^{18}F-FDG PET/CT体积代谢参数在局限期小细胞肺癌预后的预测价值

林晓平，樊 卫，梁培炎，胡莹莹，张 旭
(华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心 核医学科,广东 广州 510060)

摘 要:【目的】探讨治疗前^{18}F-FDG PET/CT不同代谢参数对局限期小细胞肺癌(SCLC)预后的预测价值。【方法】回顾性分析2005年6月至2016年12月在我院经病理或细胞学、全面影像学检查确诊的局限期SCLC,在治疗前4周进行^{18}F-FDG PET/CT全身显像的54例患者纳入本研究。记录患者一般特征信息,治疗前KPS评分,吸烟史,发病时是否体重减轻,治疗前同期LDH、NSE、OS和PFS。采用固定阈值法系统自动勾画病灶(原发灶+转移灶),所有病灶(原发灶+转移灶)勾画在1个VOI内,自动测量及记录该VOI内的SUV_{max}、SUV_{mean}及SUV_{peak},自动测量并记录病灶固定阈值为SUV_{max}的40%及50%的TLG及MTV,分别命名为$TLG_{40\%}$、$TLG_{50\%}$、$MTV_{40\%}$、$MTV_{50\%}$。采用Kaplan-Meier法进行生存分析比较,Cox模型分析预后因素。【结果】本组^{18}F-FDG代谢参数结果:$pSUV_{max}$中位数为11.4(1.7 ~ 24.6),SUV_{max}中位数为13.92(2.61 ~ 43.28),SUV_{mean}中位数为8.31(1.71 ~ 26.85),SUV_{peak}中位数为10.51(1.49 ~ 27.48)。$TLG_{40\%}$中位数340.22(16.58 ~ 2 827.26)、$TLG_{50\%}$中位数为215.645(1.70 ~ 2 270.36)、$MTV_{40\%}$中位数36.71(1.15 ~ 259.47)cm^3、$MTV_{50\%}$中位数为19.65(0.93 ~ 1 900.00)cm^3。局限期SCLC患者预后单因素及多因素分析结果显示:$TLG_{50\%}$是OS的独立预后因素($P = 0.013$),但不是PFS预后影响因素($P > 0.05$)。$pSUV_{max}$、SUV_{max}、SUV_{mean}、SUV_{peak}均不是OS及PFS预后影响因素($P > 0.05$)。【结论】体积代谢参数$TLG_{50\%}$是LD期SCLC总生存时间的独立预后因素。^{18}F-FDG PET/CT体积代谢参数(TLG及MTV)与局限期SCLC预后有关,可为临床医生个体化治疗提供依据。

关键词:小细胞肺癌;局限期;^{18}F-FDG PET/CT;预后;SUV;TLG;MTV
中图分类号:R814 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2017)05-0765-09

Value of ^{18}F-FDG PET/CT with Volume Metabolic Parameters for Prognosis Evaluation in Limited-Disease Small Cell Lung Cancer

LIN Xiao-ping, FAN Wei, LIANG Pei-yan, HU Ying-ying, ZHANG Xu
(Nuclear Medicine Department, State Key Laboratory of Oncology in South China//Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, 510060, China)
Corresponding to: FAN Wei; E-mail: fanwei@sysucc.org.cn

Abstract:【Objective】To investigate the prognostic value of ^{18}F-FDG PET/CT with different metabolic parameters in newly diagnosed limited-disease (LD) small cell lung cancer (SCLC).【Methods】Retrospective analysis was carried out in the patients between June 2005 to December 2016 in our hospital confirmed of LD SCLC by pathology or cytology and comprehensive imaging. Fifty-four patients were recruited. Record the general characteristics of patients, pre-treatment KPS score, smoking status, weight loss, serum LDH, NSE, OS, PFS. All lesions (primary lesions + metastases) were sketched out within one VOI, and the SUV_{max}, SUV_{mean} and SUV_{peak} in the VOI were automatically measured and recorded. The automatic measurement was performed by the fixed threshold method. The thresholds of tumor of MTV and TLG were 40% and 50% of SUV_{max}. The TLG and MTV were identified as $TLG_{40\%}$, $TLG_{50\%}$, $MTV_{40\%}$ and $MTV_{50\%}$ respectively. Kaplan-Meier method was used for survival analysis. All the prognostic factors were analyzed by Cox model.【Result】The median SUV_{max} was 13.92 (2.61 ~ 43.28), the median of SUV_{mean} was 8.31 (1.71 ~ 26.85) and the median of SUV_{peak} was 10.51 (1.49 ~ 27.48). The median of $TLG_{40\%}$ was 340.22 (16.58 ~ 2 827.26), the median of $TLG_{50\%}$

收稿日期:2017-05-22
基金项目:广东省食管癌研究所科技计划青年项目(Q201603)
作者简介:林晓平,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤核医学,E-mail:linxp@sysucc.org.cn;樊卫,通信作者,E-mail:fanwei@sysucc.org.cn

was 215.645 (1.70 ~ 2 270.36), the median of $MTV_{40\%}$ was 36.71 (1.15 ~ 259.47 cm^3), the median of $MTV_{50\%}$ was 19.65 (0.93 ~ 1900.00) cm^3. Univariate and multivariate analysis of metabolic index and prognosis showed that $TLG_{50\%}$ was the prognostic factor of OS (P = 0.013), but not of PFS (P > 0.05). The SUV_{max}, SUV_{mean} and SUV_{peak} were not the prognostic factors of OS and PFS (P > 0.05).【Conclusion】The volume metabolic parameters $TLG_{50\%}$ was the independent prognostic factor of the overall survival time of the LD SCLC. The volume metabolic parameters (TLG and MTV) of ^{18}F-FDG PET/CT were related to the prognosis of SCLC, which could provide the basis for individual chemotherapy.

Key words: small cell lung cancer; limited-disease; ^{18}F-FDG PET/CT; prognosis; SUV; TLG; MTV

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(5): 765-773]

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)恶性度高,易远处转移,脑是其最常见转移部位。局限期SCLC在化疗缓解后推荐进行全脑预防性照射(prophylactic cranial irradiation, PCI),但此方法可能存在远期神经毒性。SCLC异质性高,局限期治疗后发生脑转移几率及发生时间个体差异大。目前认为局限期SCLC是一种潜在的可治愈性疾病,当使用铂类化疗加同时胸腔放射治疗时,长期存活率约为20%[1]。超分割胸部放射和PCI可以明显改善部分局限期SCLC患者的总生存期。影响肿瘤预后的因素有很多,而肿瘤自身生物学行为特性及发病时的肿瘤负荷等个体差异尤为重要。如果局限期SCLC能在治疗前全面了解肿瘤负荷及生物学行为特征,则有助于预测预后并指导包括PCI在内的治疗方案的选择。^{18}F-FDG PET/CT不仅可以实现一次性全身显像确定肿瘤侵犯范围以明确分期,还可以提供病变的代谢信息,进一步提示肿瘤生物学行为及肿瘤负荷。标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)尤其是最大标准摄取值(SUV_{max})是PET/CT临床及科学研究中应用最多的半定量分析指标,但SUV测定的是病灶内代谢最高的像素/体素点,不能反映肿瘤整体的代谢活性及代谢容量,无法评估肿瘤整体的代谢情况。肿瘤代谢体积(metabolic total volume, MTV)及糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)是PET/CT显像的包含体积在内的不同于SUV的另一类代谢参数,MTV不仅能测量肿瘤体积,也显示代谢活性,有别于解剖影像CT或MRI计算肿瘤体积,而TLG则结合了肿瘤代谢体积及^{18}F-FDG代谢摄取的综合因素,可以全面反映肿瘤病灶整体的代谢特点。目前针对MTV及TLG对初诊LD SCLC预测预后的研究结果不一致。本研究拟比较局限期SCLC患者^{18}F-FDG PET/CT不同代谢参数,为这部分患者提供更多的肿瘤生物学行为及肿瘤负荷的信息,帮助区分这部分患者的不同预后,以进一步完善局限期SCLC的预后评估体系并指导个体化治疗方案的制定。

1 材料与方法

1.1 资料与方法

回顾性分析2005年6月至2016年12月在我院经病理或细胞学、全面影像学检查确诊的局限期SCLC,在治疗前4周进行^{18}F-FDG PET/CT全身显像。入组标准:①经病理确诊的初治局限期SCLC患者;②住院基本资料完整;③在本院接受首程治疗(包含化疗、手术治疗、手术联合化疗、手术联合放化疗以及其他综合治疗)。排除标准:①病例资料不完整;②无明确病理报告的患者;③PET/CT检查前进行任何抗肿瘤治疗的患者;④在发现SCLC前5年内曾患其他肿瘤的患者;⑤广泛期SCLC;⑥PET/CT无法在一个VOI中准确勾画病灶范围。共54例患者纳入本研究。本研究经患者知情同意,报本单位伦理委员会并在本单位RDD进行数据备案。

随访方式为门诊随访和/或电话随访。随访截止日期为2017年3月31日,有6例失访,随访率88.7%,将失访病例最后一次随访日期按死亡日期计算。总生存时间(overall survival, OS)为主要研究终点,即治疗前PET/CT检查至死亡的时间,无进展生存时间(progression free survival, PFS)为次要研究终点,即治疗前PET/CT检查至首次疾病进展或无疾病进展而因其他原因死亡的时间。治疗前同期血清LDH及NSE测定时间与PET/CT检查时间间隔在2周内。

记录患者一般特征信息,治疗前KPS评分,吸烟史,发病时是否体质量减轻,治疗前同期LDH、NSE、OS和PFS。在SyngoVia工作站上采用

固定阈值法系统自动勾画病灶（原发灶+转移灶），包括原发灶及转移灶在内的所有病灶勾画在1个感兴趣体积（volume of interest，VOI）内，自动测量及记录该VOI内的SUV_{max}、SUV_{mean}及SUV_{peak}，自动测量并记录病灶固定阈值为SUV_{max}的40%及50%的TLG及MTV，分别命名为$TLG_{40\%}$、$TLG_{50\%}$、$MTV_{40\%}$、$MTV_{50\%}$。

1.2　主要仪器及药物

所有患者采用GE Discovery ST及Siemens Biograph mCT进行检查，显像剂为^{18}F-脱氧葡萄糖（^{18}F-FDG，原子高科股份有限公司广州分公司生产），纯度>95.00%。患者空腹4 h以上，测量血糖水平在11.1 mmol/L以下，注射显像剂前平静休息10～15 min，平静状态下按体质量5.5～7.4 MBq/kg静脉注射^{18}F-FDG，随后在暗室静息状态下平卧50～60 min，排尿后行图像扫描。显像范围从头部到双大腿中段，PET扫描每床位2～2.5 min；CT扫描电压120 kV，并根据扫描部位身体厚度及密度进行管电流自动调节。将PET和CT图像传送到工作站进行图像自动对位融合显示。

1.3　^{18}F-FDG PET/CT显像方法及读片标准

分析图像前，诊断医生充分了解患者的病史（包括糖尿病史、手术外伤史、发病经过）及实验室检查结果。读片时首先观察全身PET的MIP图，评估^{18}F-FDG在患者体内分布情况，然后横断面逐层观察病变的部位、大小及代谢状况。所有PET/CT结果由两名有经验的核医学科医生阅片。

1.4　统计指标及统计学方法

数据汇总整理后，采用统计软件包进行统计分析，对SUV、MTV、TLG、LDH、NSE、OS、PFS等计量资料进行正态性检测和方差齐性检测，服从近似正态分布的计量数据以（$\bar{x} \pm s$）表示，采用t检验；不符合正态分布的计量数据以中位数表示，采用秩和检验。代谢参数之间的相关性计算采用Pearson法。采用Kaplan-Meier法进行生存分析比较。Cox模型分析预后因素。统计结果以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　临床病例特征

入组54例患者（表1），男性50例，女性4例，年龄中位数59（32～81）岁。治疗前KPS评分，70分

表1　54例局限期SCLC临床特征

Table 1　Patients characteristic in 54 patients with LD SCLC

Characteristics	*n*	%
Gender		
Male	50	92.6
Female	4	7.4
Age，median（range），yr	59（32~81）	
Performance status（KPS）		
70	1	1.9
80	6	11.1
90	47	87.0
Weight Loss		
Yes	16	29.6
No	38	70.4
Smoking Status		
Yes	11	20.4
No	43	79.6
T Stage		
T1	11	20.4
T2	25	46.2
T3	7	13.0
T4	11	20.4
N Stage		
N0	6	11.1
N1	7	13.0
N2	19	35.2
N3	22	40.7
TNM stage		
Ⅰ	4	7.4
Ⅱ	8	14.8
Ⅲ	42	77.8
Initial Chemotherapy		
EP	44	81.5
non-EP	10	18.5
Curative Thoracic Radiotherapy		
Yes	41	81.5
No	13	24.1
PCI		
Yes	24	44.4
No	30	55.6
LDH（U/L）		
> 245	18	33.3
≤ 245	36	66.7
NSE（ng/mL）[1)]		
> 15.2	40	76.9
≤ 15.2	12	23.1

1）Excluding two patients

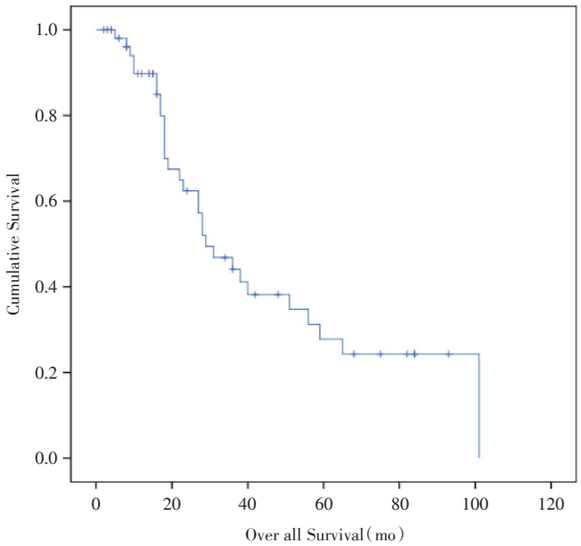


图1 54例局限期SCLC总生存期生存曲线

Fig.1 The overall survival curve of 54 patients with LD SCLC

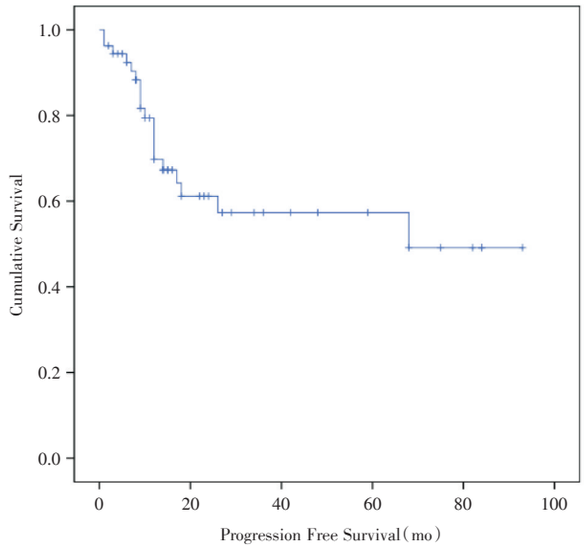


图2 54例局限期SCLC无进展生存期生存曲线

Fig.2 The progression free survival curve of 54 patients with LD SCLC

1例、80分6例、90分47例。本组患者中,38例有吸烟史,16例无吸烟史。治疗前患者体质量减轻11例,无体质量减轻43例。T分期中,T1期11例、T2期25例、T3期7例、T4期11例。N分期中,N0期6例、N1期7例、N2期19例、N3期22例。TNM总分期中,Ⅰ期4例、Ⅱ期8例、Ⅲ期42例。本组治疗前均进行同期LDH检查,其中LDH升高18例,正常36例,中位数为211.80(118.50 ~ 530.30)U/L。治疗前进行同期NSE检查52例,其中NSE升高40例,正常12例,中位数为27.64(6.02 ~ 243.50)U/L。

2.2 随访结果

中位随访时间20.5个月(2~101个月),本组病情进展共19例,死亡24例。中位总生存时间为29个月(95%CI,18.4~39.5个月;图1 – 2),中位无进展生存时间为68个月(95%CI,43.6~68.8个月)。1年、2年及3年总生存率分别为89.8%、79.9%及46.8%。1年、2年及3年无进展生存率分别为88.3%、79.4%及61.2%。

2.3 各代谢参数结果

SUV_{max}中位数为14.0(2.6 ~ 43.3),SUV_{mean}中位数为8.3(1.7 ~ 26.9),SUV_{peak}中位数为10.6(1.5 ~ 27.5)。$TLG_{40\%}$中位数341.2(16.6 ~ 2 827.3)、$TLG_{50\%}$中位数为218.42(1.7 ~ 2 270.4)、$MTV_{40\%}$中位数37.9(1.2 ~ 259.5)cm^3、$MTV_{50\%}$中位数为21.0(0.9 ~ 1 900.0)cm^3(图3 – 4)。

2.4 预后参数单因素分析

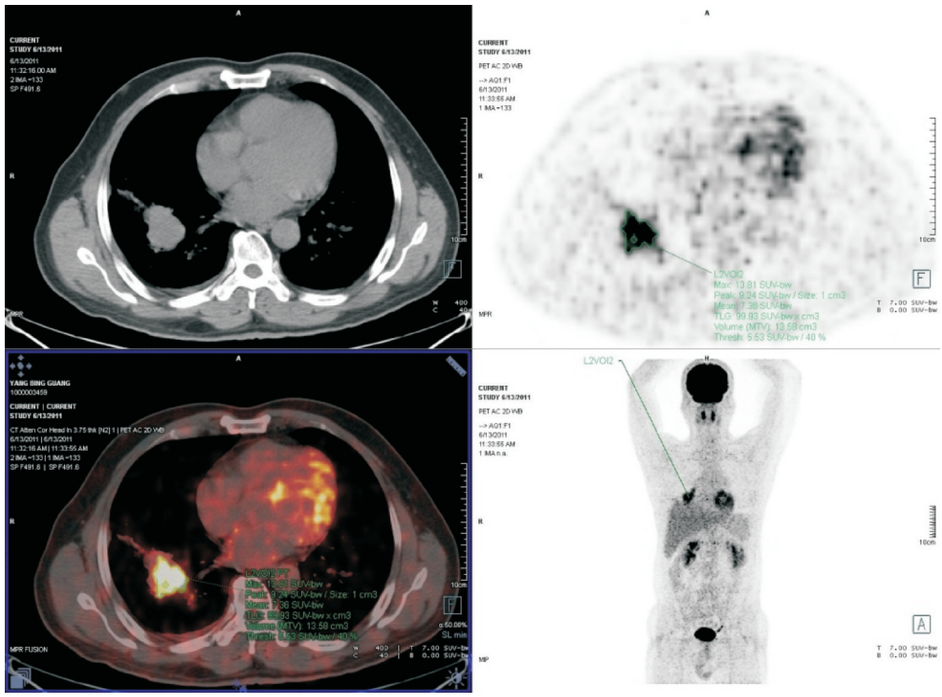
2.4.1 *一般临床特征与预后指标单因素分析* KPS评分及吸烟史是OS的预后影响因素(P = 0.009及0.005),但不是PFS的预后影响因素(P > 0.05)。性别、年龄、体质量减轻、TNM分期、T分期、N分期、是否进行胸部放疗、是否PCI、治疗前LDH水平均不是OS及PFS的预后影响因素(P > 0.05;表2)。

2.4.2 *代谢指数与预后单因素分析* $TLG_{50\%}$是OS预后影响因素(P = 0.014),但不是PFS预后影响因素(P > 0.05;表3)。

2.4.3 *预后参数多因素分析* 将与OS有关的$TLG_{50\%}$、KPS评分及是否吸烟进行多因素分析,显示均为OS独立预后因素(P < 0.05;表4)。

3 讨 论

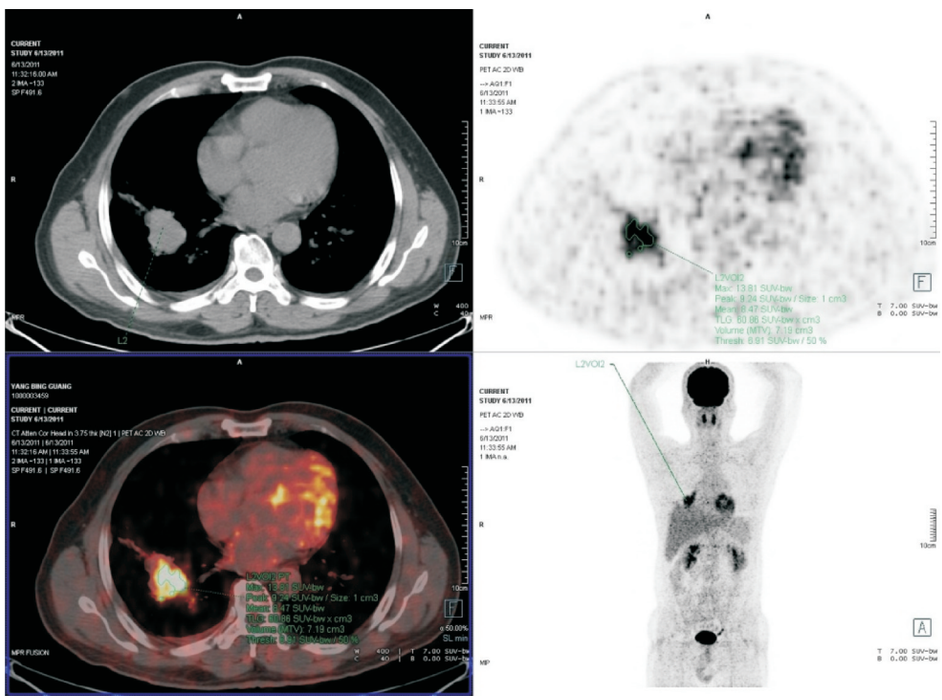
在SCLC预后方面,目前认为其影响因素主要有分期、体力状态、体质量下降、肿瘤负荷及相关标志物升高[2],分期是最重要的预后影响因素。部分预后影响因素在研究中已被证实,但是仍有部分影响因素尚存在争议。本研究对象为局限期SCLC患者,VGLA分期在入组时已均一化。将TNM分期、T分期及N分期分别进行COX单因素回归分析,结果显示均无统计学差异,而体质量



56/F，SCLC of the inferior in the right lung. T2aN0M0（IIa）. $pSUV_{max}$ was 9.5. SUV_{max} was 13.81. SUV_{mean} was 7.4. SUV_{peak} was 9.2. $TLG_{40\%}$ was 99.7. $TLG_{50\%}$ was 13.6. $MTV_{40\%}$ was 60.9 cm^3. $MTV_{50\%}$ was 7.2 cm^3. OS was 59 months and PFS was 13 months.

图3　病灶固定阈值为SUV_{max}的40%的TLG及MTV

Fig.3　The threshold of tumor of MTV and TLG were 40% of SUV_{max}



56/F，SCLC of the inferior in the right lung. T2aN0M0（IIa）. $pSUV_{max}$ was 9.5. SUV_{max} was 13.81. SUV_{mean} was 7.4. SUV_{peak} was 9.2. $TLG_{40\%}$ was 99.7. $TLG_{50\%}$ was 13.6. $MTV_{40\%}$ was 60.9 cm^3. $MTV_{50\%}$ was 7.2 cm^3. OS was 59 months and PFS was 13 months.

图4　病灶固定阈值为SUV_{max}的50%的TLG及MTV

Fig.4　The threshold of tumor of MTV and TLG were 50% of SUV_{max}

表2 54例局限期SCLC患者一般临床特征与预后指标单因素分析

Table 2 Univariate analysis of the clinical features and the prognosis in 54 patients with LD SCLC

	OS			PFS		
	P	HR	95% CI	*P*	HR	95% CI
Gender	0.493	1.523	0.458~5.066	0.705	0.677	0.090~5.091
Age	0.512	1.014	0.974~1.055	0.506	0.985	0.941~1.030
KPS	0.008[1)]	0.870	0.785~0.963	0.569	1.056	0.875~1.276
Smoking status	0.004[1)]	0.323	0.149~0.699	0.102	0.449	0.172~1.172
Weight loss	0.068	2.219	0.942~5.228	0.101	2.389	0.844~6.758
TNM stage	0.847	0.952	0.579~1.565	0.789	1.111	0.515~2.394
T stage	0.868	0.969	0.670~1.402	0.549	0.868	0.546~1.380
N stage	0.650	1.080	0.775~1.505	0.131	0.746	0.510~1.091
Curative Thoracic Radiotherapy	0.934	1.039	0.420~2.569	0.896	0.928	0.303~2.847
PCI	0.085	0.508	0.235~1.098	0.466	0.712	0.285~1.777
LDH	0.769	0.999	0.995~1.004	0.648	0.998	0.992~1.005
NSE	0.289	1.004	0.996~1.012	0.977	1.000	0.989~1.012

1)$P < 0.05$

表3 54例局限期SCLC患者代谢指数与预后指标单因素分析

Table 3 Univariate analysis of the metabolic parameters and the prognosis in 54 patients with LD SCLC

	OS			PFS		
	P	HR	95.0% CI	*P*	HR	95% CI
$TLG_{40\%}$	0.053	1.001	0.952~1.002	0.585	1.000	0.998~1.001
$MTV_{40\%}$	0.148	1.006	0.998~1.015	0.582	0.997	0.987~1.007
$TLG_{50\%}$	0.013[1)]	1.002	1.000~1.003	0.717	1.000	0.998~1.001
$MTV_{50\%}$	0.992	1.000	0.997~1.003	0.674	0.998	0.989~1.007

1)$P < 0.05$

表4 54例局限期SCLC患者OS多因素分析结果

Table 4 Multivariate analysis of overall survival in 54 patients with LD SCLC

	B	*SE*	Wald	*P*	HR	95% CI
$TLG_{50\%}$	0.002	0.001	5.519	0.019[1)]	1.002	1.000~1.003
KPS	−0.124	0.061	4.180	0.041[1)]	0.884	0.785~0.995
Smoking Status	−1.330	0.408	10.600	0.001[1)]	0.265	0.119~0.589

1)$P < 0.05$

下降及NSE、LDH等标志物情况COX单因素回归分析也显示无统计学差异。

既往评估肿瘤负荷通常依靠手术肿瘤标本大小或CT断层扫描,但此类方法受肿瘤形状、无功能肿瘤坏死组织的局限,增加假阳性率,测得的肿瘤直径和体积并不能代表肿瘤活性成分的实际大小,且SCLC治疗手段是以化疗为主的综合治疗,无法将所有肿瘤病灶都切除以评估肿瘤负荷。^{18}F-FDG PET/CT一次扫描可了解全身情况,不但能够显示肿瘤大小、侵犯范围及肿瘤负荷,还可以通过分析病灶对^{18}F-FDG的摄取情况,间接判断肿瘤细胞的增殖和生长能力等生物学特征。因此,解剖影像及代谢影像结合于一身的^{18}F-FDG PET/CT可以提示肿瘤负荷及肿瘤生物学特性,无创且直观依据肿瘤内异常的葡萄糖代谢信息和肿瘤形态、病灶分布等来评估肿瘤负荷更加方便、全面、精确。

本研究认为TLG及MTV理论上有较好的预后预测效能。肿瘤代谢体积越大,意味着克隆源性细胞数目越多,对放疗的抵抗性、乏氧的存在及

乏氧水平，和肿瘤细胞的转移潜能与肿瘤代谢体积密切相关[3-4]。本研究结果显示，非体积代谢参数（SUV）及 $MTV_{50\%}$ 与局限期SCLC预后无关，$TLG_{50\%}$ 为LD期SCLC总生存期的独立预测因素。SUV在局限期SCLC的预测作用不如肿瘤体积代谢参数，与部分研究结果类似，这与肿瘤生物学行为有关，SUV是所有病灶中代谢最高的点，代表肿瘤代谢最活跃增殖最快的部分，可能对治疗最敏感，而肿瘤代谢体积则是所有肿瘤代谢活跃细胞的集合，表示肿瘤整体负荷，虽然SCLC对放疗化疗治疗反应好，但也容易复发/转移，且容易耐药，肿瘤负荷及有代谢部分的体积的大小与个体内存在不同克隆的肿瘤组织的多少关系更直接，因此与预后关系更密切。相对于广泛期SCLC，局限期SCLC的异质性更强，总生存期、无进展生存期及无脑转移生存期等预后差别更大，部分患者甚至长期存活，结合 $TLG_{50\%}$ 提示的肿瘤负荷的大小，有助于临床采取相应的治疗策略。

对于 ^{18}F-FDG PET/CT在SCLC中的应用，Oh等[5]回顾性分析了经病理证实的SCLC治疗前 ^{18}F-FDG PET/CT的106例患者（平均年龄67岁，范围42～89岁，局限期45例，广泛期61例），他们使用Cox比例风险模型，将年龄、性别、体力状态、LDH、治疗手段、分期、SUV_{max} 和全身MTV预测OS和PFS，并使用全身MTV联合常规分期和TNM分期进行亚组分析；结果显示，SUV_{max} 高低与预后无关，而单因素和多变量分析显示，分期和全身MTV均为死亡和进展的独立预后因素。Kwon等[6]对59例局限期SCLC治疗前 ^{18}F-FDG PET/CT的研究结果显示，在多因素分析中，调整年龄、性别、体力状态、肿瘤分期和治疗方式后，MTV_{sum} 是PFS的预后因子（每增加10 cm^3，HR = 1.027，P = 0.034）。Ong等[7]针对120例进行规范治疗（铂类化疗及中位剂量为45 Gy的胸部放疗）的局限期SCLC进行了代谢指数（包括 SUV_{max}、SUV_{mean}、MTV及TLG）及预后指标（包括总体生存、远处失败、无病生存和局部失败）分析，结果显示，中位随访34个月，中位OS为26.9个月，2年总生存率为53.2%，5年总生存率为33.1%；原发性肿瘤的 SUV_{max}、SUV_{mean}、MTV和TLG在单变量分析中与OS、局部失败（LRF）和DFS无明显相关性；MTV在单变量分析中与DFS明显相关但在多因素分析无关；该研究分析表明，即使使用先进的指标，治疗前PET对放疗化疗后的局限期SCLC患者的结局没有独立的预后价值。ZHu等[8]回顾性分析了98例治疗前 ^{18}F-FDG PET/CT SCLC患者所有恶性病变的代谢肿瘤体积（MTV），综合标准摄取值（iSUV）和 SUV_{mean}、SUV_{max}，全组中位OS和PFS为16.7个月和9.8个月；与MTV较小者相比，MTV较大者中位OS（9.6个月 vs 23.2个月，P < 0.001）和PFS（6.9个月 vs 15.5个月，P < 0.001）更短；在多变量分析中，MTV、iSUV、肿瘤分期和LDH是OS和PFS的显著预后因素，而 SUV_{max} 与OS和PFS无关。在亚组分析中，局限期较大MTV者比较小MTV中位OS和PFS更短，广泛期较大MTV者比较小MTV中位OS和PFS更短，MTV和iSUV是SCLC患者生存的重要独立预后因素，研究认为MTV或iSUV可以识别局限期和广泛期SCLC中进展或死亡风险较高的患者亚组。

本研究采用固定阈值法系统自动勾勒病灶较高代谢部分的边界，克服了以往手工勾勒感兴趣区时受操作者主观影响而造成的不同操作者之间引起的差别，有效地控制了观察者的选择性偏倚。本研究对象为局限期SCLC，为病变局限于一侧胸腔，包括有/无同侧肺门、有/无同侧纵隔、有/无同侧锁骨上淋巴结转移，所在区域出现的生理代谢多为心肌摄取，在病灶勾画方面较容易辨认并可通过调整VOI形状及大小，保证所有肿瘤病灶均在VOI内，同时避免将生理代谢划入VOI中。使用自动化算法对MTV值进行快速测量，可省去了半定量步骤，使肿瘤体积参数的测量更加高效。但本研究未将超过1个VOI的局限期SCLC纳入，如果使用固定阈值法勾画高代谢灶的边界无法实现一个VOI包括全身所有病灶，则需要逐个测量后再相加，容易造成误差，而手工勾画则易受操作者主观影响，故本研究把这小部分局限期SCLC病例剔除，规避了由此产生的测量误差，数据更加准确、可靠。

SUV_{max} 关注的是 ^{18}F-FDG摄取最高的某一区域，是一种基于肿瘤代谢程度的半定量参数，MTV是图像上SUV处于某给定范围的全部体素的体积，一种基于肿瘤体积大小的参数，而TLG在计算过程中，引入了 SUV_{mean} 这一反映肿瘤平均糖酵解水平的参数，既考虑了肿瘤的体积，同时也兼顾了肿瘤的糖酵解程度。TLG既包含SUV又包含MTV的参数，更为接近于PET成像原理及肿瘤负荷的

概念[9]。MTV是图像上SUV处于某给定范围的全部体素的体积,一种基于肿瘤体积大小的参数在PET/CT图像上以SUV2.5为阈值扣除本底,或者在在PET/CT每一个横断面图像上勾画肿瘤代谢轮廓,然后计算病灶各个层面上FDG积聚的总体积,即MTV。而TLG则由MTV乘以SUV_{mean}所得。因勾画ROI所界定的SUV阈值不同,计算MTV及TLG的算法有多种[10],其中由3种最常用:绝对阈值法、相对阈值法和背景法(基于本底的动态阈值算法)。三种方法中,绝对阈值法以SUV=2.5为勾画阈值,方法最简单,但准确性最低[9]。相对阈值法复杂程度及准确度居中。SUV的影响因素较多,包括物理性及生理性等,物理性因素包括ROI的勾画、病灶大小、重建算法、图像采集时间、采集方式、衰减校正方法、系统分辨率及系统性能等,生理性因素主要是体脂比、血糖水平及患者本身的状态等[11]。Laffon等[12]针对10例肺癌患者的13个结节,在注射后60~110 min间继续动态测量,比较了不同百分比阈值(包括40%,50%,60%,70%和80%)对病灶TLG测量的影响,结果显示,40%阈值的相对测量误差和重复性为14.5%~20.4%(95%CI),TLG与体积之间的变化无显著差异。对于其他阈值,TLG的变异性与体积或SUV_{mean}的变异性差别明显,阈值越高TLG变异性越大。因此,目前临床上相对阈值法通常以40% SUV_{max}为勾画阈值[9]。背景法是通过选取病灶周围背景组织3个层面任意勾画约10个ROI,然后计算所有ROI的SUV平均值获得SUV背景,通过公式SUV=SUV背景+20%(SUV_{max}-SUV背景)最终界定勾画阈值,此方法准确性最高,但较为复杂[9]。本研究所用的Syngo Via工作站默认为40%,文献中有采用50%,也有经过自行摸索采用本单位个体化阈值。本研究最后选用了40%及50%的SUV_{max}作为勾画阈值,选择这2个勾画阈值也是为了观察不同阈值测量结果的差异。结果显示,在预后单因素分析中,$MTV_{50\%}$与预后无关,其原因有待进一步研究。

本研究结果还显示,KPS评分及是否吸烟均为LD SCLC总生存期的独立预测因素。KPS评分及是否吸烟也是局限期SCLC总生存期的独立预后因素,这与部分研究结果相似,患者体能状态与治疗手段的选择有关,如果体能状态差,无法选择积极的治疗手段或者剂量,势必会影响治疗效果,同时,体能状态差也提示患者恶病质程度,间接提示肿瘤的生物学行为。

本研究尚存在一些不足:①本研究为回顾性研究,且纳入研究的样本量较小,尚需进行大样本、多中心、前瞻性研究。②本研究使用了2台不同PET/CT扫描仪,可能存在偏倚,但我科定期进行质量控制,使用同一个的扫描方案,最大程度保证了扫描的一致性,将不同机器产生的误差降至最低。③SCLC主要治疗手段为化疗及放疗,代谢活跃灶的性质由阅片者结合图像特点及临床资料进行判断,部分可能经过病理检查确诊,但无法实现全部转移灶通过病理确诊,有可能合并有非肿瘤性高代谢,如肺部炎症、纵隔及肺门淋巴结炎症等。另外,本研究时间跨度较大(2005年至2016年),但由于SCLC的治疗手段及治疗方案近三十年来均无大的变化,与NSCLC明显不同,因此,在预后分析中有关治疗方面仅比较了是否进行胸部放疗及是否进行PCI。

综上所述,^{18}F-FDG PET/CT体积代谢参数(TLG及MTV)与局限期SCLC预后有关,可为临床医生个体化治疗提供依据。本研究初步显示了肿瘤代谢体积测定对局限期SCLC患者预后的预测价值,将为对同一临床分期的患者进行危险度分层提供一个新的预测指标,有助于为高危患者采取更加积极的治疗方法,从而提高患者的预后。

参考文献

[1] Kalemkerian GP. Advances in the treatment of small-cell lung cancer [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 31(1): 94-101.

[2] Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: Analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years [J]. Cancer, 2000, 89(): 523-533.

[3] Ball DL, Fisher R, Burmeister B, et al. Stage is not a reliable indicator of tumor volume in non-small cell lung cancer: A preliminary analysis of the Trans-Tasman radiation oncology group 99-05 database [J]. Thorac Oncol, 2006, 1(7): 667-672.

[4] Okunieff P, Hoeckel M, Dunphy EP, et al. Oxygen tension distributions are sufficient to explain the local response of human breast cancer treated with radiation alone [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 26

(4)：631-636.

[5] Oh JR, Seo JH, Chong A, et al. Whole-body metabolic tumour volume of ^{18}F-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.

[6] Kwon SH, Hyun SH, Yoon JK, et al. The highest metabolic activity on FDG PET is associated with overall survival in limited-stage small-cell lung cancer [J]. Medicine, 2016, 95(5): e2772.

[7] Ong LT, Dunphy M, Foster A, et al. Prognostic value of preradiotherapy ^{18}F-FDG PET/CT volumetrics in limited-stage small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(3): 184-188.

[8] Zhu D, Ma T, Niu Z, et al. Prognostic significance of metabolic parameters measured by ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2011, 73(3): 332-337.

[9] 吴忠仕，简志祥，余敏，等. 术前^{18}F-2-脱氧葡萄糖PET/CT测定肿瘤负荷在胰腺癌预后判断中的价值[J]. 中国老年学杂志，2016，36(12)：2948-2951.
Wu ZS, Jian ZX, Yu M, et al. Evaluation of tumor burden in the prognosis of pancreatic cancer by preoperative ^{18}F-2-deoxyglucose PET/CT [J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(12): 2948-2951.

[10] Frings V, van Velden FH, Velasquez LM, et al. Repeatability of metabolically active tumor volume measurements with FDG PET/CT in advanced gastrointestinal malignancies: A multicenter study [J]. Radiology, 2014, 273(2): 539-548.

[11] 吴一田，耿建华. 正电子发射断层扫描标准摄取值及其在肿瘤诊断中的应用进展[J]. 中国医学装备，2017，14(1)：117-121.
Wu YT, Geng JH. The update of positron emission tomography standard uptake and its application in tumor diagnosis [J]. China Med Equip, 2017, 14(1): 117-121.

[12] Laffon E, de Clermont H, Lamare F, et al. Variability of total lesion glycolysis by ^{18}F-FDG-positive tissue thresholding in lung cancer [J]. J Nucl Med Technol, 2013, 41(3): 186-191.

（编辑　余　菁）

（上接第764页　from page 764）

[12] Buisson A, Joubert A, Montoriol PF, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting and assessing ileal inflammation in Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol & Therap, 2013,37(5):537-545.

[13] Sato H, Tamura C, Narimatsu K, et al. Magnetic resonance enterocolonography in detecting erosion and redness in intestinal mucosa of patients with Crohn's disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015,30(4):667-673.

[14] Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines[J]. J Crohn's Colitis, 2013,7(7):556-585.

[15] Ellingson AM, Nagel TM, Polly DW, et al. Quantitative T2* (T2 star) relaxation times predict site specific proteoglycan content and residual mechanics of the intervertebral disc throughout degeneration[J]. J Orthop Res, 2014,32(8):1083-1089.

[16] Fenoglio-Preiser, C.M. Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text [J]. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins,2008: 594-684.

[17] Tielbeek JA, Ziech ML, Li Z, et al. Evaluation of conventional, dynamic contrast enhanced and diffusion weighted MRI for quantitative Crohn's disease assessment with histopathology of surgical specimens[J]. Eur Radiology, 2014,24(3):619-629.

[18] Oto A, Kayhan A, Williams JT, et al. Active Crohn's Disease in the small bowel: Evaluation by diffusion weighted imaging and quantitative dynamic contrast enhanced MR imaging [J]. J Magnet Reson Imaging, 2011,33(3):615-624.

[19] Seo N, Park SH, Kim KJ, et al. MR Enterography for the Evaluation of Small-Bowel Inflammation in Crohn Disease by Using Diffusion-weighted Imaging without Intravenous Contrast Material: A Prospective Noninferiority Study[J]. Radiology, 2016,278(3):762-772.

[20] Li XH, Sun CH, Mao R, et al. Assessment of Activity of Crohn Disease by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(43): e1819.

[21] Oussalah A, Laurent V, Bruot O, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2010,59(8):1056-1065.

（编辑　王晓鹰）