^{18}F-FDG PET/CT 半定量参数 SUVmax 对肾透明细胞癌分级分期的预测价值

邸丽娟,王荣福,张建华,赵光宇,刘　萌,崔永刚,郭凤琴,陈立新,姜　巧
(北京大学第一医院,北京 100034)

摘　要:[目的] 分析 ^{18}F-FDG PET/CT 葡萄糖代谢活性参数最大标准摄取比值 (maximum of standardized uptake value,SUVmax)对肾透明细胞癌分级、分期的预测价值。[方法] 回顾性分析行 ^{18}F-FDG PET/CT 检查的 51 例肾透明细胞癌患者 (Fuhrman 分级 G_1 级 16 例、G_2 级 23 例、G_3 级和 G_4 级 12 例;pT 分期为 1 和 2 期 29 例,3 和 4 期 13 例), 所有患者经手术或穿刺病理证实为透明细胞癌,根据 ^{18}F-FDG PET/CT 图像,测定葡萄糖代谢参数 SUVmax 和肿瘤直径。分析不同 Fuhrman 分级、pT 分期病灶的 SUVmax 差异情况,以及肿瘤的 SUVmax 与其大小的相关性。[结果] G_1 级、G_2 级、G_3 级与 G_4 级三组病灶 SUVmax 中位数分别为 2.15(1.83~2.83)、3.60(2.40~6.30)、10.05(7.73~14.08),差异有统计学意义(χ^2=26.11,P<0.001)。以 6.65 为界值,SUVmax≥6.65 时,鉴别高级别肾透明细胞癌(G_3、G_4)的灵敏度和特异性分别为 91.7%、84.7%,曲线下面积为 0.938(P<0.001)。pT 分期早期(1、2 期)与晚期(3、4 期)组 SUVmax 中位数分别为 2.30(1.80~2.80)、6.00(3.90~11.10),差异有统计学意义(Z=-3.98,P<0.001)。以 3.10 为界值,SUVmax≥3.10 时,鉴别晚期肾透明细胞癌(pT3 期、pT4 期)的灵敏度和特异性分别是 94.7%、87.0 %,曲线下面积为 0.860(P<0.001)。病灶的 SUVmax(1.5~17.7)与肿瘤的直径(0.70~17.70cm)有一定程度的正相关(r=0.62,P<0.001)。[结论] 肾透明细胞癌的 SUVmax 与肿瘤 Fuhrman 分级、pT 分期有一定关系, 利用 SUVmax,^{18}F-FDG PET/CT 可以预测肿瘤的分级和分期。

主题词:肾透明细胞癌;标准摄取比值;正电子发射型计算机断层扫描;分级;分期
中图分类号:R737.11　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1671-170X(2017)04-0295-05
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.04.B009

Correlation of SUVmax of ^{18}F-FDG PET/CT Scan with Nuclear Grade and Pathological Stage of Renal Clear Cell Carcinoma

DI Li-juan, WANG Rong-fu, ZHANG Jian-hua, et al.
(*Peking University First Hospital, Beijing* 100034, *China*)

Abstract: [Objective] To evaluate the correlation of maximum standardized uptake value (SUVmax) in ^{18}F-FDG PET/CT scan with the nuclear grade and pathological stage of renal clear cell carcinoma(ccRCC). [Methods] Fifty one patients with nephrectomy or tissue biopsy-proved ccRCC (including 16 G_1, 23 G_2, 12 G_3 and G_4; 29 early stage with pT1 and pT2, 13 late-stage with pT3 and pT4) underwent ^{18}F-FDG PET/CT examination. The SUVmax and tumor diameter were evaluated by PET/CT. The correlations of SUVmax with tumor diameter and pathologic parameters Fuhrman grades, pT stages were analyzed. [Results] The median SUVmax of G_1(n=16), G_2(n=12), G_3 and G_4(n=23) tumor was 2.15(1.83~2.83), 3.60(2.40~6.30) and 10.05(7.73~14.08), respectively (χ^2=26.11, P<0.001). With the cutoff value of 6.65, the sensitivity and specificity of SUVmax in differentiating high-grade (G_3 and G_4) from low-grade (G_1 and G_2) ccRCC were 91.7% and 84.7% (AUC was 0.938, P<0.001), respectivley. The median SUVmax of early-stage and late-stage tumor was 2.30(1.80~2.80) and 6.00(3.90~11.10), respectively (Z=-3.98, P<0.001). With the cutoff value of 3.10, the sensitivity and specificity of SUVmax in differentiating late-stage from early-stage ccRCC were 94.7% and 87.0%, respectively(AUC was 0.860, P<0.001). The spearman correlation? coefficient between tumor diameter and SUVmax was 0.62 (P<0.001). [Conclusion] Higher FDG uptake suggests a high-grade and late pT stage ccRCC. Using SUVmax, ^{18}F-FDG PET/CT may indicate pathological grade and stage of ccRCC.

Subject words: renal clear cell carcinoma; value of standardized uptake; positron emission tomography/computed tomography; grade; stage

基金项目:国家重大科学仪器设备开发专项(2011YQ03011409);国家"十二五"支撑项目基金(2014BAA03B03)
通讯作者:王荣福,主任医师,教授,博士生导师,博士;北京大学第一医院核医学科,北京市西城区西什库大街 8 号(100034);E-mail:rongfu_wang@163.com
收稿日期:2017-02-16;**修回日期**:2017-03-07

肾细胞癌是肾脏最常见的占位性实体肿瘤，常常是在患者行超声或CT检查时偶然发现。约30%的患者就诊时已发生转移，30%的患者术后会发生转移。对于转移性或进展期肾癌，由于对放化疗不敏感，晚期肾癌目前以靶向治疗为主。肾癌的有效治疗依赖于肿瘤的准确诊断和对肿瘤的准确定性。目前肾癌的一些放射学征象包括早期强化、洗脱延迟、多伴静脉瘤栓等特点已经被确认，但在术前评估中对其生物学活性评价目前尚无可靠适用的放射学指征。在靶向治疗时代，一种能直接反映肿瘤生物学活性的检查手段才能够满足临床治疗决策的需求。根据“沃伯格效应”，肿瘤细胞主要依靠产能较低的糖酵解方式供能，因此需要大量葡萄糖摄入来满足肿瘤生长的需要。核医学技术的应用使无创性探测肿瘤生物学行为成为可能[1]。^{18}F-FDG PET/CT是解剖与功能代谢双模成像的代表，能够从葡萄糖代谢水平评估肿瘤的生物学特征，在肿瘤的诊断、分期、疗效评价、预后判断中发挥越来越重要的作用[2-4]。本研究旨在通过研究肾透明细胞癌 ^{18}F-FDG PET/CT半定量参数SUVmax与肿瘤病理参数的关系，分析SUVmax预测肿瘤的分级、分期的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

对2010年7月至2016年8月因发现肾脏占位行 ^{18}F-FDG PET/CT的51例肾透明细胞癌患者进行回顾性分析。其中男性32例，女性19例，年龄53.55±14.29岁。所有患者经手术或穿刺活检病理证实。行PET/CT和进行病理取材诊断的间隔时间为3~69d(平均26.1±15.2d)。收集患者PET/CT结果包括SUVmax和肿瘤直径，以及术后病理资料包括肿瘤pT分期、Fuhrman分级。51例患者中，Fuhrman分级 G_1 级16例、G_2 级23例、G_3 级和 G_4 级12例；51例患者中有pT分期结果的共42例，其中29例早期(1期和2期)、13例晚期(3期和4期)。

1.2 图像采集

患者空腹4~6h，记录身高、体重，按0.14MBq/kg注射 ^{18}F-FDG，注射显像剂前患者空腹血糖控制在10mmol/l以下。注射显像剂后40~60min进行图像采集。显像剂 ^{18}F-FDG为原子高科股份有限公司生产，放化纯>95%。图像均采用Philips公司生产的Gemini GXL PET/CT仪器，按3-D模式采集图像。患者先行CT全身平扫，范围从颅底至股骨中段。发射图像按足头方向，从大腿上部采集至颅顶水平。每个患者采集8~9/床位，18cm/床位，每个床位平均采集1.5min。发射图像的衰减校正用滤波反投影重建的CT图像进行校正。冠状位、矢状位、横断位及融合图像由EBW V3.5.2.2264和PET/CT Application Suite V1.5.1A系统软件完成。

1.3 图像分析

所有图像均由2名以上主治及以上核医学科和放射科医师共同阅片。根据PET图像中FDG摄取增高的部位或CT图像所显示的病灶区域进行勾画感兴趣区，计算肾癌病灶的最大标准摄取比值SUVmax(SUV=每克组织平均放射性活度/(注射核素的放射性活度/体重)。勾画时避免把肾集合系统内放射性包括在内。根据CT图像测量肿瘤最大直径。

1.4 统计学处理

采用SPSS16.0软件进行分析。正态分布数据采用均数±标准差表示，非正态分布数据采用中位数(P25-P75)表示。对不同pT分期肾透明细胞癌的SUVmax比较采用Mann-Whitney U检验，不同Fuhrman分级肾透明细胞癌的SUVmax采用Kruskal-Wallis秩和检验。SUVmax与肿瘤直径的关系采用Spearman相关性分析。SUVmax鉴别不同分级、不同分期透明细胞癌的诊断效能利用受试者工作特征曲线进行分析。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 SUVmax与肿瘤分级、分期的关系

51例肾透明细胞癌，低级别(G_1)、中级别(G_2)、高级别(G_3+G_4)3组病灶的SUVmax中位数分别为2.15(1.83~2.83)、3.60(2.40~6.30)、10.05(7.73~14.08)，差异有统计学意义，且分级越高，SUVmax越高(χ^2=26.11，P<0.001)(见Table 1)。以6.65为界值，SUVmax≥6.65时，鉴别高级别肾透明细胞癌(G_3、G_4)的灵敏度和特异性分别为91.7%、84.7%，曲线下面积为0.938(P<0.001)。

根据肿瘤pT分期，分期较早(pT1期和pT2期)肿瘤与较晚(pT3期和pT4期)两组肿瘤的葡萄糖代谢活性SUVmax中位数分别为2.30(1.80~2.80)、6.00(3.90~11.10)，两组差异有统计学意义，且pT分

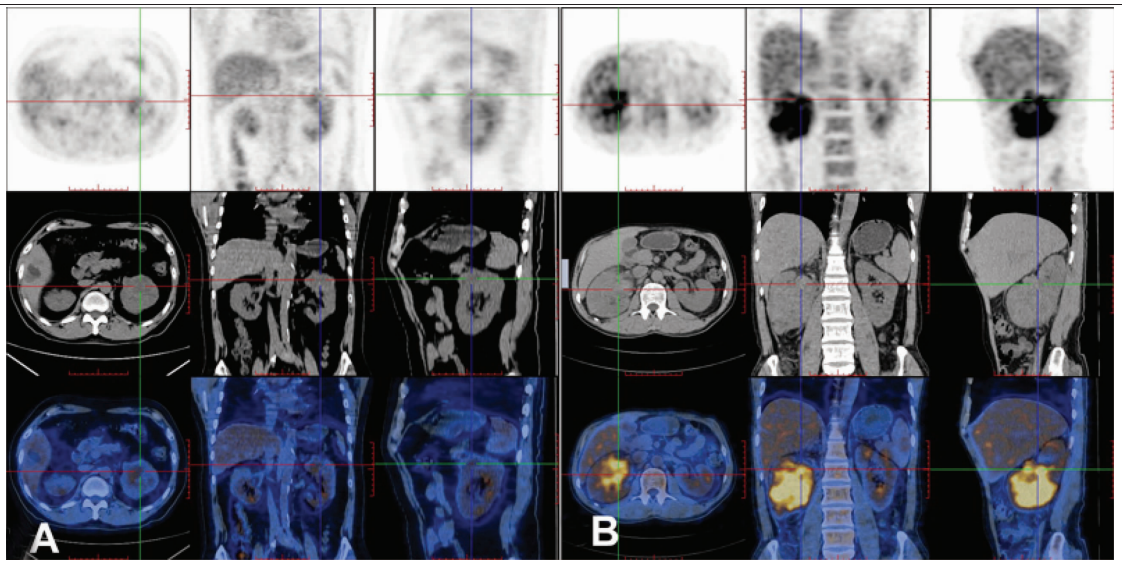
期较晚病灶较分期较早的病灶 SUVmax 更高(Z=–3.98, P<0.001)(Table 1)。以 3.1 为界值,SUVmax≥3.1 时,鉴别晚期肾透明细胞癌(pT3 分期、pT4 分期)的灵敏度和特异性分别为 94.7%、87.0 %, 曲线下面积为 0.860(P<0.001)。Figure 1、Figure 2 分别为不同分级、分期患者的 PET/CT 图像。

2.2 SUVmax 与肿瘤大小的关系

51 例肾透明细胞癌肿瘤直径 0.7~17.7cm, 病灶的 SUVmax 为 1.5~17.7,SUVmax 与肿瘤大小关系的

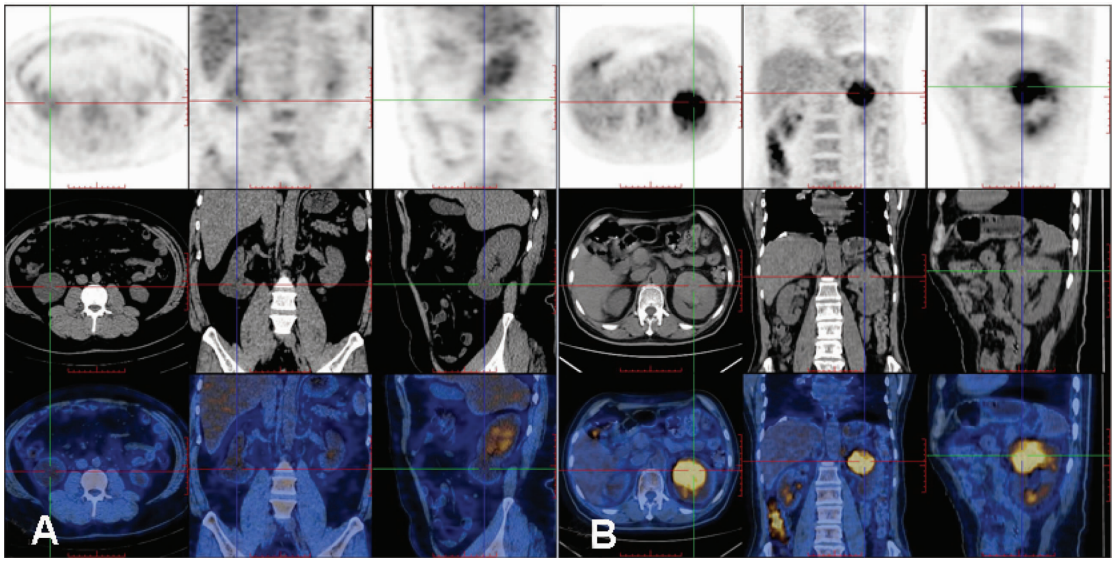
Table 1 Comparsion of SUVmax of ccRCC with different Fuhrman grades and pT stages

Index	SUVmax (median)	SUVmax (P25-P75)	χ^2/Z	P
Fuhrman grade				
G_1	2.15	1.83~2.83		
G_2	3.60	2.40~6.30	26.11	<0.001
G_3+G_4	10.05	7.73~14.08		
pT stage				
pT_1,pT_2	2.30	1.80~2.80	–3.98	<0.001
pT_3,pT_4	6.00	3.90~11.10		



[The top row was PET images,the middle row was CT images,the bottom was PET/CT fusion images. The SUVmax of low-grade ccRCC was 2.8(Figure A,Fuhrman grade 2),the SUVmax of high-grade ccRCC was 7.6(Figure B,Fuhrman grade 4)]

Figure 1 ^{18}F-FDG PET/CT images of two patients with ccRCC with different nuclear grades



[The top row was PET images,the middle row was CT images,the bottom was PET/CT fusion images. The SUVmax of early-stage ccRCC was 2.6(Figure A,pT1),the SUVmax of late-stage ccRCC was 9.0 (Figure B,pT3)]

Figure 2 ^{18}F-FDG PET/CT images of two patients with ccRCC with different pT stages

散点图见 Figure 3。相关性分析发现两者呈正相关(Spearman 相关系数为 0.62,P<0.001)。线性回归方程为 Y=1.628+0.553X（Y 为 SUVmax,X 为肿瘤直径），对回归方程进行方差分析,F=23.83,P<0.001,说明肿瘤代谢 SUVmax 和直径具有线性相关，但方程 R^2 值为 0.30,说明方程拟合度欠佳。

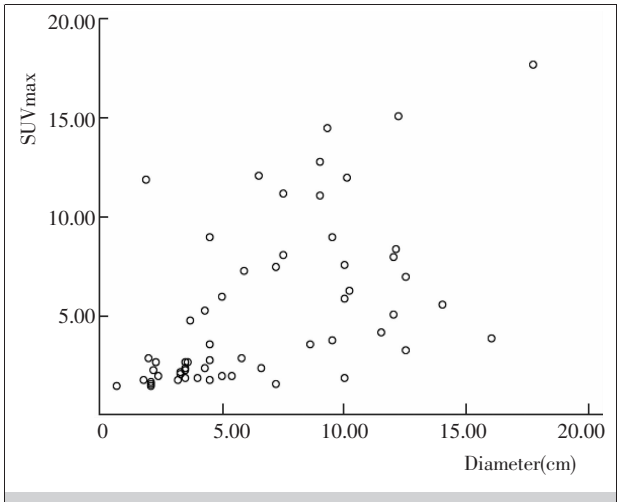


Figure 3　Scatter plot of SUVmax and diameter of ccRCC lesions

3　讨　论

肾癌对 FDG 摄取存在很大差异，使得 ^{18}F-FDG PET/CT 对肾癌原发灶的诊断灵敏度存在很大差异[5-7]。正是这种差异使得 ^{18}F-FDG PET/CT 可以作为一种评价肿瘤生物学活性的手段来评价疗效、指导临床治疗。本研究发现肾透明细胞癌对 ^{18}F-FDG 的摄取程度范围很广,SUVmax 从 1.5 到 17.7 不等。进一步观察发现大部分葡萄糖代谢较低或不高的病灶 Fuhrman 分级较低、pT 分期较早。因此我们通过半定量参数 SUVmax，来进一步分析是否不同分级和分期的肾癌病灶 SUVmax 不同，从而评价是否 ^{18}F-FDG PET/CT 可以利用 SUVmax 来预测肾癌的 Fuhrman 分级、pT 分期。经过分析，发现随着 Fuhrman 分级的增高，病灶对葡萄糖代谢摄取而增加,G_1、G_2、G_3 和 G_4 三组不同级别肾透明细胞癌 SUVmax 中位数分别为 2.15、3.60、10.05,差异有统计学意义(P<0.05)。这与以往的研究结果相一致。Polat 等[8]研究发现在 SUVmax≤2.54、2.54~4.61、>4.61 三组不同葡萄糖代谢水平的肾透明细胞癌中，各组低级别和高级别所占比例差异有统计学意义（P<0.05),且在 SUVmax 较高组中,G_3 和 G_4 级别肿瘤所占比例更高。而 Takahashi 等[9]也发现高级别(G_3 和 G_4)肾透明细胞癌葡萄糖代谢率平均 SUV 要高于低级别组(G_1 和 G_2),其 SUV 分别为 2.3±0.6、6.2±4.9。Fuhrman 分级是根据肿瘤细胞核、染色质、核仁等情况进行,分为四级,级别从低到高,分别对应高分化到低分化,对疾病的预后具有重要的价值[10]。我们的研究进一步证实 Fuhrman 分级的不同是造成病灶葡萄糖代谢活性存在差异的原因之一。我们进一步通过受试者工作特征曲线，发现以 6.65 为界值,SUVmax≥6.65 时，鉴别高级别肾透明细胞癌(G_3、G_4)的灵敏度和特异性分别是 91.7%、84.7%，曲线下面积为 0.938（P<0.001)。因此利用 SUVmax,^{18}F-FDG PET/CT 对高级别肾透明细胞癌具有较高的诊断效能。但不同 Fuhrman 分级造成 ^{18}F-FDG 的摄取存在差异的机制目前尚不明确。一般肿瘤对葡萄糖的摄取程度其与葡萄糖转运蛋白的表达水平有关系。但 Ozcan 等[11]对 228 例肾癌的免疫组化分析,发现不同分级的肾透明细胞癌葡萄糖转运蛋白-1 的表达没有差异。因此肾癌摄取 ^{18}F-FDG 的高低可能主要与肿瘤分级有关,GLUT-1 表达水平的影响还有待进一步证实。此外由于不同级别的 SUVmax 有部分重叠,以及受肾本底放射性的影响,对 SUVmax 进行标准化对鉴别低级别与高级别肾癌可能更有意义。例如 Noda 等[12]发现采用肿瘤/肝、肿瘤/脾的 SUV 比值作为评价参数，较单一的 SUVmax 够提高 PET/CT 鉴别高级别肾癌特异性的能力。

pT 分期是肿瘤 T 分期诊断的金标准,分期越晚提示肿瘤对肾窦、肾周筋膜、肾静脉与下腔静脉、肾上腺的侵袭性越高,预后越差。我们的研究发现 pT 分期较晚(3 期与 4 期)组的病灶 SUVmax 与分期早的患者组相比,有更高的葡萄糖代谢活性。当以 3.1 为界值,SUVmax≥3.1 时，鉴别晚期肾透明细胞癌（pT3 分期、pT4 分期）的灵敏度和特异性分别是 94.7%、87.0 %。而 Takahashi 等[9]的研究也发现除了肿瘤的分级外,肿瘤 pT 分期和 SUVmax 相关。研究表明利用 SUVmax,^{18}F-FDG PET/CT 显像可以预测肿瘤的 pT 分期。

此外我们还比较了肿瘤大小与葡萄糖代谢活性 SUVmax 间的关系,发现二者呈正相关。而 Polat 等[8]的研究发现低级别、中级别、高级别肿瘤的直径差异

有统计学意义，其直径分别约 5.64±1.85cm、6.85±2.24cm、7.98±2.45cm。以上说明肿瘤的葡萄糖代谢活性与其大小有一定的关系。但我们的研究发现两者相关性属于中度，且拟合直线方程的校正 R^2 值不高。分析其原因，发现随着肿瘤体积的增大，出现部分坏死、囊变，导致这部分病灶 SUV 发生改变。另外本研究中有 5 例肾透明细胞癌出现部分肉瘤样分化，这部分肾癌的平均 SUVmax 高达 9.5，这也可能是影响其葡萄糖代谢活性的原因之一。因此肿瘤大小与其葡萄糖代谢活性程度相关性不是很高，这也是单一肿瘤大小不足以预测患者预后的原因之一。

虽然我们的研究有一定的局限性，包括限于回顾性分析和样本量不大，但总体能够表明肾透明细胞癌对 ^{18}F-FDG 摄取与肿瘤细胞的 Fuhrman 分级、pT 分期有一定的关系。肿瘤葡萄糖代谢活性 SUVmax 越高，提示 Fuhrman 分级越高、pT 分期越晚。利用 SUVmax，^{18}F-FDG PET/CT 可以预测肾透明细胞癌的分级、pT 分期。

参考文献：

[1] Wang RF，Wang F，Li Y. Study on the application of nuclear medicine tracer technique [J]. Journal of Chinese Oncology，2015，21(4)：261-263.[王荣福，王飞，李颖.核医学示踪技术的应用研究[J]. 肿瘤学杂志，2015，21(4)：261-263.]

[2] Win AZ，Aparici CM. Clinical effectiveness of(18)f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in management of renal cell carcinoma：a single institution experience [J]. World J Nucl Med，2015，14(1)：36-40.

[3] Yu JH，Wang RF. Issues and countermeasure of the quantitative analysis of standardized uptake value in oncology using positron metabolic imaging with coincidence detection[J]. Chin J Med Imaging Technol，2005，21(5)：791-794.[俞建华，王荣福. 正电子发射断层代谢显像标准摄取值及定量分析的问题与对策[J]. 中国医学影像技术杂志，2005，21(5)：791-794.]

[4] Zhang JM，Zhao XM，Wang JF，et al.The value of ^{18}F-FDG PET/CT in evaluation of reponse to treatment in lymphoma[J]. Journal of Chinese Oncology，2012，18(3)：198-201.[张敬勉，赵新明，王建方，等. ^{18}F-FDG PET/CT 显像在淋巴瘤治疗疗效评价中的价值 [J]. 肿瘤学杂志，2012，18(3)：198-201.]

[5] Martínez de Llano SR，Delgado-Bolton RC，Jiménez-Vicioso A，et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of ^{18}F-FDG PET in renal cell carcinoma [J] Rev Esp Med Nucl，2007，26(1)：19-29.

[6] Zhang JH，Wang RF，Fan Y，et al. The clinical value of ^{18}F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of renal tumor [J]. J Med Imaging Technol，2012，28 (3)：548-553.4.[张建华，王荣福，范岩，等. ^{18}F-FDG PET/CT 在肾脏肿瘤诊疗中的应用价值研究[J]. 中国医学影像技术杂志，2012，28(3)：548-553.]

[7] Liu HJ，Wang RF，Zhang CL，et al. Comparsion of ^{18}F-FDG maximum standardized uptake value between different types of malignant renal tumors [J]. J Med Imaging Technol，2015，31(6)：913-916.[刘红洁，王荣福，张春丽，等. 肾脏不同病理类型恶性病变的 ^{18}F-FDG 标准摄取最大值的比较 [J]. 中国医学影像技术杂志，2015，31(60)：913-916.]

[8] Polat EC，Otunctemur A，Ozbek E，et al. Standardized uptake values highly correlate with tumor size and Fuhrman grade in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev，2014，15(18)：7821-7824.

[9] Takahashi M，Kume H，Koyama K，et al. Preoperative evaluation of renal cell carcinoma by using ^{18}F-FDG PET/CT[J]. Clin Nucl Med，2015，40(12)：936-940.

[10] Fuhrman SA，Lasky LC，Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma [J]. Am J Surg Pathol，1982，6(7)：655-663.

[11] Ozcan A，Shen SS，Zhai QJ，et al. Expression of GLUT-1 in primary renal tumors：mophologic and biologic implications[J]. Am J Clin Pathol，2007，128(2)：245-254.

[12] Noda Y，Kanematsu M，Goshima S，et al. 18-F fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography as a pathological grade predictor for renal clear cell carcinomas[J]. Eur Radiol，2015，25(10)：3009-3016.