI:10.7150/jca.1.80.
- [6] Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [^{18}F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group[J]. Eur J Cancer, 1999, 35(13): 1773-1782.
- [7] Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer[J]. J Nucl Med, 1996, 37(9): 1468-1472.
- [8] 陈立, 陈跃. 分化型甲状腺癌骨转移诊断及疗效评价的核素显像研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2016, 40(6): 452-458. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.06.010.
- Chen L, Chen Y. Diagnosis and evaluation of curative effect progress of radionuclide imaging methods in differentiated thyroid cancer of bone metastases[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2016, 40(6): 452-458. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.06.010.
- [9] Seo YL, Yoon DY, Baek S, et al. Detection of neck recurrence in patients with differentiated thyroid cancer: comparison of ultrasound, contrast-enhanced CT and ^{18}F -FDG PET/CT using surgical pathology as a reference standard: (ultrasound vs. CT vs. ^{18}F -FDG PET/CT in recurrent thyroid cancer) [J]. Eur Radiol, 2012, 22(10): 2246-2254. DOI:10.1007/s00330-012-2470-x.
- [10] Ricmann B, Uhrhan K, Dietlein M, et al. Diagnostic value and therapeutic impact of ^{18}F -FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study[J]. Nuklearmedizin, 2013, 52(1): 1-6. DOI:10.3413/nukmed-0489-12-03.
- [11] Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(21): 5260-5268. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-0994.
- [12] Marotta V, Ramundo V, Camera L, et al. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(5): 760-767. DOI:10.1111/cen.12057.
- [13] 刘敏, 程凌霄, 阮茂美, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 在评价索拉非尼治疗 ^{131}I 难治性分化型甲状腺癌疗效中的应用[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1): 88-96. DOI:10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.014.
- Liu M, Chen LX, Ruan MM, et al. ^{18}F -FDG PET/CT imaging in the monitoring of response to sorafenib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. China Oncology, 2016, 26(1): 88-96. DOI:10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.014.

(收稿日期:2018-03-16)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2018 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷

CI(confidence interval), 可信区间

CT(computed tomography), 计算机体层摄影术

CV(coefficient of variation), 变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸

HAV(hepatitis A virus), 甲型肝炎病毒

Hb(hemoglobin), 血红蛋白

HBsAg(hepatitis B surface antigen), 乙型肝炎表面抗原

HBV(hepatitis B virus), 乙型肝炎病毒

HCV(hepatitis C virus), 丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像

PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应

PET(positron emission tomography), 正电子发射体层摄影术

PLT(platelet count), 血小板计数

RBC(red blood cells), 红细胞

RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸

SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机体层摄影术

WBC(white blood cells), 白细胞

WHO(World Health Organization), 世界卫生组织

本刊编辑部