

PET/CT 在预测及评价实体肿瘤 化疗疗效中的应用

陈美洁, 陈 松, 尹雅芙, 李亚明

(中国医科大学附属第一医院 核医学科, 辽宁 沈阳 110001)

摘要: 本文从评价标准、评价时间和评价参数三方面对 PET/CT 用于实体肿瘤化疗疗效评价进行总结, 结果表明, 使用 PET/CT 进行化疗疗效评价时, 应根据不同肿瘤和化疗的特点选择适合的评价手段, 对评价手段的确定性需设计完善的研究进一步验证。

关键词: 正电子发射计算机断层显像(PET/CT); 实体肿瘤; 化疗; 预测及疗效评价

中图分类号: R445.6

文献标志码: A

文章编号: 1000-7512(2017)02-0148-05

doi: 10.7538/tws.2016.youxian.045

The Application of PET/CT in Predicting and Evaluating the Therapeutic Response in Chemotherapy of Solid Tumor

CHEN Mei-jie, CHEN Song, YIN Ya-fu, LI Ya-ming

(Nuclear Medicine Department, The First Hospital of China Medical University, Shenyang, 110001, China)

Abstract: Three aspects of the application of PET/CT in solid tumor chemotherapy were summarized, including the selection of evaluation criteria, the proper time of using PET/CT in the evaluation and the parameters of PET/CT in evaluating the response of chemotherapy. It showed that when using PET/CT in the evaluation of chemotherapy efficacy, suitable evaluation method according to the different characteristics of tumor and chemotherapy should be chosen, and perfect designed researches needed to confirm the conclusions.

Key words: positron emission tomography; solid tumor; chemotherapy; prediction of therapeutic response

在实体肿瘤患者的治疗方案中, 化疗治疗占有重要地位, 临床经常出现患者对化疗治疗的收益远小于其毒副作用的情况, 为减少这种情况的出现, 应尽早筛选出对化疗治疗敏感和不敏感的个体, 采用适用于患者的方案。

正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography, PET) 可以从分子影像层面反应肿瘤细胞的生物学行为, 对比传统的形态学评价方法, 能够定量分析肿瘤细胞的代谢活动, 能更准确且早期的提示疾病的发展。

收稿日期: 2016-08-26; 修回日期: 2016-09-21

作者简介: 陈美洁 (1989—), 女, 辽宁沈阳人, 硕士研究生, 核医学专业

通信作者: 李亚明, E-mail: ymli2001@163.com

本研究选取目前 PET/CT 较为热点的最大标准摄取值(SUV_{max}),肿瘤代谢体积(MTV)及病变总体糖酵解(TLG)三个参数,阐述其对肿瘤化疗疗效评价及预测方面的效用。

1 化疗疗效的评价标准

从 80 年代起,实体肿瘤的疗效评价使用世界卫生组织(WHO)标准,以肿瘤治疗前后双径的乘积进行比较和评价。1999 年出现了欧洲癌症治疗与研究组织标准(EORTC),该标准将 PET/CT 用于肿瘤疗效评价,并采用病灶对¹⁸F-FDG 摄取率(SUV)作为评价指标。

目前,临床常用的肿瘤治疗疗效评价标准为 2000 年美国加拿大国立癌症研究所(NCI)及欧洲癌症研究和治疗组织提出的基于单径测量的实体瘤疗效反应评价标准(RECIST),并于 2009 发布了修订版本 RECIST1.1。

2009 年 Wahl Richard L 在 WHO 和 RECIST 标准的基础上,结合临床实践及对肿瘤治疗疗效数据的分析,拟出实体瘤疗效评价 PET 标准草案,即 PET 评价实体肿瘤疗效标准 1.0 (PERCIST)。该标准强调在严格规范使¹⁸F-FDG PET/CT 的基础上,从定量化的角度评价肿瘤治疗效果^[1]。

目前,以 PET/CT 评价化疗疗效的研究多采用 RECIST^[2-4] 标准。应用 EORTC 标准评价化疗疗效的研究数量不如 RECIST^[5],而以 PERCIST 标准进行化疗疗效评价的文献报道更少^[6]。

Novello 等^[3]以¹⁸F-FDG PET/CT 评价非小细胞肺癌早期化疗疗效的研究中,同时采用 RECTST 和 EORTC 标准分别评价纳入研究的 22 名患者,其中 10 名患者两种标准的评价结果相同,12 名患者两种标准评价结果不同。Yanagawa 等^[6]采用 PERCIST 标准评价食道癌新辅助化疗疗效,通过 Wilcoxon 符号秩检验得出 RECIST 和 PERCIST 标准在评价疗效时存在显著的统计学差异;单变量分析得出 PERCIST 标准与该疾病的总生存率和无疾病生存时间有显著的相关性。最后结论指出,对于新辅助化疗的食道癌患者来说,是否采用 RECIST 标准与其预后并无相关性,采用 PERCIST 标准是一个独立的预后因素。因此食道癌化疗疗效评

价的标准采用 PERCIST 可能会比 RECIST 更有价值。

Roedl 等^[4]关于食道癌化疗疗效与 PET/CT 肿瘤代谢体积(MTV)关系的研究中采用了 RECIST 标准、WHO 标准和临床反应评价标准,以及以 PET/CT 参数进行疗效评价。研究中所有的恶性病变均有组织病理学证实,且化疗后的组织病理学是四种疗效评价的参考标准。研究结果表明,以反映肿瘤代谢情况的 PET/CT 评价较 WHO 标准、RECIST 标准及临床反应标准能更加准确的预测组织病理学变化,研究中 51 名患者中有 10 名患者 WHO 标准和 RECIST 标准得出的结论有差异。此外也有研究得出类似结论,即以 PET/CT 参数 SUV、MTV 等评价疗效,能更准确的预测组织病理学改变^[7-8]。

RECIST 标准和 WHO 标准是以传统的影像学方法评价治疗效果,在评价病灶是否为肿瘤残留、复发或纤维化等良性病变方面存在限制,而 PET/CT 的代谢显像可以突破该限制,尤其对于一些非杀死肿瘤细胞,而是使肿瘤细胞停止生物学活动的靶向化疗药物的疗效评价,以及观察化疗治疗早期疗效的临床研究,以 PET/CT 为评价手段的 PERCIST 标准更具优势。

2 行 PET/CT 疗效评价的时间

选择合适行 PET/CT 疗效评价的时间,可以较为准确的判断预后,又可以为患者省去不必要的花费,节约医疗资源。对于何时行 PET/CT 进行治疗效果和预后预测尚未有定论。

de Geus-Oei 等^[9]对非小细胞肺癌化疗进行研究,指出化疗 1 周期后出现的代谢改变与整个治疗结果密切相关,并提示化疗 2~3 周期后的糖代谢改变可以高度预测非小细胞肺癌患者的预后。Nahmias 等^[10]对 16 名化疗 2 个周期的患者连续观察 7 周,每周行一次 PET/CT 检查进行疗效评价,结果表明,第 1 个周期化疗结束后进行 PET/CT 评价疗效最佳,与非小细胞肺癌的研究相符^[11]。该研究也指出对化疗有效的患者,在化疗开始后 3~4 周对化疗的反应最强。

Francis 等^[12]关于宫颈癌化疗的研究得

出,治疗前和治疗开始后的第4周行 PET/CT 评价疗效,对疗效预测有很大价值。Janssen 等^[13]以 PET/CT 预测直肠癌术前放化疗疗效的研究得出,在放化疗开始后第2周行 PET/CT 对疗效的预测较准确。

回顾上述与评价时间相关的文献发现,用于研究的数据均来自于¹⁸F-FDG 给药后 45~60 min 的早期显像,尚未见来自于延迟显像的研究,原因可能为这些研究在进行时对病灶的良恶性诊断已经明确,因而未进行进一步的延迟显像。

3 PET/CT 用于疗效评价的参数

3.1 最大标准摄取值

标准摄取值是评价肿瘤糖代谢的半定量指标,为静脉注射¹⁸F-FDG 后局部组织摄取¹⁸F-FDG 的放射性活度与全身¹⁸F-FDG 放射性活度的比值,并以体重进行校正。SUV_{max}是在肿瘤感兴趣区内 SUV 最高的像素,因其受客观因素影响小而被广泛应用。近年来 SUV_{max}对肿瘤化疗疗效预测方面的研究颇多,得出的结论不尽相同。

Dutour 等^[14]以正常大鼠为模型研究 PET/CT 能否早期预测骨肉瘤对新辅助化疗的反应,结果表明,SUV_{max}与病灶组织病理的分级具有相关性,两次化疗结束后 SUV_{max}的大小及化疗前后 SUV_{max}的改变值对化疗疗效有预测作用。Huang 等^[2]探究 PET/CT 参数于非小细胞肺癌放化疗疗效预测价值,研究表明,治疗前后 SUV_{max}的改变值可以预测治疗效果,而治疗前基线状态下的 SUV_{max}与治疗疗效无关,与 Dose 等^[15]关于乳腺癌化疗的研究结论相同,关于局限性食管胃交界癌的研究也有类似结论^[16]。

Kaira 等^[17]研究了 SUV_{max}对进展性的非小细胞肺癌化疗的预测价值,指出 SUV_{max}与初始化疗疗效无相关性,Na 等^[18]也指出使用细胞毒性化疗药进行非小细胞肺癌化疗时,SUV_{max}的大小不能预测疗效。

SUV_{max}为肿瘤内¹⁸F-FDG 摄取最高的单像素值,不能反应病灶中显像剂的分布及肿瘤的整体生物学特征,而肿瘤的生物学特征是影响化疗疗效的关键之一。为更准确和稳定的

预测化疗疗效,需要一个能反应整体肿瘤负荷和生物学行为的指标。

3.2 肿瘤代谢体积和病变总体糖酵解

肿瘤代谢体积(MTV)已逐渐成为研究热点,与 SUV_{max}相比,MTV 能更好的显示病灶整体摄取显像剂的情况,反应肿瘤的负荷情况。病变总体糖酵解(TLG)是结合了肿瘤代谢体积及代谢高低(SUV_{mean})的半定量参数,反应肿瘤整体代谢的高低情况。

关于 MTV 对化疗疗效的预测价值,Kidd 等在宫颈癌化疗疗效预测的研究中,对患者分别进行了治疗前,化疗第2周、第4周和治疗后3个月4次 PET/CT 检查,结果表明,治疗前的 MTV 大小及其治疗前后的变化可以预测该疾病的化疗疗效^[5],在对肺癌^[2]、卵巢癌^[19]及结直肠癌^[20]有关研究中也得到相似的结果。Roedl 等^[4]在研究食道癌化疗时,得出治疗前后 MTV 的差值可以预测组织病理改变,进而预测化疗疗效;病变总体糖酵解 TLG 的改变较 MTV 能更准确的预测化疗疗效,治疗前后 TLG 下降大于 78%,用于预测组织病理改变的敏感度和特异度均高于 90%。Francis 等^[12]在恶性胸膜间皮瘤的研究中发现,经过1个周期的化疗后,治疗前后 MTV 的改变可以预测化疗疗效,与前文所述结论相符。Kiyohara 等^[21]研究了 SUV_{max}、MTV 和 TLG 在恶性肿瘤化疗疗效中的预测价值,得出 TLG 的敏感度、特异度最高,是肿瘤化疗疗效预测中最重要的一个指标。

尚存在与上述结论相反的研究。Cook 等^[22]在研究非小细胞肺癌治疗前¹⁸F-FDG PET 上的结构特点与放化疗疗效的关系时,得出治疗前的 MTV、TLG 及 SUV 相关参数均不能预测肿瘤化疗疗效,可能为入组的患者属于非小细胞肺癌较高分期或有其他伴随疾病,不能手术,只能行放化疗治疗,整组患者的相关数据之间差别不明显。Guillem 等^[23]探究了 PET/CT 能否预测直肠癌新辅助化疗后病理改变,结论提示 PET/CT 的参数 TLG 不能准确判定出病变在病理学上的完全缓解,需要评估新辅助化疗是否达到完全缓解,不推荐采用 TLG 指标。

目前,以 PET/CT 的 MTV 和肿瘤 TLG

参数评价化疗疗效的研究数量远不如评价肿瘤预后情况的研究^[24-29]。研究结果多为化疗前后 MTV 和 TLG 的改变量可预测化疗疗效,但也存在二者不能预测化疗疗效的相反结论。采用 RECIST 标准评价化疗是否有效时,笔者认为,以 RECIST 标准形态学上的改变不能准确的评价肿瘤代谢负荷的改变,而 TLG 和 MTV 是反应代谢的指标,需要从代谢的角度评价化疗的疗效,尤其是对于化疗治疗的早期评价,选用代谢评价方法 EORTC 标准或 PERCIST 标准可能更接近真实情况。

以¹⁸F-FDG PET/CT 参数 SUV_{max}、MTV 和 TLG 进行肿瘤疗效评价的作用价值尚未得到完全肯定,就现阶段研究来说,相对于 SUV_{max}、MTV 和 TLG 的预测化疗疗效的能力更突出。除了对化疗疗效的预测能力,MTV 和 TLG 还广泛应用于各种肿瘤的预后价值研究。

4 小结

利用¹⁸F-FDG PET/CT 对实体肿瘤化疗疗效进行评价广泛应用于临床,由于肿瘤的生物学特性多变,应选择适合化疗本身特点的评价方法和评价参数,根据其特点选择行 PET/CT 进行预测的时间,评价手段的确定性需进一步验证。

参考文献:

- [1] Wahl R L, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2009, 50 Suppl 1 (2): 122S-150S.
- [2] Huang W, Zhou T, Ma L, et al. Standard uptake value and metabolic tumor volume of ¹⁸F-FDG PET/CT predict short-term outcome early in the course of chemoradiotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2011, 38(9): 1 628-1 635.
- [3] Novello S, Vavalà T, Levra M G, et al. Early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer assessed by [¹⁸F]-Fluoro-Deoxy-D-Glucose positron emission tomography and computed tomography[J]. Clinical Lung Cancer, 2013, 14(3): 230-237.
- [4] Roedl J B, Colen R R, Holalkere N S, et al. Adenocarcinomas of the esophagus: Response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT comparison to histopathologic and clinical response evaluation[J]. Radiotherapy and Oncology, 2008, 89(3): 278-286.
- [5] Kidd E A, Thomas M, Siegel B A, et al. Changes in cervical cancer FDG uptake during chemoradiation and association with response[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2013, 85(1): 116-122.
- [6] Yanagawa M, Tatsumi M, Miyata H, et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: PET response criteria in solid tumors versus response evaluation criteria in solid tumors[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2012, 53(6): 872-880.
- [7] Swisher S G, Maish M, Erasmus J J. Utility of PET/CT and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer[J]. Annals Thoracic Surgery, 2004, 78(78): 1 152-1 160.
- [8] Ott K, Weber W A, Lordick F, et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction[J]. Journal of Clinical Oncology, 2006, 24(29): 4 692-4 698.
- [9] de Geus-Oei L F, van H F, Visser E P, et al. Chemotherapy response evaluation with ¹⁸F-FDG PET in patients with non-small cell lung cancer [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2007, 48(10): 1 592-1 598.
- [10] Nahmias C, Hanna W T, Wahl L M, et al. Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2007, 48(5): 744-751.
- [11] Weber W A, Petersen V, Schmidt B, et al. Positron emission tomography in nonsmall cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use [J]. Journal of Clinical Oncology, 2003, 21(14): 2 651-2 657.
- [12] Francis R J, Byrne M J, van A A, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial ¹⁸F-FDG PET scans[J]. Journal of Nuclear

- Medicine, 2007, 48(9): 1 449-1 458.
- [13] Janssen M H M, Öllers M C, Riedl R G, et al. Accurate prediction of pathological rectal tumor response after two weeks of preoperative radio-chemotherapy using (18) F-fluorodeoxyglucose-positron emission Tomography-computed Tomography Imaging[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2010, 77(2): 392-399.
 - [14] Dutour A, Decouvelaere A V, Monteil J, et al. ¹⁸F-FDG PET SUVmax correlates with osteosarcoma histologic response to neoadjuvant chemotherapy: preclinical evaluation in an orthotopic rat model [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2009, 50(9): 1 533-1 540.
 - [15] Dose S J, Bader M, Jenicke L, et al. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential ¹⁸F-FDG PET[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2005, 46(7): 1 144-1 150.
 - [16] Zhu W, Xing L, Yue J, et al. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with localised oesophagogastric junction cancer receiving neoadjuvant chemotherapy/chemoradiation: a systematic review and meta-analysis[J]. The British Journal of Radiology, 2012, 85(1017): e694-e701.
 - [17] Kaira K, Endo M, Asakura K, et al. Ratio of standardized uptake value on PET helps predict response and outcome after chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. Annals of Nuclear Medicine, 2010, 24(10): 697-705.
 - [18] Na I I, Byun B H, Kang H J, et al. 18F-fluoro-2-deoxy-glucose uptake predicts clinical outcome in patients with gefitinib-treated non-small cell lung cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2008, 14(7): 2 036-2 041.
 - [19] Yamamoto M, Tsujikawa T, Fujita Y, et al. Metabolic tumor burden predicts prognosis of ovarian cancer patients who receive platinum-based adjuvant chemotherapy[J]. Cancer Science, 2016; 107(4): 478-485.
 - [20] Heijmen L, ter Voert E E, Oyen W J, et al. Multimodality imaging to predict response to systemic treatment in patients with advanced colorectal cancer[J]. PLoS One, 2015; 10(4): e0120823.
 - [21] Kiyohara S, Nagamachi S, Wakamatsu H, et al. Usefulness of metabolic volume and total lesion glycolysis for predicting therapeutic response in cancer therapy by 18F-FDG PET/CT [J]. The Japanese Journal of Nuclear Medicine, 2010, 47(4): 453-461.
 - [22] Cook G J R, Yip C, Siddique M, et al. Are pre-treatment ¹⁸F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2013, 54(1): 19-26.
 - [23] Guillem J G, Ruby J A, Leibold T, et al. Neither FDG-PET nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study [J]. Annals of Surgery, 2013, 258(2): 289-295.
 - [24] Lee P, Bazan J G, Lavori P W, et al. Metabolic tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated definitively for non-small-cell lung cancer[J]. Clinical Lung Cancer, 2011, 13(1): 52-58.
 - [25] Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S, et al. Metabolic tumor volume assessed by ¹⁸F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2012, 53(12): 1 829-1 835.
 - [26] Zhang H, Wroblewski K, Liao S, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden from ¹⁸F-FDG PET in surgical patients with non-small-cell lung cancer[J]. Academic Radiology, 2013, 20: 32-40.
 - [27] Manohar K, Mittal B R, Bhattacharya A, et al. Prognostic value of quantitative parameters derived on initial staging ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with high-grade non-hodgkin's lymphoma [J]. Nuclear Medicine Communications, 2012, 33(9): 974-981.
 - [28] Liu J, Dong M, Sun X, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in surgical non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146195.
 - [29] Bazan J G, Koong A C, Kapp D S, et al. Metabolic tumor volume predicts disease progression and survival in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2013, 54(1): 27-32.