

宫颈癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002811

^{18}F -FDG PET/CT 不同肿瘤代谢体积测算方法对宫颈鳞癌原发灶体积准确度的比较研究

张 伟,陈晓良,王 晶,余颂科,刘 影,梁 爽

(重庆大学附属肿瘤医院核医学科、肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室,重庆 400030)

【摘要】目的:比较 ^{18}F -FDG 正电子发射断层成像/计算机断层成像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) 基于不同最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, $\text{SUV}_{\max}$) 阈值(迭代自适应法、30%、40%、50%)的肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)测算方法对宫颈鳞癌原发灶体积准确度。**方法:**回顾性纳入符合要求的 I B~IV A 期宫颈鳞癌患者,所有患者均行 ^{18}F -FDG PET/CT 及 MRI 检查。MTV 阈值法以不同的 $\text{SUV}_{\max}$ 的固定阈值(30%、40%和 50%)进行病灶体积测算,MTV_{迭代自适应法} 直接通过 AW VolumeShare5 系统 PET VCAR 软件进行测算;MRI 通过 Reformat 软件分别测量 T2WI 横断位及矢状位肿瘤体积。以 MRI 测量结果(MRIv)为“金标准”,比较不同 MTV 测算方法结果与 MRI 之间的差异;并通过 MTV 与 MRIv 进行线性拟合和相关性分析,最后绘制 ROC 曲线。**结果:**117 名患者符合纳入标准。MTV_{30%}和 MTV_{迭代自适应法} 与 MRIv 结果最接近,线性相关更靠近对角线;MTV_{迭代自适应法} 与 MRIv 的相关性最强($r=0.98, P=0.000$),其次为 MTV_{30%}($r=0.96, P=0.000$);ROC 曲线显示 MTV_{30%}和 MTV_{迭代自适应法} 对病灶的测算结果接近($z=0.145, P=0.885$)。**结论:**MTV_{迭代自适应法} 和 MTV_{30%}对宫颈鳞癌病灶大小和靶区勾画的计算较为准确,可以作为宫颈鳞癌诊断和治疗的可靠依据。

【关键词】正电子发射断层成像/计算机断层成像;宫颈鳞癌;肿瘤代谢体积;病灶体积

【中图分类号】R737.33

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-01-19

Comparative study of ^{18}F -FDG positron emission tomography/computed tomography in evaluating tumor volume of primary cervical squamous cell carcinoma based on different tumor metabolic volume measurement methods

Zhang Wei, Chen Xiaoliang, Wang Jing, Yu Songke, Liu Ying, Liang Shuang

(Department of Nuclear Medicine, Chongqing University Cancer Hospital; Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment)

【Abstract】Objective: To compare the accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT in measuring the tumor metabolic volume (MTV) of primary tumor volume of cervical squamous cell carcinoma based on different thresholds of maximum standardized uptake value ($\text{SUV}_{\max}$) (iterative adaptive algorithm and 30%, 40%, 50%). **Methods:** All the included patients with I B~IV A stage cervical squamous cell carcinoma underwent ^{18}F -FDG PET/CT and MRI. Threshold MTV method was used to calculate the lesion volumes with different fixed thresholds (30%, 40% and 50% $\text{SUV}_{\max}$) and MTV iterative method was used to calculate the lesion volume directly through AW VolumeShare5 system, and MRI was used to measure the tumor volume in transverse and sagittal position on T2WI by Reformat software. Taking MRI measurement results (MRIv) as the “gold standard”, the differences between the results of different MTV measurement methods and MRI were compared, and the linear fitting and correlation analysis were conducted between MTVs and MRIv, and finally the ROC curve was drawn to compare the accuracy. **Results:** A total of 117 patients met the inclusion criteria.

作者介绍:张 伟, Email: backstreet23@126.com,

研究方向: ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数与妇科肿瘤诊治相关性研究。

通信作者:陈晓良, Email: chenxiaoliang26@163.com。

基金项目:重庆市卫生适宜技术推广资助项目(编号:2019jstg010)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1649.028.html>

(2021-05-15)

The MTV_{30%} method and the MTV_{iterative} method were closest to MRIv results, with linear correlation closer to the diagonal; the MTV_{iterative} method had the strongest correlation with MRIv ($r=0.98, P=0.000$), followed by MTV_{30%} ($r=0.96, P=0.000$); the ROC curve showed that the MTV_{30%} method and the MTV_{iterative} method were close to the measurement of lesions ($z=0.145, P=$

0.885)。 **Conclusion:** $MTV_{iterative}$ method and $MTV_{30\%}$ methods are more accurate in the calculation of lesion size and target delineation of cervical squamous cell carcinoma, which can be used as a reliable basis for the diagnosis and treatment of cervical squamous cell carcinoma.

[Key words] positron emission tomography/computed tomography; cervical squamous cell carcinoma; tumor metabolic volume; lesion volume

宫颈癌是发病率最高的妇科恶性肿瘤,严重影响妇女的生命健康^[1]。中国是宫颈癌发病率最高的国家之一,其发病率是发达国家的 6 倍,造成严重的社会负担^[2]。由于尚无特异性早期症状,超过 60% 的患者初诊时即诊断为局部晚期宫颈癌 (locally advanced cervical cancer, LACC)^[3]。鳞状细胞癌 (鳞癌) 是最常见的宫颈癌类型,占 80%~90%^[4]。宫颈癌的发展以局部侵犯和区域淋巴结转移为主,且淋巴结转移有很强的规律性,跳跃转移少见,这决定了宫颈癌非常适合放射治疗。国际妇产科联合会 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 指南推荐 I B 期至 IV A 期的宫颈癌,都可行放射治疗^[5]。 ^{18}F -FDG 正电子发射体层成像/计算机体层成像 (positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) 在肿瘤诊断、治疗和预后评估方面发挥重要作用,尤其是引导个体化放疗指导精确靶区勾画,让放疗的效果有大幅度突破^[6]。 ^{18}F -PET/CT 指导靶区勾画已成为多种癌症标准治疗模式之一,该技术是利用 PET 图像与定位 CT 图像进行同步融合,在融合图像上勾画调强放疗靶区 (即生物靶区),使放疗靶区勾画达到分子水平^[7]。精确的靶区勾画有效识别了肿瘤与非肿瘤区域,明确了肿瘤精确体积及边界,提高了放射治疗“打靶”的准确性、精确性、有效性,更加有效地保护了肿瘤周围正常组织,降低了周围正常组织放疗相关并发症^[8]。 ^{18}F -FDG PET 参数标准摄取值 (standard uptake values, SUV) 和肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 已证明有助于个体化靶区的勾画^[9]。精细的勾画方法对获得准确且可重复的 MTV 至关重要,基于最大标准摄取值 (SUV_{max}) 阈值的半定量方法测定 MTV 是目前流行的做法。由于“相对百分阈值法”操作简单而应用最为广泛,即以 20%~70% SUV_{max} 为阈值进行

MTV 计算,但究竟哪种阈值更接近肿瘤的真实体积尚不明确。因此,本研究拟以 MRI 测定的宫颈鳞癌原发灶肿瘤体积 (magnetic resonance imaging volume, MRIv) 作为“金标准”,将不同 SUV_{max} 阈值 (迭代自适应法、30%、40%、50%) 的 MTV 勾画方法测算出的肿瘤体积与“金标准”进行比较,判断哪种方法与真实值更接近。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析重庆大学附属肿瘤医院 2017 年 1 月至 2019 年 3 月收治的宫颈癌患者。该研究已经通过医院伦理委员会的批准,具体研究纳入及排除标准如下:

纳入标准:病理组织学证实为宫颈鳞癌;FIGO 2009 分期为 I B~IV A 期^[5];年龄为 30~75 岁; ^{18}F -FDG PET/CT 和 MRI 的原始资料完整,且该 2 项检查间隔时间不超过 7 d;病历资料完整可查;均为原发病灶,影像检查前未接受过放化疗。

排除标准:复发宫颈癌患者;合并有其他可能影响原发灶影像的疾患,如盆腔脓肿;瘤体过小 ($<0.5\text{ cm}^3$)

1.2 ^{18}F -FDG PET/CT 及 MRI 检查

采用美国通用电器医疗仪器公司 (General Electric, GE) 生产的 Discovery Elite PET/CT 仪及飞利浦 INGENIA 1.5T MRI 扫描,两者间隔时间不超过 7 d。MRI 扫描数据导入 GE 公司 AW VolumeShare5 系统进行测量; ^{18}F -FDG (放化纯度 $>95\%$) 为显像剂。患者检查前禁食 4~6 h,空腹血糖浓度控制在 7 mmol/L 以内,静脉注射 ^{18}F -FDG 显像剂 3.70~5.55 MBq/kg,静卧 60 min 后嘱患者排尽尿液,行全身显像。患者依电流为 150 mA,电压 140 kV,层厚 3.75 mm,扫描时间为 0.5 s/周,先行对颅顶至股骨近段进行 CT 扫描;后以每个床位采集 2.5 min,采集 6~8 个床位,应用三维模式采集行 PET 扫描。PET 图像利用 CT 投射扫描数据进行衰减校正,并行图像融合,以获得横断位、矢状位及冠状位的 CT 图像、PET 图像以及 PET/CT 融合图像。

1.3 图像分析及病灶测量

采用双盲法对图像进行判读,即分析 PET/CT 的医生与分析 MRI 的医生互相不知道对方的图像结果。每次由 2 位放射中心的医师复习患者临床资料,意见不一致时,2 人商议达成一致。 SUV_{max} 测量使用 3D 测量法,根据感兴趣区(region of interest, ROI) 自动算出病灶 SUV_{max} 、 SUV_{peak} 及 SUV_{mean} (测算公式 $SUV = \frac{r/a}{w}$), 其中 SUV_{peak} 是以 SUV_{max} 为中心的 1 cm^3 体积内的 SUV 均值,以 SUV_{max} 值 > 3.0 为判断恶性病变的标准。MTV 以不同的固定阈值法(30%、40%和 50% SUV_{max}) 进行测算,迭代自适应法通过 GE 公司 AW VolumeShare5 系统 PET VCAR 自动测量,大体算法为:利用权重因数($0 < w < 1$,本次为 0.5)从 SUV_{mean} 和 SUV_{max} 找到一个能够区分肿瘤及非肿瘤区的最佳阈值^[10]。MRI 肿瘤体积通过 AW VolumeShare5 系统 Reformat 软件分别测量 T2WI 横断位及矢状位肿瘤体积,计算出平均值。

1.4 统计学处理

所有数据采用 Rstudio(v.1.2)和 MedCalc(v.18.0)进行统计分析和可视化。正态分布计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,否则以 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。正态分布数据若符合方差齐性采用单因素方差分析、两两比较采用 LSD 法,非正态分布数据采用非参数检验。以 MTV 和 MRIv 绘制散点图,并进行线性拟合。原发灶的 MTV 与 MRIv 的相关性分析采用 Spearman 相关性检验。将 MTV 与 MRIv 差异低于 20% 作为可接受的范围认定诊断准确,根据线性拟合结果将最接近对角线的 2 种 MTV 阈值法作为对比,绘制 ROC 曲线,并通过曲线下面积(area under curve, AUC)进一步比较对原发灶大小诊断的准确度。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

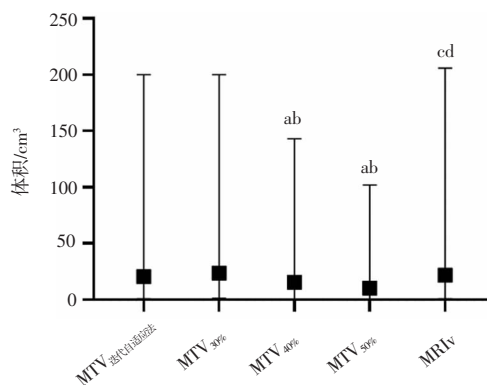
2 结果

2.1 一般情况

共纳入 117 名符合要求的宫颈鳞癌患者,年龄(55.0 ± 12.3)岁; I 期 17 例(14.5%), II 期 30 例(25.6%), III 期 54 例(46.2%), IV 期 14 例(13.7%)。

2.2 瘤体大小测算比较

MTV_{迭代自适应法} 肿瘤大小为 $20.43(10.15, 37.79)\text{ cm}^3$ 、MTV_{30%} 瘤体大小为 $23.73(11.80, 41.19)\text{ cm}^3$ 、MTV_{40%} 瘤体大小为 $15.56(7.22, 27.73)\text{ cm}^3$ 、MTV_{50%} 瘤体大小为 $10.26(4.96, 20.60)\text{ cm}^3$ 、MRIv $21.78(11.91, 42.05)\text{ cm}^3$ 。MTV_{迭代自适应法} ($z=0.703, P=0.999$) 和 MTV_{30%} ($z=0.604, P=0.999$) 的瘤体大小与 MRIv 的测算结果最为接近,且二者之间也未发现统计学差异($z=1.308, P=0.999$) (图 1)。



注:a,与 MTV_{迭代自适应法}相比有统计学差异;b:与 MTV_{30%}相比有统计学差异;c:与 MTV_{40%}相比有统计学差异;d:与 MTV_{50%}相比有统计学差异

图 1 不同测算方法瘤体大小的比较

2.3 不同测算方法与 MRIv 线性拟合

将不同的 MTV 测算方法结果与 MRIv 进行线性拟合,所有方法均符合线性相关,其中 MTV_{迭代自适应法} 和 MTV_{30%} 的测算结果最接近,且与 MRIv 更接近(贴近对角线,图 2)。其他方法测定结果的拟合线斜率均显著偏小,即比实际测算瘤体偏小。

测算方法	拟合方程	<i>r</i>	<i>P</i>
MTV _{迭代自适应法}	$y=1.237+1.043x$	0.98	0.000
MTV _{30%}	$y=-0.561+0.990x$	0.96	0.000
MTV _{40%}	$y=5.488+1.186x$	0.89	0.000
MTV _{50%}	$y=8.466+1.523x$	0.84	0.000

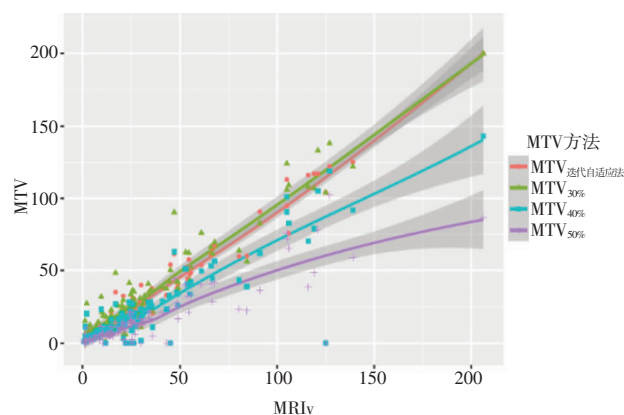


图 2 不同 MTV 测算方法结果与 MRIv 线性关系

2.4 相关性分析

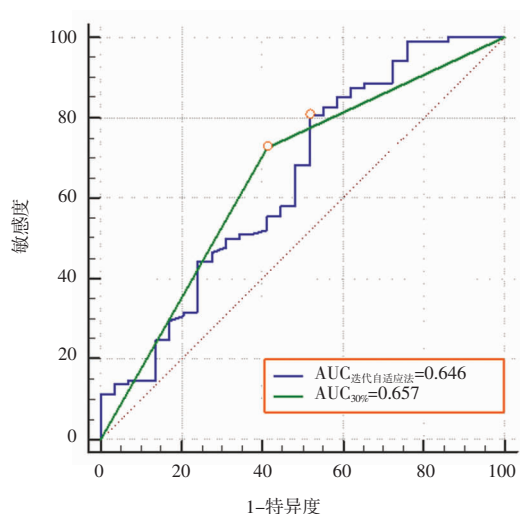
不同的 MTV 测算方法结果与 MRIv 的 Spearman 相关性分析显示, MTV_{迭代自适应法} 与 MRIv 的相关性最强($r=0.97, P=0.000$), 其次为 MTV_{30%} (表 1)。

表 1 不同 MTV 测算方法结果与 MRI 的 Spearman 相关性分析

测算方法	相关系数	95% CI	P
MTV _{迭代自适应法}	0.97	0.95~0.98	0.000
MTV _{30%}	0.88	0.83~0.92	0.000
MTV _{40%}	0.77	0.68~0.83	0.000
MTV _{50%}	0.74	0.64~0.81	0.000

2.5 ROC 曲线分析

根据前面的结果, MTV_{迭代自适应法}和 MTV_{30%}准确度最好 (AUC_{迭代自适应法}=0.646, AUC_{30%}=0.657), 因此将二者进行 ROC 曲线分析。结果显示二者瘤体大小的准确度计算非常接近 ($z=0.145$, $P=0.885$), 结果并无统计学差异(图 3)。

图 3 MTV_{迭代自适应法}和 MTV_{30%}准确度 ROC 曲线分析

3 讨论

PET/CT 是将 PET 与 CT 完美融为一体, 由 PET 提供病灶详尽的功能与代谢等分子信息, 而 CT 提供病灶的精确解剖定位, 一次显像可获得全身各方位的断层图像, 具有灵敏、准确、特异度高及定位精确等特点, 达到早期发现病灶和诊断疾病的目的, 尤其对肿瘤良、恶性判断具备独特优势^[11]。MRI 用于肿瘤检查可以清楚显示实体病变的解剖部位, MRI 所获得的图像非常清晰精细, 对软组织有极好的分辨率, 尤其对肿瘤组织边界、大小的判断更加准确^[12]。靶区勾画是放射治疗中的关键一步, PET/CT 融合图像在多种癌症放疗靶区勾画中具有显著的优势, 是当前主流的靶区勾画方法之一^[13]。然而 CT 对于软组

织的分辨率相对较低, 大体肿瘤靶体积(gross tumor volume, GTV)判别往往与实际存在一定差异。如 Maire M 等^[14]比较了 CT(肺窗和纵隔窗)及采用不同技术勾画的 PET 图像肿瘤大小与病理体积的差异, 发现 CT 图像上显示的肿瘤大小比病理体积大, 而在 PET 图像上, 采用梯度勾画法测量的肿瘤大小较固定阈值法(40%或 50% SUV_{max})与 GTV 更接近。导致靶区勾画不准确的原因有多种, 如肿瘤的细胞密度、血供、病理类型及与其相关的细胞代谢情况, 肿瘤内部是否存在坏死和肿瘤周围的炎症反应代谢等均会不同程度地影响肿瘤的放射性分布^[15]。

Cegła P 等^[16]研究表明, 以 MRI 作为测算“金标准”, 选择 35% SUV_{max} 阈值计算宫颈癌 MTV 作为 GTV 是最可靠的方法。本研究也基本类似, 若选择“相对百分阈值法”测算, 以 30% SUV_{max} 阈值的结果最为准确, 若增加百分阈值, 测算的 MTV 结果要比实际肿瘤体积低。MTV_{迭代自适应法}是一种改良的测算方法, 其测算的体积大小与 MTV_{30%}十分接近, 没有统计学差异, 并且 ROC 曲线显示二者的准确度并无差异。这说明二者更适合宫颈鳞癌 GTV 勾画。但在相关性分析中, MTV_{迭代自适应法}与 MRI 结果的相关性更高($r=0.97$), 说明 MTV_{迭代自适应法}更优。肿瘤体积大小也会对测量的准确度产生影响, PET/CT 的空间分辨率为 4~7 mm, 对 1 cm 以下的结节由于部分容积效应不能很好显示, 此外肿瘤细胞密度较小, 散在分布, 也可能出现假阴性。为此, 研究中排除了 0.5 cm³ 以下的病灶。肿瘤体积偏大也可能造成结果偏差, 如有研究显示, 若以 40%作为边界阈值可低估所有体积 >5.0 cm³ 的病灶体积^[15]。王胜军等^[17]研究证实 I B1~I B2 期患者采用 41%~45%勾画的肿瘤体积最接近病理, 与本研究有一定差异。究其原因, 本研究在分期、病理类型、仪器设备、纳入病例数方面与他们的研究均不同, 这些都可能影响研究的结果。本研究还发现对于所有的测算方法结果和 MRI 测量的体积都呈线性关系, 这说明“相对百分阈值法”整体上比较稳定, 不会因肿瘤体积大小过度影响准确度判断, 只需要调整参数即可达到预期效果。本研究也存在一些局限性, 如样本量不大, 仅 117 个病例, 可能造成结果偏倚; 为回顾性研究, 研究设计难以把控, 需要前瞻性研究加以验证; 为了避免病理类

型的干扰,仅纳入宫颈鳞癌,其他类型的宫颈癌是否通用尚无定论。

医学成像设备及图像融合技术的发展是未来的方向,将 PET/CT/MRI 等图形进行融合,可让病灶诊断和靶区勾画更加准确。多种影像学应用形成了影像组学技术,更精确反映肿瘤的时空异质性。影像组学早期用于评价放疗效果,而目前结合临床信息已能用于肿瘤分型、鉴别诊断、临床决策和疗效监测等方面,推动了肿瘤的精准放疗^[18]。但仍然要避免影像学滥用,如何通过一种检查手段更精确地诊断和治疗肿瘤也是我们努力的方向,这能减轻患者负担,提高临床效率。总之,本研究结果表明 MTV_{迭代自适应法}和 MTV_{30%}对宫颈鳞癌病灶大小和靶区勾画的计算较为准确,可以作为宫颈鳞癌诊断和治疗的可靠依据,但本研究的仪器为 GE 公司及配套软件测算,其他厂家如飞利浦、西门子的参数和技术可能会存在差异,需要进一步研究对比证实。

参 考 文 献

- [1] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1): 64–84.
- [2] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 613–622.
- [3] Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer[J]. Virchows Archiv, 2018, 472(6): 919–936.
- [4] Tewari KS, Monk BJ. Evidence-based treatment paradigms for management of invasive cervical carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(27): 2472–2489.
- [5] Wright JD, Matsuo K, Huang YM, et al. Prognostic performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics cervical cancer staging guidelines[J]. Obstet Gynecol, 2019, 134(1): 49–57.
- [6] Verma V, Choi JI, Sawant A, et al. Use of PET and other functional imaging to guide target delineation in radiation oncology[J]. Semin Radiat Oncol, 2018, 28(3): 171–177.
- [7] Verma V, Choi JI, Sawant A, et al. Use of PET and other functional imaging to guide target delineation in radiation oncology[J]. Semin Radiat Oncol, 2018, 28(3): 171–177.
- [8] Fonti R, Conson M, Del Vecchio S. PET/CT in radiation oncology [C]. Semin Oncol, 2019, 46(3): 202–209.
- [9] Xu W, Yu S, Ma Y, et al. Effect of different segmentation algorithms on metabolic tumor volume measured on ¹⁸F-FDG PET/CT of cervical primary squamous cell carcinoma[J]. Nucl Med Commun, 2017, 38(3): 259–265.
- [10] Moule RN, Kayani I, Prior T, et al. Adaptive 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography-based target volume delineation in radiotherapy planning of head and neck cancer[J]. Clin Oncol, 2011, 23(5): 364–371.
- [11] Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, et al. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(1): 238–250.
- [12] Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-Meyer JE, et al. PET/MRI: where might it replace PET/CT? [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 46(5): 1247–1262.
- [13] Salembier C, Villeirs G, De Bari B, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer[J]. Radiother Oncol, 2018, 127(1): 49–61.
- [14] Wanet M, Lee JA, Weynand B, et al. Gradient-based delineation of the primary GTV on FDG-PET in non-small cell lung cancer: a comparison with threshold-based approaches, CT and surgical specimens[J]. Radiother Oncol, 2011, 98(1): 117–125.
- [15] 林琳, 郑容, 吴宁, 等. 比较三种勾画 ¹⁸F-FDG PET/CT 图像中肺癌放疗靶区的方法[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(8): 1520–1524.
- [16] Cegła P, Burchardt E, Wierchosławska E, et al. The effect of different segmentation methods on primary tumour metabolic volume assessed in ¹⁸F-FDG-PET/CT in patients with cervical cancer, for radiotherapy planning[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2019, 23(3): 183–186.
- [17] 王胜军, 陆宏军, 杨卫东, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢体积与病理体积对比确定宫颈癌最大标准摄取值的最佳百分阈值[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(8): 653–656.
- [18] 闫梦梦, 王卫东, 郎锦义. 影像组学技术及其在肿瘤精准放疗中的应用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(5): 364–368.

(责任编辑:唐秋姗)