

^{18}F -FDG PET/CT 在直肠癌中的临床应用价值

陈暮楠,梁邦玉,于丽娟,赵升

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: [目的] 通过测量直肠癌原发病灶 ^{18}F -FDG PET/CT 的代谢参数, 探讨其在诊断直肠癌转移上的临床应用价值。[方法] 回顾性分析经病理证实为直肠癌并行全身 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的患者 79 例, 术前行其他治疗。记录患者年龄、性别、CEA、病理类型、病变部位、T 分期、原发灶的密度、最大径、最大标准化摄取值 (SUV_{max})、肿瘤代谢体积 (MTV) 和总糖酵解量 (TLG); 根据病理结果和其他影像学检查验证是否存在转移灶。采用单因素方差分析法分析有转移组和无转移组原发灶各参数与转移的关系; 多因素二元 Logistic 回归分析观察代谢参数与转移的关系, 排除混杂因素并筛选诊断转移的独立影响因素; ROC 曲线分别分析有统计学意义的因素诊断直肠癌转移的效能。[结果] 单因素分析结果显示 CEA、原发灶 CT 值、MTV 和 TLG 与转移有关 (P 均 < 0.05)。多因素 Logistic 回归分析结果显示仅 CEA 和原发灶 TLG 与转移有关 ($P=0.035, 0.018$)。分别绘制 CEA、TLG 和 CEA 联合 TLG 诊断直肠癌患者转移的 ROC 曲线, 三者预测直肠癌转移的 ROC 曲线下面积分别为 0.684、0.855 和 0.842; 诊断转移的灵敏度分别为 72.2%、94.4% 和 75.0%, 特异性分别为 62.8%、76.7% 和 81.1%, 准确性分别为 68.4%、78.5% 和 78.5%。[结论] 直肠癌患者血清 CEA、原发灶 CT 值、MTV 和 TLG 与转移存在相关性。血清 CEA 和原发灶 TLG 是诊断转移的独立因素。CEA 联合 TLG 诊断转移效能并不优于 TLG 独立诊断转移。TLG 作为诊断直肠癌转移的因素, 有较好的准确性, 可为临床制定合理治疗方案提供帮助。

主题词: 正电子发射断层显像; 计算机体层成像; 直肠肿瘤; 转移; 总糖酵解量

中图分类号: R735.3*7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)02-0101-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.02.B005

^{18}F -FDG PET/CT in Diagnosis of Rectal Cancer

CHEN Mu-nan, LIANG Bang-yu, YU Li-juan, et al.

(The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the application of ^{18}F -FDG PET/CT in diagnosis of the rectal cancer [Methods] Seventy nine patients with rectal cancer underwent ^{18}F -FDG PET/CT examination before operation. The age, gender, serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels, pathological types, tumor site, T-staging, density of primary lesion, maximum diameter were documented, and the PET/CT parameters maximum standardized uptake value (SUV_{max}), metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) were calculated. The relationship of metabolic parameters on PET/CT with the metastasis of rectal cancer was studied by univariate analysis multivariate binary Logistic regression analysis. The predictive value of PET/CT parameters for metastasis of rectal cancer was analyzed by the ROC curve. [Results] Univariate ANOVA revealed that CEA, CT values of primary lesion MTV and TLG were correlated with the metastasis ($F=10.711, 19.086, 31.896, P<0.05$, respectively). Multivariate binary Logistic regression analysis showed that only CEA and TLG were correlated with metastasis (OR=3.852, 95%CI: 1.096~13.542, $P=0.035$; OR=1.006, 95%CI: 1.001~1.011, $P=0.018$). The area under ROC curve of CEA, TLG and CEA combined with TLG to predict metastasis of rectal carcinoma were 0.684, 0.855 and 0.842, respectively. Correspondingly, the sensitivity was 72.2%, 94.4%, and 75.0%; specificity was 62.8%, 76.7% and 81.1%; and the accuracy was 68.4%, 78.5% and 78.5%, respectively. [Conclusion] Serum CEA, CT value, PET/CT parameters MTV and TLG of primary lesion are correlated with the metastasis of rectal cancer, the TLG value has better diagnostic accuracy than other parameters.

Subject words: PET; CT; rectal cancer; metastasis; TLG

直肠癌是我国乃至全世界范围严重危害人类健

基金项目: 黑龙江省自然科学基金重点项目 (ZD2015017)

通讯作者: 于丽娟, 主任, 主任医师, 教授, 博士; 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 PET/CT-MR 中心, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号 (150081); E-mail: yulijuan2003@126.com

收稿日期: 2016-08-05; **修回日期:** 2016-11-03

康的恶性肿瘤之一, 极易发生转移, 早期转移主要通过局部浸润至肠周脂肪间隙和淋巴结, 晚期则可通过血行转移到远处脏器, 如肝、肺等。研究显示, 约 40% 的直肠癌患者, 在初诊时有淋巴结转移, 约 20%

的患者有远处转移而失去手术机会^[1]。目前,临床上对直肠癌潜在的复发及转移风险评估和诊断尚无公认的方法,传统的直肠癌术后患者的临床随访手段主要包括肿瘤标志物检查、定期复查消化道造影、增强CT和增强MRI及肠镜等。常规影像学检查虽然可定位病变的具体位置,但鉴别病变性质尚存在一定困难。肠镜检查的随访,虽能在发现病变时及时取出组织做病理学检查来定性,但仅能够观察局部及肠道内部有无复发,对肠道外转移无法观察及诊断。可见在评价直肠癌复发、潜在转移方面,上述检查均存在一定的局限性。

近年来随着影像学检查的进步,¹⁸F-FDG PET/CT现已广泛应用于直肠癌的诊断及疗效评价等方面。病灶对显像剂的摄取程度与肿瘤的增殖、分化和微血管密度相关,能够在某种程度上反映肿瘤的生物行为。最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})是目前应用最为广泛的半定量指标,但其反映的只是肿瘤病灶某一区域内的葡萄糖利用程度,并不能准确评估肿瘤整体代谢情况,肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)是一个集代谢和体积两方面的参数,即定量衡量具有较高糖代谢活性的肿瘤细胞的参数。总病灶糖酵解(total lesion glycolysis, TLG)为SUV_{max}与MTV的乘积,既能反映病灶代谢程度,又能反应肿瘤代谢体积,以上参数均较SUV_{max}能更全面地反映肿瘤的代谢特点。

现阶段已有大量研究证实,¹⁸F-FDG PET/CT测量恶性肿瘤原发灶的MTV和TLG比SUV_{max}能更好地诊断及预测恶性肿瘤的复发、转移,并进行疗效评估^[2-5]。目前,针对直肠癌原发灶代谢参数影响因素的研究较少,因此,本研究旨在分析直肠癌治疗前¹⁸F-FDG PET/CT全身显像原发灶代谢参数的相关影响因素,进一步分析直肠癌治疗前原发灶代谢参数与转移的关系,探讨无创方法诊断直肠癌转移的可行性,发掘¹⁸F-FDG PET/CT在诊断直肠癌转移中的潜在应用价值,为临床制定有针对性的个体化治疗方案和及时调整治疗策略提供有价值的信息。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2012年1月至2015年12月于我

院行¹⁸F-FDG PET/CT全身扫描的直肠癌患者,病例入组标准:①临床、影像资料完整;②经手术或肠镜活检病理证实为直肠癌;③行¹⁸F-FDG PET/CT全身扫描之前未进行任何放化疗及其他治疗。排除标准:①PET/CT检查前接受过抗肿瘤治疗(手术、放疗、化疗);②影像及临床资料不完全;③患者由于各种原因未经临床病理证实者。本研究资料完整患者共79例入组,其中男性58例,女性21例;年龄38~86岁,平均年龄62.9±9.2岁。CEA正常40例,CEA升高39例。腺癌72例,非腺癌7例;原发灶T分期及病灶位置以术前MRI为准,T分期中T₁期3例,T₂期15例,T₃期44例,T₄期17例;直肠上段34例,直肠下段45例(腹膜反折上者定义为直肠上段,腹膜反折下者定义为直肠下段)。无转移组:术前所行影像学检查包括彩超、CT、MRI及¹⁸F-FDG PET/CT全身显像等均未发现可疑转移病灶,术后病理证实也无转移者;有转移组:经病理或随访证实存在转移者,定为有转移组,转移包括肠旁淋巴结转移、区域淋巴结转移及远处转移;本组无转移者43例,有转移者36例。

1.2 检查方法

用GE Discovery ST PET/CT扫描仪进行扫描。检查前患者禁食至少6h,用血糖试纸检测血糖在80~150mg/dl范围内,当血糖>150mg/dl时,若条件允许应尽量在血糖恢复正常值后重新安排患者检查时间,如患者需要采用胰岛素降血糖,检查应在注射¹⁸F-FDG后4h以上。注射显像剂后,嘱患者平静休息60min后开始扫描。先于平静呼吸状态下行CT扫描,管电压120kV,管电流140mA,层厚3.75mm,螺距1.25,扫描时间20~30s;再以2D模式行PET图像采集,2.5min/床位。应用CT数据衰减校正PET图像,用迭代法进行图像重建,获得轴位、矢状位和冠状位重建图像。将数据传至Xeleris工作站,进行图像融合。见Figure 1。

1.3 图像分析

在CT图像病灶最大截面处分别测量病灶最大直径,环周样生长者测量最大厚度,并测量病变CT值。在PET/CT融合图像上在原发灶最大截面处测量SUV_{max}。将所有图像传至GE AW4.6后处理工作站,使用PET VCAR软件,在PET图像上以SUV_{max}的40%为阈值,自动勾画感兴趣区(ROI),并在轴

位、冠状位和矢状位三个图像上进行手工调整,使欲测量的原发灶全部包括在 ROI 内,之后软件自动生成 ROI 的 MTV 和 TLG。

1.4 统计学处理

利用 SPSS19.0 软件包,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;对影响淋巴结转移的因素行单因素和多因素分析;绘制 ROC 曲线; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 转移情况

分析本组直肠癌患者影像及病理资料,无转移者 43 例,有转移者 36 例,其中仅有肠旁淋巴结转移者 12 例(术后病理证实),有区域淋巴结及远处转移者 25 例,远处转移部位包括肝、肺、脑、肾上腺和胸椎(分别经穿刺活检或 MR 及 PET/CT 证实)。其中 CEA 正常者中转移 10 例,CEA 升高者中转移 26 例;病理类型为腺癌中转移 33 例,非腺癌中转移 3 例;T 分期中转移例数分别为 T₁ 期 2 例,T₂ 期 4 例,T₃ 期 20 例,T₄ 期 10 例;病灶部分在直肠上端的转移例数为 21 例,直肠下段的转移例数为 15 例。

2.2 淋巴结转移的影响因素分析

单因素分析显示 CEA、原发灶 CT 值、MTV 和 TLG 对淋巴结转移的影响有统计学意义。

多因素二元 Logistic 回归分析排除混杂因素,观察直肠癌患者各项临床及影像因素与转移的关系,采用进入法,结果显示仅 CEA 和原发灶 TLG 与转移有关,被纳入回归方程($P=0.035,0.018$)(Table 1)。

2.3 ROC 曲线结果

分别绘制 CEA 和 TLG 预测直肠癌患者转移的

ROC 曲线,CEA、TLG 和 CEA 联合 TLG 预测转移的 ROC 曲线下面积分别为 0.684($P=0.005$)、0.855($P<0.001$)和 0.842($P<0.001$);诊断转移的灵敏度分别为 72.2%、94.4%和 75.0%,特异性分别为 62.8%、76.7%和 81.1%,准确性分别为 68.4%、78.5%和 78.5%(Figure 1)。

3 讨论

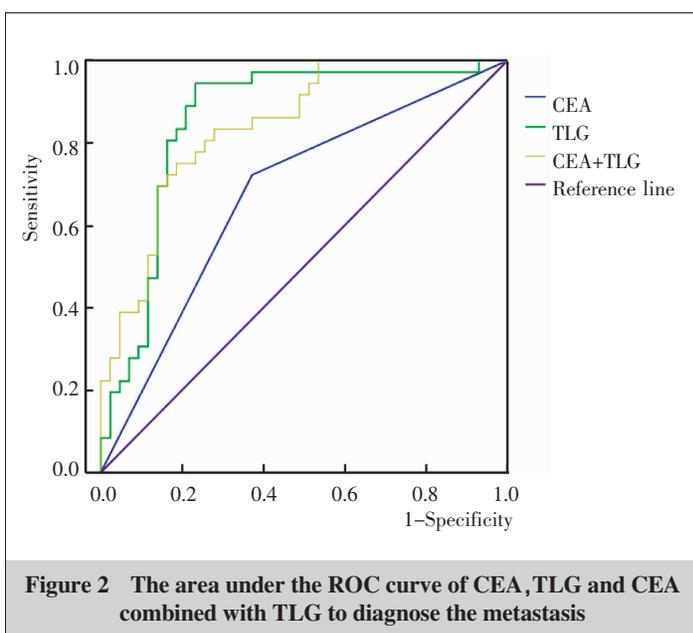
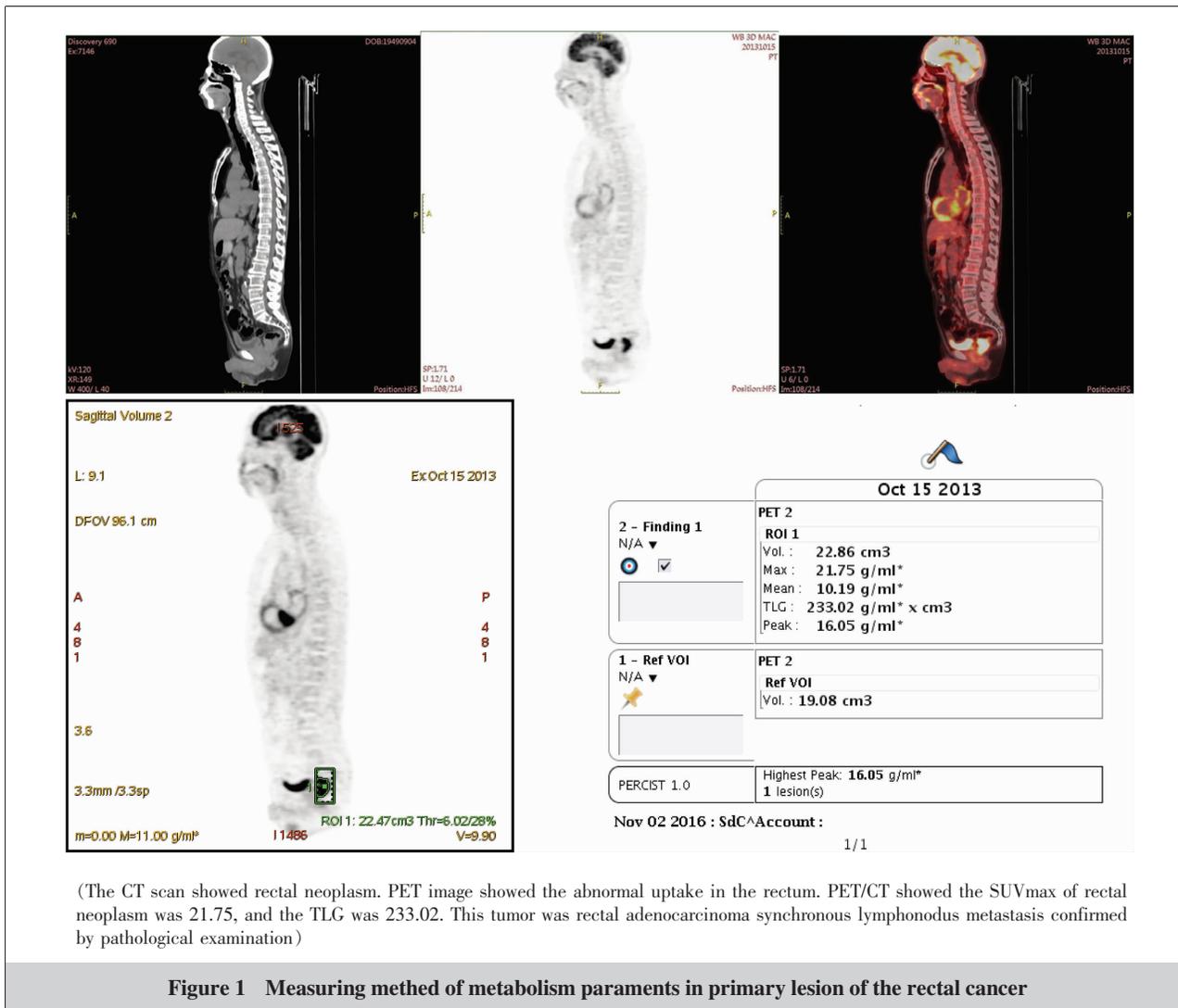
直肠癌的复发和转移是影响预后的重要因素。现已有研究表明,恶性肿瘤原发灶与转移灶有相似的癌基因表达谱,肿瘤转移潜能在原发瘤阶段即已获得,在进展进程中,受内外因素等影响而调变^[6]。这一研究理论的提出,为原发灶临床和影像学参数诊断和预测转移奠定了理论基础。

由于 ¹⁸F-FDG PET/CT 早已成为肿瘤诊断的一种有用的检查方法^[7,8]。近年来国内外关于 PET/CT 在直肠癌方面应用的相关报道较多^[9-11],但多数情况下是以 SUV_{max} 来进行定量分析,虽然 SUV_{max} 在评估和判断转移方面具有较好的应用价值^[12,13],但越来越多的研究指出,其他代谢性参数,如 MTV、TLG 可能在诊断及预测转移、评估疗效方面更加可靠。因为 SUV_{max} 仅能反映肿瘤组织中单一点的肿瘤活性,不能完全反映整个肿瘤组织的生物学活性。本研究结果也证明了这一点,通过多因素 Logistic 回归分析排除混杂因素,结果显示 CEA 和 TLG 是直肠癌转移的独立影响因素。

还有学者用血清 CEA 水平联合 PET/CT 预测结直肠癌转移,但其仅使用 SUV_{max}≥2.5 这一诊断参数^[14],而本研究使用了更为全面反映肿瘤内部异质性的代谢参数来诊断转移,结合 ROC 曲线,CEA、TLG 和 CEA 联合 TLG 诊断转移的曲线下面积分别为 0.684、0.855 和 0.842,诊断转移的灵敏度分别为 72.2%、94.4%和 75.0%,特异性分别为 62.8%、76.7%和 81.1%,准确性分别为 68.4%、78.5%和 78.5%。可见 TLG 诊断转移的效能明显优于 CEA,但 CEA 联合 TLG 诊断转移,其灵敏度、特异性和准确性分别低于、高于和等于 TLG 单独判断转移,即整体上其诊断效能并不优于单纯

Table 1 Multiple Logistic regression analysis results of the factors of metastasis

Factors	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
CEA	1.349	0.641	4.421	0.035	3.852	1.096~13.542
Pathological types	-1.830	1.403	1.701	0.192	0.160	0.010~2.510
T stage	-0.538	0.489	1.213	0.271	0.584	0.224~1.521
Location of tumor	0.496	0.624	0.633	0.426	1.642	0.484~5.575
Size of tumor	-0.027	0.086	0.097	0.756	0.974	0.823~1.152
CT value	-0.068	0.052	1.725	0.189	0.934	0.843~1.034
SUV _{max}	-0.022	0.089	0.060	0.806	0.978	0.822~1.164
MTV	0.062	0.051	1.486	0.223	1.064	0.963~1.175
TLG	0.006	0.003	5.559	0.018	1.006	1.001~1.011
Constant	2.350	2.992	0.617	0.432	10.491	-



应用 TLG。

早在 20 世纪 30 年代 Warburg^[15]就提出许多恶性肿瘤细胞具有糖酵解增加的共同特点,而 PET/CT 的代谢参数 TLG 可以很好地反映肿瘤糖酵解情况,能够全面评估肿瘤代谢信息,这为 PET/CT 诊断恶性肿瘤转移和预后提供了理论基础。已有国内外学者的研究验证了此观点,Chung 等^[16]发现 TLG 可较好评价卵巢癌未治疗患者生存预后。Richardson 等^[17]报道,转移性肿瘤细胞通过糖酵解进行的糖类代谢百分比明显增加。Abd 等^[18]研究了 126 例口腔鳞癌患者,发现 TLG 水平较高者肿瘤发生转移的风险更高。本研究也证实了以上观点,即原发灶 TLG 越大,转移风险越高,在治疗前 PET/CT 全身显像的原发灶 TLG 可用于对直肠癌转

移的预测,因此,可以为临床制定有针对性的治疗方案提供有价值的信息。

有学者认为,肿瘤自身的转移潜能是和肿瘤负荷密切相关的^[19],以往对肿瘤的评估,通常用常规影像学方法测量的肿瘤直径或体积来代表肿瘤的大小及负荷,但是由于肿瘤生长快、形态不规则及内部组织液化坏死等因素,该方法并不准确。同时,由于直肠是空腔脏器,并非完全的实体肿瘤,因此肿瘤大体直径或厚度测量有很大的局限性。而 TLG 较 SUV_{max} 更全面地反映肿瘤的代谢特点,是衡量肿瘤组织中具有较高糖酵解活性的半定量参数。本研究 TLG 的测量,在 GE 后处理工作站上使用 PET VCAR 软件直接测量,操作简便,有良好的可重复性,而 PET/CT 又是一种全面的术前无创检查,有一定的优越性。

总之,转移是影响直肠癌预后的重要因素,需综合评估患者临床和影像学指标来预测转移。由于直肠是空腔脏器,常规影像学方法评估有一定局限性,如果加入 PET/CT 的代谢参数可以更准确评估其转移趋势。这不但能充分发挥 PET/CT 的优势,更重要的是能够尽早发现患者转移的高危因素,并提示临床引起高度重视,从而制定有针对性的个体化治疗方案,提高治疗的有效性。

参考文献:

- [1] Willkomm P, Bender H, Bangard M, et al. FDG PET and immunoscintigraphy with 99mTc-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(10):1657-1663.
- [2] Chan WK, Mak HK, Huang B, et al. Nasopharyngeal carcinoma; relationship between 18F-FDG PET-CT maximum standardized uptake value, metabolic tumour volume and total lesion glycolysis and TNM classification[J]. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(3):206-210.
- [3] Van Der Gucht A, Zehou O, Djelbani-Ahmed S, et al. Metabolic tumour burden measured by 18F-FDG PET/CT predicts malignant transformation in patients with neurofibromatosis type-1[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151809.
- [4] Hong JH, Min KJ, Lee JK, et al. Prognostic value of the sum of metabolic tumor volume of primary tumor and lymph nodes using 18F-FDG PET/CT in patients with cervical cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(9):e2992.
- [5] Jiménez-Ballvé A, García García-Esquinas M, Salsidua-Arroyo O, et al. Prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in 18F-FDG PET/CT scans in locally advanced breast cancer staging[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2016, 2:S2253-654X(16)00008-1.
- [6] Zhou HJ, Qin LX. Several questions that deserve our attention in research of tumor metastatic mechanism [J]. *Fudan University Journal of Medicine Science*, 2011, 38(5):377-381.[周海军, 钦伦秀. 肿瘤转移机制研究中几个值得关注的问题[J]. *复旦学报(医学版)*, 2011, 38(5):377-381.]
- [7] Rohren EM, Turkington TC, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology[J]. *Radiology*, 2004, 231:305-332.
- [8] Park DH, Kim KH, Park SY, et al. Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer; computed tomography versus positron emission tomography [J]. *Korean J Radiol*, 2000, 1(1):51-55.
- [9] Panzironi G, De Vargas Macciucca M, Manganaro L, et al. Preoperative locoregional staging of rectal carcinoma: comparison of MR, TRUS and Multislice CT. Personal experience[J]. *Radiol Med*, 2004, 107(4):344-355.
- [10] Kulinna C, Scheidler J, Strauss T, et al. Local staging of rectal cancer: assessment with double-contrast multislice computed tomography and transrectal ultrasound[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2004, 28(1):123-130.
- [11] Ding Y, Cheng L, Tian JH, et al. The value of 18FDG-PET in staging and restaging of colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2006, 16 (33):927-930.[丁勇, 陈凛, 田嘉禾, 等. 18FDG-PET 对大肠癌分期、再分期诊断的价值[J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 16(33):927-930.]
- [12] Wang YC, Liu XS, Xu JR. CT, PET and PET/CT in diagnosing of peritoneal metastases: Meta analysis [J]. *Chinese Journal of Medicine Imaging Technology*, 2010, 26(1):99-103.[王余椿, 刘晓晟, 许建荣. CT, PET, PET/CT 对肿瘤腹膜转移诊断价值的 Meta 分析[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(1):99-103.]
- [13] Yang P, Yan K, Li JK, et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT for breast cancer and axillary lymph node metastases: a Meta-analysis [J]. *Chinese Journal of Evidence-based Medicine* 2015, 15(3):305-311.[杨品, 闫坤, 黎金葵, 等. 18F-FDG PET/CT-FDG PET/CT 对乳腺癌及腋窝淋巴结转移诊断价值的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(3):305-311.]
- [14] Qiu DS, Hu XY, Peng LH, et al. Application of 18F-FDG-PET / CT for investigating metastasis in post operative colorectal cancer with elevated serum CEA [J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2013, 32 (12):1739-1742.[邱大胜, 胡晓燕, 彭辽河, 等. 18F-FDG-PET / CT 对结直肠癌术后血清 CEA 升高患者的诊断价值 [J]. *临床放射学杂志*, 2013, 32(12):1739-1742.]
- [15] Warburg O. On the origin of cancer cells [J]. *Science*, 1956, 123(3191):309-314.
- [16] Chung HH, Kwon HW, Kang KW, et al. Prognostic value of preoperative tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19:1966-1972.
- [17] Richardson AD, Yang C, Osterman A, et al. Central carbon metabolism in the progression of mammary carcinoma[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110(2):297-307.
- [18] Abd El-Hafez YG, Moustafa HM, Khalil HF, et al. Total lesion glycolysis: a possible new prognostic parameter in oral cavity squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2013, 49(3):261-268.
- [19] Alexander BM, Othus M, Caglar HB, et al. Tumor volume is a prognostic factor in non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5):1381-1387.