

PET/CT标准摄取值与Ⅲ期非小细胞肺癌西妥昔单抗联合同期放化疗预后相关性的研究

刘笛¹ 陈佳艳^{1,2} 沈钰新¹ 赵伟新¹ 傅小龙¹ 蒋国樑¹ 樊旻¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 南京医科大学附属南京第一医院放疗科, 江苏 南京 210006

[摘要] **背景与目的:** PET/CT在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的预后判断中有重要价值, 但单独针对Ⅲ期且接受靶向治疗患者的研究较少。本研究旨在探讨在这些患者中¹⁸F氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)PET/CT基线标准摄取值(standard uptake value, SUV)与预后的相关性。**方法:** 前瞻性分析复旦大学附属肿瘤医院放疗科2009年9月—2012年7月入组的17例接受西妥昔单抗(cetuximab, C225)联合顺铂+长春瑞滨(NP方案)诱导化疗及同期放化疗的患者, 入组前两周内完成PET/CT检查。采用Cox回归风险比例模型对SUV-T、SUV-N、SUV-TOTAL、性别、年龄、组织学类型、TNM分期、功能状态评分(performance status, PS)、吸烟状态与患者生存时间进行单因素生存分析, 差异有统计学意义者进行多因素生存分析。Log-rank检验及Kaplan-Meier法分别评估以SUV-T、SUV-N、SUV-TOTAL界值分组患者间生存期的差异并绘制生存曲线。**结果:** 单因素预后分析提示, 上述SUV_{max}、PS评分、吸烟状态与预后相关, 其中SUV-T及SUV-N的界值是11、SUV-TOTAL为20。多因素分析结果显示, SUV-TOTAL($P=0.012$)、SUV-T($P=0.025$)、SUV-N($P=0.033$)是影响本组患者生存的独立预后因素, 其中SUV-TOTAL>20组患者的相对危险度(hazard ratio, HR)为14.7。**结论:** 对于C225联合同步放化疗的患者, PET/CT局部区域、原发灶及纵隔淋巴结SUV值与预后有一定相关性, 值得进一步大样本研究。将3者结合起来, 可指导该治疗的合理应用。

[关键词] 非小细胞肺癌; PET/CT; 标准摄取值; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.03.012

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)03-0225-06

Prognostic value of SUVmax for locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with synchronous cetuximab plus concurrent chemoradiotherapy LIU Di¹, CHEN Jia-yan^{1,2}, SHEN Yu-xin¹, ZHAO Wei-xin¹, FU Xiao-long¹, JIANG Guo-liang¹, FAN Min¹ (1.Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Radiation Oncology, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 210006, China)

Correspondence to: FAN Min E-mail: fanming@fudan.edu.cn

[Abstract] **Background and purpose:** We investigated whether fluorine-18 fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) maximal standard uptake value (SUV_{max}) of the primary tumor (SUV-T), SUV_{max} of the regional lymph nodes (SUV-N) or the overall loco-regional lesion SUV_{max} (SUV-TOTAL) was related to survival of patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) who received Cetuximab and combined definitive chemoradiotherapy. **Methods:** From September 2009 to July 2012, seventeen patients with unresectable stage III NSCLC receiving cetuximab with cisplatin/vinorelbine (NP) followed by concomitant NP and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) at the Fudan University Shanghai Cancer Center were enrolled onto a prospectively study. All patients received positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scans within 2 weeks before enrolment. Univariate analysis were used to assess the correlation between SUV-T, SUV-N, SUV-TOTAL, gender, age, histology, tumour-node-metastasis

(TNM) stage, performance status (PS) as well as smoking status and survival. The factors which showed statistical significance entered into multivariate Cox-regression model. Survival functions of different populations were estimated by Kaplan-Meier method and compared by Log-rank test. **Results:** In the univariate analysis, SUV-T, SUV-N, SUV-TOTAL, PS and smoking status were prognostic factors. The best cut-off values for SUV-T, SUV-N and SUV-TOTAL were 11, 11 and 20, respectively. Multivariate analysis revealed that SUV-TOTAL ($P=0.012$), SUV-T ($P=0.025$), and SUV-N ($P=0.033$) were independent predictors of survival with hazard ratio (HR) of 14.7, 11.2, and 6.2, respectively. **Conclusion:** Local, regional and locoregional maximal SUVs defined by ^{18}F -FDG PET-CT scanning may have a strong correlation with survival in this patients setting, which merits further study.

[**Key words**] Non-small cell lung cancer; PET/CT; Standardized uptake values; Prognosis

正电子发射断层成像/断层扫描技术(positron emission tomography/computer tomography, PET/CT)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)疗效和预后判断中有重要价值^[1-3], 但研究对象多局限于原发灶SUV, 且单独针对Ⅲ期NSCLC患者的前瞻性研究较少。西妥昔单抗(cetuximab, C225)联合同步放化疗治疗Ⅲ期NSCLC的有效性和安全性已被Ⅱ期临床研究证实^[4], Ⅲ期临床试验正在进行中。虽然C225临床应用逐渐增多, 但相关分子标志物未明, PET/CT对这些患者的预后判断价值亟需探讨。本研究中, 我们以PET/CT最大SUV值(SUV_{max})为研究对象, 研究基线肿瘤原发灶 SUV_{max} (SUV-T)、纵隔淋巴结 SUV_{max} (SUV-N)及局部区域病灶 SUV_{max} (上述 SUV_{max} 之和, SUV-TOTAL)与预后的相关性, 探讨PET/CT SUV_{max} 在预测NSCLC预后中的价值, 并初步分析SUV对治疗失败模式的影响。

1 资料和方法

1.1 入组和排除标准

自2009年9月开始, 复旦大学附属肿瘤医院放疗科进行了一项临床Ⅰ/Ⅱ期研究, 至2012年7月收治了17例NSCLC患者, 入组标准为: 组织学或细胞学证实的NSCLC; Ⅲ_A期或不伴有恶性胸膜渗出的Ⅲ_B期NSCLC; 无法根治性切除, 适合根治性放化疗; 具有符合实体瘤疗效评价标准(RECIST)的可测量病灶; PS评分0~1分; 确诊前1个月内体质量减轻 $<5\%$; 1 s用力呼气容积 $\geq 1.2\text{ L}$; 足够的器官和骨髓功能储备。排除标准: 进行过针对本疾病的放化疗及生物靶向治疗。

1.2 PET/CT扫描及SUV计算方法

所有入组患者均有FDG摄取增高($\text{SUV}_{\text{max}} > 2.5$)。 ^{18}F -FDG由复旦大学附属肿瘤医院核医学科PET中心Siemens RDS-eclipse ST回旋加速器和explora FDG4模块生产获得, 放化纯 $\geq 95\%$; 显像仪器为Siemens Biography 16HR PET/CT。患者空腹6 h以上, 常规测血糖 $<7\text{ mmol/L}$, 按 7.4 MBq/kg 体质量静脉注射 ^{18}F -FDG, 静卧60 min后行PET/CT扫描。CT扫描层厚5 mm, 重建层厚4 mm, 范围为颅底至股骨上段(6~7个床位, 每床位2 min)。PET图像经CT数据衰减校正后用有序子集最大期望值法进行图像重建, 融合图像通过Wizard工作站MSV软件显示。由2位有经验的核医学医师独立地对肺部浓聚部位设置感兴趣区(ROI), 意见不一致时科内讨论得出结论。本研究使用 SUV_{max} 以减少部分容积效应。依据ROI放射性计数与受试者体质量和注射剂量进行 ^{18}F -FDG代谢率半定量, 计算机自动计算出ROI的 SUV_{max} 。

1.3 治疗方案

所有入组患者的治疗依据研究方案进行。先给予C225联合顺铂(75 mg/m^2 , 第1天)加长春瑞滨(25 mg/m^2 , 第1、8天)方案诱导化疗2个周期, 再给予C225联合NP方案(顺铂 25 mg/m^2 , 第1天+长春瑞滨 12.5 mg/m^2 , 第1、8天)2个周期加同期胸腔调强放射治疗($D_T 60\sim 66\text{ Gy}$, $1.8\sim 2.0\text{ Gy/次}$, 每天1次)。C225首剂剂量为 400 mg/m^2 (第1周第1天), 维持剂量 250 mg/m^2 (每周), 直到治疗结束, 共13周。

1.4 评价方法

一般状态评分依据Zubrod-ECOG标准。在PET/CT扫描基础上进行TNM分期。按照RECIST标准, 在诱导化疗结束及完成治疗后对患者

进行评估。总生存时间(overall survival, OS)定义为从开始试验到患者死亡的时间。无进展生存时间(progression free survival, PFS)定义为从开始执行试验方案到出现客观的疾病进展或者是出现了任何原因导致死亡的时间。治疗结束后半年内每个月进行随访,半年后每3个月随访。

1.5 统计学处理

数据处理应用SPSS 19.0软件,不同SUV组患者基线临床资料的比较及失败模式分析采用Fisher确切概率法。生存时间进行Log-rank检验,作出Kaplan-Meier生存曲线。运用Cox比例风险模型评估SUV_{max}值及各种临床病理因素对患者预后的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

入组患者均疗效可评,无失访病例。在27.2个月(95%CI: 17.0~31.7个月)的中位随访期内,3例(18%)患者至今疾病控制,6例(35%)患者仍存活。中位OS为31.7个月(95%CI: 11.5~51.8个

月),中位PFS为13.5个月(95%CI: 6.7~20.2个月,图1)。总有效率为82%,疾病控制率为94%。SUV-T、SUV-N及SUV-TOTAL的均值分别为11.4±3.7、9.8±3.5、21.1±6.4。Fisher确切概率法检验显示,在性别、年龄、病理类型、TNM分期、PS评分等指标上,以SUV界值分组的两组患者间差异无统计学意义,吸烟状态在以SUV-T、SUV-TOTAL界值分组的两组患者间差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

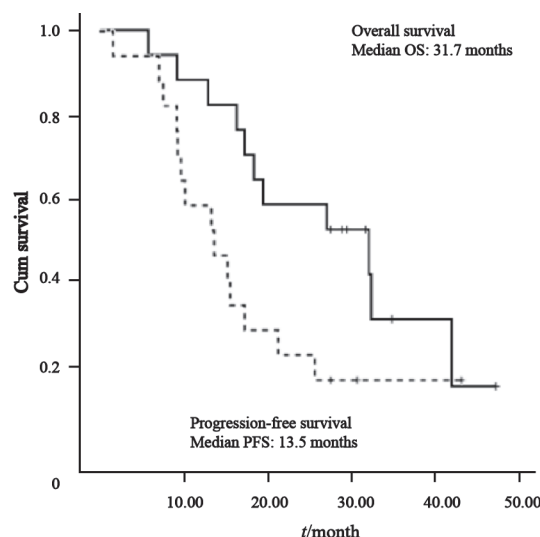


图1 生存曲线和无进展生存曲线

Fig. 1 Overall survival and progression-free survival

表1 患者的基线情况(n=17)

Tab. 1 Baseline characteristics of enrolled patients (n=17)

Characteristics	n(%)	SUV-T			SUV-N			SUV-TOTAL		
		≤11	>11	P value	≤11	>11	P value	≤20	>20	P value
Age/year										
≤58	8(47)	4	4	0.637	6	2	0.335	5	3	0.347
>58	9(53)	3	6		4	5		3	6	
Gender				0.103			0.405			0.082
Male	13(76)	7	6		8	5		8	5	
Female	4(24)	0	4		2	2		0	4	
PS				0.485			1			0.471
0	15(88)	7	8		9	6		8	7	
1	2(12)	0	2		1	1		0	2	
Stage				1			0.637			0.637
III _a	8(47)	3	5		4	4		3	5	
III _b	9(53)	4	5		6	3		5	4	
Histology				0.811			1			0.546
Adenocarcinoma	7(41)	2	5		4	3		2	5	
Squamous carcinoma	7(41)	3	4		4	3		4	3	
Non-specified NSCLC	3(18)	2	1		2	1		2	1	
Smoking status				0.044*			0.593			0.029*
Yes	12(71)	0	5		2	3		0	5	
No	5(29)	7	5		8	4		8	4	

*: $P < 0.05$.

2.2 预后分析

2.2.1 SUV_{max} 预后单因素生存分析

单因素生存分析显示, SUV-T、SUV-N、SUV-TOTAL与总生存相关(表2)。SUV-T \leq 11组与 $>$ 11组患者的中位生存期分别为41个月(95%CI: 27~56个月)和17个月(95%CI: 13.9~20.1个月), 1、2、3年生存率分别为85.7%、85.7%、64.3%和80.0%、40.0%、0($P=0.006$, 图2)。SUV-N \leq 11组和 $>$ 11组患者的中位生存期分别为32个月(95%CI: 22.8~41.2个月)和17个月(95%CI: 14.7~19.3个月), 1、2年生存率分别为90%、80%与85.7%、28.6%, 差异有统计学意义($P=0.006$, 图3)。SUV-

TOTAL \leq 20组与 $>$ 20组患者的生存曲线差异有统计学意义($P=0.001$, 图4), 相应的中位生存期分别为41.5个月(95%CI: 27.1~55.9个月)和17个月(95%CI: 14.4~19.6个月), 1、2、3年生存率分别为100%、87.5%、65.6%和77.8%、33.3%、0。

2.2.2 其他因素的预后单因素生存分析

将性别、年龄、病理类型、TNM分期、PS评分、吸烟状态等可能影响预后的变量进行单因素生存分析表明, PS评分、吸烟状态是入组患者生存的影响因素($P=0.024$ 、 $P=0.045$, 表2)。PS为0组与1组患者的中位生存期分别为31.7和9个月($P=0.006$)。

表2 单因素及多因素分析影响总生存的因素($n=17$)

Tab. 2 Univariate and multivariate analysis of factors associated with overall survival in enrolled patients ($n=17$)

Variable	Overall survival		
	HR	95%CI	P value
Univariate analysis			
SUV-T(≤ 11 vs > 11)	11.2	1.3-93.0	0.025*
SUV-N(≤ 11 vs > 11)	7.2	1.4-36.7	0.017*
SUV-TOTAL(≤ 20 vs > 20)	14.7	1.8-120.3	0.012*
Stage(Ⅲ _a vs Ⅲ _b)	0.7	0.2-2.6	0.598
Age(female vs male)	2.8	0.7-10.5	0.133
Gender(≤ 58 vs > 58)	3.2	0.9-12.1	0.082
PS (0 vs 1)	9.9	1.4-71.9	0.024*
Histology(ADC vs SCC vs NOS)	1.0	0.4-2.3	0.918
Smoke history(no vs yes)	0.3	0.07-1.0	0.045*
Multivariate analysis			
SUV-T adjusting for PS, smoking status	11.2	1.5-93.0	0.025*
SUV-N adjusting for PS, smoking status	6.2	1.2-33.0	0.033*
SUV-TOTAL adjusting for PS, smoking status	14.7	1.8-120.3	0.012*

ADC: Adenocarcinoma; SCC: Squamous cell carcinoma; NOS: Non-specified NSCLC; *: $P<0.05$.

2.2.3 预后多因素生存分析

将单因素分析有意义的变量进行多因素分析显示, SUV-TOTAL、SUV-T及SUV-N是NSCLC患者独立的预后因素(表2)。

2.3 SUV对PFS及治疗失败模式的影响

分别以上述SUV-T、SUV-N、SUV-TOTAL界值分组, 对PFS进行分析提示, SUV值小的组PFS更长(17.1个月 vs 10.1个月、16.5个月 vs 10.3个月、16.7个月 vs 10.2个月), 但差异无统计学意义。在SUV-T \leq 11组, 以局部复发为失败模式的患者4例、远处转移患者3例, 而 $>$ 11组局部复发8例, 远处转移5例; SUV-N \leq 11组局部复发和远处转移各为4例, 而SUV-N $>$ 11各为6例, 差异无统计学意义。

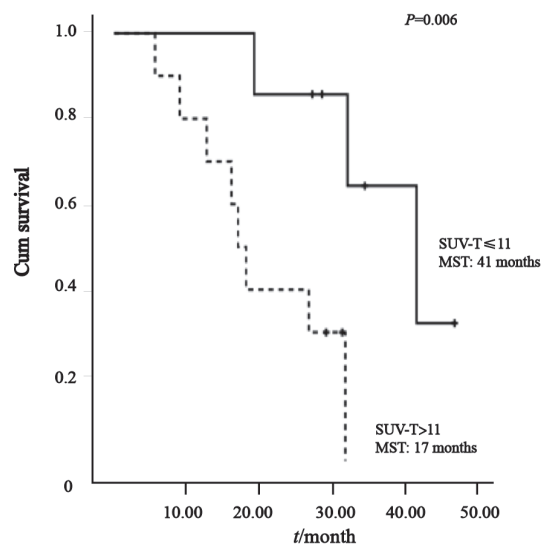


图2 SUV-T \leq 11和SUV-T $>$ 11组生存曲线

Fig. 2 Overall survival of SUV-T \leq 11 and SUV-T $>$ 11 subgroups

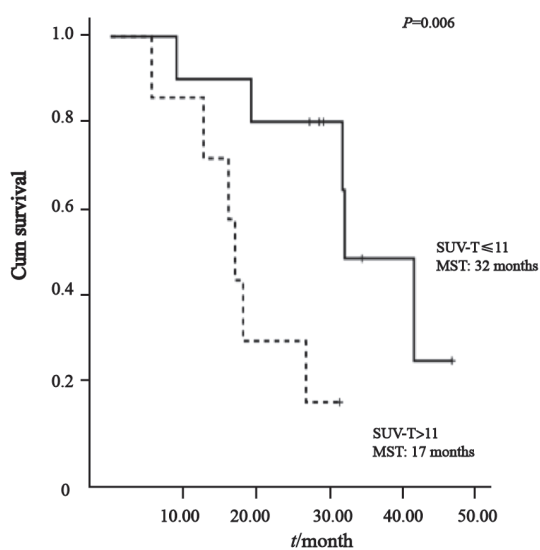


图3 SUV-N \leq 11和SUV-N $>$ 11组生存曲线

Fig. 3 Overall survival of SUV-N \leq 11 and SUV-N $>$ 11 subgroups

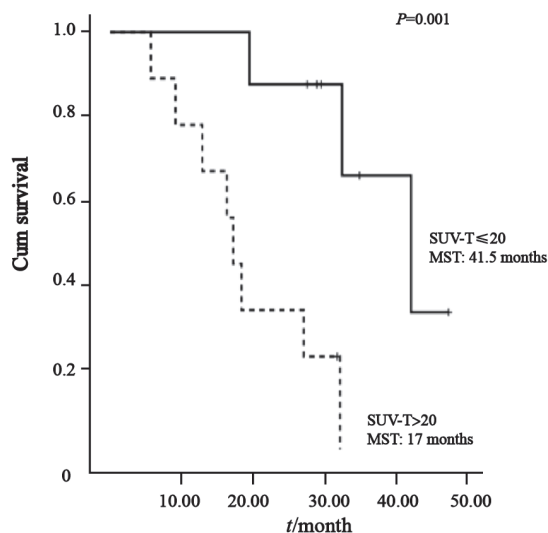


图4 SUV-TOTAL \leq 20和SUV-TOTAL $>$ 20组生存曲线

Fig. 4 Overall survival of SUV-TOTAL \leq 20 and SUV-TOTAL $>$ 20 subgroups

3 讨论

C225为局部晚期NSCLC患者提供了更多的治疗选择。在本研究中,患者的中位OS为31.7个月,中位PFS为13.5个月,总有效率为82%,优于Vokes等^[5]的报道及既往C225联合同步放化疗的报道^[4],展现了良好的临床应用前景。然而,C225的生物标志物却一直存在争议。靶向药物须有靶可依且费用较高,亦会产生较多的不良反应,故寻找其疗效和预后相关因素具

有重要意义。

肿瘤对¹⁸F-FDG的摄取可用SUV来量化,Duhaylongsod等^[6]和Vesselle等^[7]发现FDG摄取率与肿瘤细胞增殖和侵袭等生物学特征密切相关,故用于预测预后准确度更高。目前有多项研究分析了SUV_{max}值在NSCLC中的预后作用^[1],以上研究多为回顾性,且很少针对III期NSCLC患者、预测结合分子靶向治疗预后的相关研究。通过对这一前瞻性研究资料的分析,我们发现肿瘤原发灶、纵隔淋巴结及局部区域病灶SUV_{max}值高者预后差。如以总生存为研究终点,SUV_{max}最佳界限值:SUV-T、SUV-N为11及SUV-TOTAL为20,而SUV-TOTAL、SUV-T、SUV-N为独立的预后因素。目前III期NSCLC公认的独立预后因素有TNM分期、PS评分^[8]。本研究结果显示,PS评分与预后相关,但由于样本量小,分期在预后判断中的作用尚未体现。已有多项研究提示NSCLC原发灶^[1,9]及纵隔淋巴结SUV^[2]与预后相关,而将两者结合用于预后预测的研究尚少。本研究分析了SUV-TOTAL及SUV-T、SUV-N与总生存的关系,初步提示3者均与预后显著相关。既往的观点认为,患者的预后与机体肿瘤负荷有关。已有研究证明¹⁸F-FDG PET/CT显示的全身肿瘤灶与不能手术的NSCLC患者预后相关^[10]。故对于III期NSCLC患者,局部区域病灶似乎更能反映机体的实际载瘤量,与预后的关系可能较单一的原发灶或累及淋巴结更为密切,也体现了TNM分期对患者预后的影响。由于本研究样本量尚少,SUV-TOTAL的预后价值需要更大样本研究的验证。

近年研究提示,PET/CT能早期发现复发和转移,在PFS的判断方面也有一定价值^[11-12]。虽然本研究中,SUV和PFS无明显统计学相关性,但3项SUV指标均提示SUV低组患者的PFS更长,与既往无分期细化的NSCLC相关研究相符^[11]。SUV与III期NSCLC患者PFS的相关性还有待大样本、前瞻性研究的深入探讨。进一步分析治疗失败模式发现,由于C225及诱导化疗的使用,入组患者治疗失败模式以局部复发为

主, 远处转移相对较少(局部复发6例, 局部复发合并远处转移6例, 远处转移2例)。SUV-T>11组患者治疗失败模式以局部复发为主, 而SUV-N>11组患者以远处转移为主。SUV-T和SUV-N越高, 局部复发及远处转移例数增加。由于样本量较小, 上述构成比差异尚无统计学意义。Zhu等^[13]对91例NSCLC回顾性研究发现, SUV-T与肿瘤外侵和转移潜能相关, 与本研究展现的趋势相符, 但SUV-T和SUV-N对复发模式的影响还需后续更多研究数据支持。

以上结果初步提示, 对于Ⅲ期NSCLC采用C225抗联合同期放化疗基线患者, SUV高者预后较差且复发率高。本研究虽是一项非随机对照的小样本研究, 但患者基线情况及治疗相对均一、SUV影响因素相对可控, 为SUV在Ⅲ期NSCLC中价值的探讨提供了思路。SUV作为一项无创、早期、实用的预后指标, 值得在临床中进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] BERGHMANS T, DUSART M, PAESMANS M, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUV_{max}) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(1): 6-12.
- [2] OKEREKE I C, GANGADHARAN S P, KENT M S, et al. Standard uptake value predicts survival in non-small cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(3): 911-916.
- [3] 张华琦, 于金明, 孟雪, 等. 18F-氟脱氧葡萄糖PET-CT显像预测Ⅲ期非小细胞肺癌的预后 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(8): 603-606.
- [4] BLUMENSCHNEIN G J, PAULUS R, CURRAN W J, et al. Phase II study of cetuximab in combination with chemoradiation in patients with stage III A/B non-small-cell lung cancer: RTOG 0324 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(17): 2312-2318.
- [5] VOKES E E, HERNDON J N, CRAWFORD J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage III B non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431 [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(20): 4191-4198.
- [6] DUHAYLONGSOD F G, LOWE V J, PATZ E J, et al. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography [J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 60(5): 1348-1352.
- [7] VESSELLE H, SCHMIDT R A, PUGSLEY J M, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(10): 3837-3844.
- [8] KANTERS S D, LAMMERS J W, VOEST E E. Molecular and biological factors in the prognosis of non-small cell lung cancer [J]. *Eur Respir J*, 1995, 8(8): 1389-1397.
- [9] VANSTEENKISTE J F, STROOBANTS S G, DUPONT P J, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18F)-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(10): 3201-3206.
- [10] LIAO S, PENNEY B C, WROBLEWSKI K, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(1): 27-38.
- [11] HIGASHI K, UEDA Y, ARISAKA Y, et al. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(1): 39-45.
- [12] POTTGEN C, LEVEGRUN S, THEEGARTEN D, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1): 97-106.
- [13] ZHU S H, ZHANG Y, YU Y H, et al. FDG PET-CT in Non-small cell lung cancer: Relationship between primary tumor FDG uptake and extensional or metastatic potential [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(5): 2925-2929.

(收稿日期: 2013-11-07 修回日期: 2014-02-19)