

## 肿瘤代谢体积对大肠癌患者预后的影响

本巴吉<sup>1</sup>, 祁玉娟<sup>1</sup>, 袁青玲<sup>1</sup>, 宋晓燕<sup>1</sup>, 姬 瑞<sup>2△</sup>

(1. 青海省人民医院肿瘤内科, 西宁 810007; 2. 兰州大学第一附属医院消化科, 兰州 730000)

**[摘要]** **目的** 探讨肿瘤代谢体积(MTV)对大肠癌患者血管生成与血行转移的预测价值。**方法** 选取 2011 年 1 月至 2015 年 12 月青海省人民医院收治的 108 例大肠癌患者为研究对象, 根据患者是否发生血行转移分为转移组( $n=42$ )与非转移组( $n=66$ )。所有患者术前进行 18 氟-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描(<sup>18</sup>F-FDG PET/CT)扫描, 采用 PET VERA 软件以最大标准摄取值(SUV<sub>max</sub>)的 40% 为临界值自动计算出 MTV, 并对所有组织标本进行 CD34<sup>+</sup> 免疫组织化学标记血管来测量微血管密度(MVD)。比较两组的临床病理资料、SUV<sub>max</sub>、MTV 及 MVD。采用受试者工作特征曲线的曲线下面积(AUC)评价 MTV 对血行转移的预测价值。**结果** 转移组的 SUV<sub>max</sub>、MTV 与 MVD 均明显高于非转移组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。不同 T 分期的 MTV 与 MVD 比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson 相关分析结果表明 MTV 与 MVD 呈明显正相关( $r=0.636, P<0.001$ ), 而 MTV 与 SUV<sub>max</sub> 无明显相关性( $r=0.161, P=0.096$ ), MVD 与 SUV<sub>max</sub> 无明显相关性( $r=0.179, P=0.064$ )。MTV 预测血行转移的 AUC 为 0.736, 最佳阈值为 15.016 cm<sup>3</sup>, 此时灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及 Youden 指数分别为 83.3%、63.6%、59.3%、85.7%、47.0%。**结论** 与 SUV<sub>max</sub> 相比, 大肠癌的 MTV 与血管形成、血行转移有关, 从而较好地预测其预后, 值得临床推广应用。

**[关键词]** 代谢体积; 血行转移; 结直肠肿瘤; 正电子发射计算机断层扫描

**[中图分类号]** R735.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)30-4246-03

### Effect of metabolic tumor volume on the prognosis of patients with colorectal cancer

Ben Baji<sup>1</sup>, Qi Yujuan<sup>1</sup>, Yuan Qingling<sup>1</sup>, Song Xiaoyan<sup>1</sup>, Ji Rui<sup>2△</sup>

(1. Department of Medical Oncology, Qinghai Province People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China;

2. Department of Digestive, the First Affiliated Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the predictive value of metabolic tumor volume (MTV) in angiogenesis and hematogenous metastasis of patients with colorectal cancer. **Methods** Totally 108 patients with colorectal cancer from January 2011 to December 2015 were enrolled into the study and divided into metastasis group ( $n=42$ ) and non-metastasis group ( $n=66$ ) according to whether combining with hematogenous metastasis. All patients received <sup>18</sup>F-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography (<sup>18</sup>F-FDG PET/CT) before operation, then used the PET VERA software to automatically calculate MTV according to the 40% of standard uptake value max(SUV<sub>max</sub>) as the threshold. The blood vessels were identified with CD34<sup>+</sup> immunohistochemical staining, then measured the microvessel density (MVD). The clinical pathologic data, SUV<sub>max</sub>, MTV and MVD were compared between metastasis group and non-metastasis group. The area under the receiver-operating characteristic curve (AUC) was performed to evaluate the predictive value of MTV on hematogenous metastasis. **Results** SUV<sub>max</sub>, MTV and MVD in metastasis group were significantly higher than that in non-metastasis group ( $P<0.05$ ). There were significant differences in MTV and MVD among patients with different T stage ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis results showed that MTV was positively correlated with MVD ( $r=0.636, P<0.001$ ), and there was no significant relationship between MTV and SUV<sub>max</sub> ( $r=0.161, P=0.096>0.05$ ), MVD and SUV<sub>max</sub> ( $r=0.179, P=0.064>0.05$ ). AUC of MTV was 0.736, and the best threshold value was 15.016 cm<sup>3</sup>, whose sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and Youden index were 83.3%, 63.6%, 59.3%, 85.7% and 47.0% respectively. **Conclusion** Compared with SUV<sub>max</sub>, MTV of colorectal cancer is associated with angiogenesis and hematogenous metastasis, so as to predict the prognosis of colorectal cancer, which is worthy of clinical application.

**[Key words]** metabolic tumor volume; hematogenous metastasis; colorectal neoplasm; positron emission tomography

大肠癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 随着疾病的进展, 部分大肠癌患者出现血行转移至肝脏、肺、骨等部位, 导致患者预后不良。因此, 探讨大肠癌血行转移的预测指标对改善患者预后具有重要意义。大肠癌的生长必然需要血管的生成, 当恶性肿瘤生长到一定程度时, 原来的血管已经不能满足其能量需求, 此时就会生长越来越多的新生血管, 这为大肠癌的血行转移提供了更多的渠道, 故理论上肿瘤的体积可能预测其血

行转移的风险。以往临床上主要通过 CT 来测量肿瘤体积, 但其结果的可靠性不强, 近年来, 随着 18 氟-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描(<sup>18</sup>F-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT)在临床上应用越来越广泛, 除了有助于临床诊断恶性肿瘤<sup>[1-2]</sup>, 其还能通过软件设定阈值来自动勾画并测量出肿瘤组织中具有代谢活性的体积, 即代谢体积(metabolic tumor vol-

表 1 两组患者的临床病理资料、SUV<sub>max</sub>、MTV 与 MVD 比较

组别	n	男 [n(%)]	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	T 分期[n(%)]			分化程度[n(%)]			SUV <sub>max</sub> ( $\bar{x} \pm s$ )	MTV ( $\bar{x} \pm s$ , cm <sup>3</sup> )	MVD ( $\bar{x} \pm s$ , 个/视野)
				T1/T2	T3	T4	低分化	中低分化	中分化			
转移组	42	21(50.0)	62.9±6.9	0(0)	7(16.7)	35(83.3)	18(42.9)	4(9.5)	20(47.6)	14.87±4.98	30.12±16.33	14.05±3.96
非转移组	66	38(57.6)	60.6±7.5	28(42.4)	21(31.8)	17(25.8)	6(9.1)	10(15.2)	50(75.8)	11.02±3.88	17.06±10.23	10.55±3.73
合计		59(54.6)	61.5±8.9	28(25.9)	28(25.9)	52(48.1)	24(22.2)	14(13.0)	70(64.8)	12.52±5.36	22.14±16.69	11.91±4.13
$\chi^2/t^*$		0.594	1.602		37.762			16.931		4.496	5.115	4.641
P*		0.441	0.112		<0.001			<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

\*:转移组与非转移组比较。

ume, MTV), 较形态学体积更能真实地反映出具有活性部分的肿瘤体积, 是影响肿瘤预后和治疗反应的重要因素之一<sup>[3-6]</sup>。本研究旨在探讨大肠癌的 MTV 与其血管生成、血行转移间的关系, 为临床应用提供参考依据, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2015 年 12 月青海省人民医院收治的 108 例大肠癌患者为研究对象, 其中, 男 59 例, 女 49 例; 年龄 46~76 岁, 平均(61.5±8.9)岁; 癌部位: 直肠癌 42 例, 左半结肠癌 36 例, 右半结肠癌 30 例。所有患者根据病史、影像学检查及术后病理结果确诊为结直肠癌, 在治疗前均进行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 扫描检查和免疫组织化学技术染色, 临床资料完整可靠。根据患者是否发生血行转移分为转移组与非转移组。本研究已通过医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 扫描 所有患者均应用美国通用电气公司提供的 Discovery ST PET-CT 扫描仪、Minitracer 回旋加速器, 并用 Tracer Lab FX-FDG 合成模块来合成<sup>18</sup>F-FDG, 放化纯度不低于 97%。在禁食大于或等于 6 h、血糖低于 6.8 mmol/L 后, 注射 0.1 mCi/kg 的<sup>18</sup>F-FDG, 静卧 1 h 后行 CT 扫描, 螺距 1.25:1.00, 层厚 3.75 mm, 然后进行 PET 发射扫描, 每个床位 3 min, 采用 CT 数据做衰减校正、迭代重建得到 PET 断层图像, 最后将所有图像传入 Xeleris 工作站, 得到多个平面的图像和融合图像。在 AW VolumeShare 5 工作站采用 PET VCAR 软件来分析得到的 PET-CT 图像, 以最大标准摄取值(SUV<sub>max</sub>)的 40%作为临界值来确定肿瘤的境界, 然后再自动勾画感兴趣区域, 在冠状位、矢状位及轴位上手动调整, 确定最佳边界后 VCAR 软件会自动生成感兴趣区域的 SUV<sub>max</sub>与 MTV。

1.2.2 免疫组织化学技术染色 对石蜡切片采用 SP 法进行免疫组织化学技术染色, 选用 Abcam 公司提供的鼠抗人 CD34 单克隆抗体作为一抗, 采用抗体稀释液作为替代品进行阴性对照。在低倍镜(×100)下选择肿瘤中血管最为丰富的区域, 对其进行高倍镜(×400)观察, 记录 CD34<sup>+</sup>的血管数目, 每个切片观察 3 个视野, 取平均值作为微血管密度(microvessel density, MVD)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析, 计数资料以例数或百分率表示, 两组比较采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组比较采用 t 检验, 多组比较先采用方差分析, 然后进行两两比较。采用 Pearson 分析进行相关分析。绘制 MTV 预测血行转移的受试者工作特征(ROC)曲线, 根据曲线下面积(AUC)评价各指标的诊断价值, 0.5~<0.7 提示价

值较低, 0.7~0.9 提示价值中等, >0.9 提示价值较高, 并据此得到其最佳阈值, 计算其灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及 Youden 指数。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床病理资料、SUV<sub>max</sub>、MTV 及 MVD 比较 所有患者中有 42 例发生血行转移, 归为转移组, 其余 66 例患者归为非转移组, 结果表明, 两组的分化程度和 T 分期比较, 差异有统计学意义(P<0.05)。转移组的 SUV<sub>max</sub>、MTV 及 MVD 均明显高于非转移组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表 1。

2.2 不同分化程度、T 分期的 SUV<sub>max</sub>、MTV 及 MVD 比较 结果表明, 不同 T 分期的 MTV 及 MVD 比较, 差异有统计学意义(F 值分别为 6.008、4.838, P 值分别为 0.003、0.010); 不同 T 分期的 SUV<sub>max</sub> 比较, 差异无统计学意义(F=2.838, P=0.063)。不同分化程度的 SUV<sub>max</sub>、MTV 及 MVD 比较, 差异均无统计学意义(F 值分别为 2.534、2.789、2.379, P 值分别为 0.084、0.066、0.098), 见表 2。

表 2 不同分化程度、T 分期的 SUV<sub>max</sub>、MTV 及 MVD 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SUV <sub>max</sub>	MTV(cm <sup>3</sup> )	MVD(个/视野)
T 分期				
T1/T2	28	11.35±4.71	10.16±6.32	9.11±3.54
T3	28	12.02±4.58	20.27±12.50	11.48±3.39
T4	52	13.42±4.96	29.60±14.13	13.65±3.68
分化程度				
低分化	24	14.04±4.05	26.51±15.13	12.88±3.87
中低分化	14	12.71±3.37	22.95±11.66	12.00±3.06
中分化	70	11.96±4.82	20.48±12.63	11.56±3.35

2.3 相关性分析 结果表明, MTV 与 MVD 呈明显正相关(r=0.636, P<0.001), 而 MTV 与 SUV<sub>max</sub> 无明显相关性(r=0.161, P=0.096), MVD 与 SUV<sub>max</sub> 无明显相关性(r=0.179, P=0.064)。

2.4 MTV 对血行转移的预测价值 MTV 预测血行转移的 AUC 为 0.736, 最佳阈值为 15.016 cm<sup>3</sup>, 此时灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及 Youden 指数分别为 83.3%、63.6%、59.3%、85.7%、47.0%, 此时预测效果最好。

3 讨论

血行转移是大肠癌的主要转移途径之一<sup>[7]</sup>, 肿瘤的生长就必然需要更多的氧气, 故会出现不同程度的缺氧, 而缺氧会促进血管、红细胞(RBC)的生成、加快糖酵解的过程等适应性改

变,从而影响肿瘤组织的葡萄糖代谢,出现<sup>18</sup>F-FDG PET/CT的异常代谢图像,故恶性肿瘤的体积与血管生成、血性转移有一定联系<sup>[8]</sup>。以往临床上主要通过CT来计算肿瘤的大小,但由于肿瘤的形态常常不规则,且CT难以判断已经坏死的组织,故其得出的肿瘤体积与真正有活性的实际体积有较大出入,而PET/CT VCAR软件勾画获得的MTV更能反映出有活性的那部分肿瘤的大小<sup>[9-10]</sup>,并且手动勾画容易受临床医师的主观影响,而通过设置阈值来让软件自动勾画出的MTV其重复性更好,对预后的指导意义更大。陈博等<sup>[11]</sup>研究表明非小细胞肺癌的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像原发灶MTV是转移的独立影响因子,MTV越高提示其发生转移的可能性越大。刘晓强等<sup>[12]</sup>研究表明,对于晚期女性乳腺浸润性导管癌患者而言,术前<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像测定的MTV可较好地预测患者的无进展生存期,故其在肿瘤进展风险评估中有较高的临床价值。

以往有研究以SUV<sub>max</sub>的40%~70%作为临界值来勾画肿瘤的边界<sup>[13]</sup>,结合青海省人民医院的经验,本研究以40%作为阈值来进行自动勾画癌灶的轮廓,较好地符合了CT得出的解剖轮廓,结果表明所有大肠癌患者的平均MTV为(22.14±16.69)cm<sup>3</sup>,出现血行转移的大肠癌患者其MTV明显高于非转移组,ROC曲线表明MTV的AUC达到0.736,具有较高的预测血行转移的价值。为了更好地评估大肠癌的MTV与其血管形成的关系,本研究采用CD34<sup>+</sup>的免疫组织化学染色来计算MVD,其是衡量血管的定量指标,结果表明MTV与MVD呈明显正相关( $r=0.636, P<0.001$ ),MTV越大,MVD也越大,故MTV能较好地反映血管生成的密度,并且转移组的MVD也明显高于非转移组,这主要是由于MTV较大的肿瘤浸润能力较强、浸润较深,也就需要更多的滋养血管,微血管也更丰富,血性转移概率更高。值得注意的是,本研究中虽然转移组的SUV<sub>max</sub>也明显高于非转移组,SUV<sub>max</sub>却与MTV、MVD均无明显相关关系,但以往国外的研究结果表明颈动脉粥样硬化斑块<sup>[14]</sup>、肺神经内分泌瘤<sup>[15]</sup>等疾病中SUV<sub>max</sub>与MVD有关,提示对于大肠癌而言,SUV<sub>max</sub>这个代表肿瘤最高代谢程度的指标不能较好地反映其血管生成和血行转移的风险。

此外,本研究还比较了不同分化程度、T分期和SUV<sub>max</sub>、MTV与MVD的关系,结果表明不同T分期的MTV与MVD比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且转移组与非转移组的T分期比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示T分期与MTV、血管形成、血行转移均明显相关,故其是大肠癌患者的一个重要的预后相关因素。而不同分化程度肿瘤的SUV<sub>max</sub>、MTV与MVD比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),与以往国内研究结果类似,故目前大肠癌组织的分化程度难以预测其MTV和发生血行转移的风险。

## 参考文献

[1] 池晓华,王全师,李贵平,等.<sup>18</sup>F-FDG PET/CT、CA19-9对胰腺癌的诊断价值[J].重庆医学,2011,40(8):749-751.

- [2] 沈小东,潘建虎.<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像探测卵巢癌术后复发及转移的临床有效性及可行性评价[J].重庆医学,2015,44(18):2567-2569.
- [3] Jo HJ, Kim SJ, Kim IJ, et al. Predictive value of volumetric parameters measured by F-18 FDG PET/CT for lymph node status in patients with surgically resected rectal cancer[J]. Ann Nucl Med, 2014, 28(3):196-202.
- [4] 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.
- [5] 吕律,吴宇.<sup>18</sup>F-FDG PET/CT全身肿瘤代谢负荷参数在非小细胞肺癌患者预后评估中的应用[J].癌症进展,2016,14(1):26-28,31.
- [6] 杨曼茹,王冬青,马彦丽,等.<sup>18</sup>F-FDG PET代谢参数对食管鳞癌化疗效果的预测[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(1):20-25.
- [7] 唐勤彩,罗和生,全晓静,等.结肠癌血行转移患者的凝血功能变化[J].胃肠病学和肝病杂志,2015,34(1):22-24.
- [8] Park SI, Suh DS, Kim SJ, et al. Correlation between Biological Marker Expression and F-18-Fluorodeoxyglucose Uptake in Cervical Cancer Measured by Position Emission Tomography[J]. Onkologie, 2013, 36(4):169-174.
- [9] Muralidharan V, Kwok M, Lee ST, et al. Prognostic ability of F-18-FDG PET/CT in the assessment of colorectal liver metastases[J]. J Nucl Med, 2012, 53(9):1345-1351.
- [10] Obara P, Pu Y. Prognostic value of metabolic tumor burden in lung cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(6):615-622.
- [11] 陈博,解敬慧,冯洪波,等.非小细胞肺癌~(18)F-FDG PET/CT显像原发灶代谢体积与转移的关系[J].中国医学影像技术,2014,30(10):1531-1535.
- [12] 刘晓强,周海中,杜鹃.乳腺癌患者术前<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像肿瘤代谢体积测定的预后价值[J].实用临床医药杂志,2014,18(21):55-59.
- [13] Moon SH, Hyun SH, Choi JY. Prognostic significance of volume-based PET parameters in cancer patients[J]. Korean J Radiol, 2013, 14(1):1-12.
- [14] Pedersen SF, Graebe M, Hag AM, et al. Microvessel density but not neoangiogenesis is associated with F-18-FDG uptake in human atherosclerotic carotid plaques[J]. Mol Imaging Biol, 2012, 14(3):384-392.
- [15] Kaira K, Murakami H, Endo M, et al. Biological correlation of F-18-FDG uptake on PET in pulmonary neuroendocrine tumors[J]. Anticancer Res, 2013, 33(10):4219-4228.