

## Evaluation on efficacy of chemotherapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer with $^{18}\text{F}$ -FDG imaging

LIU Li<sup>1,2</sup>, WANG Huo-qiang<sup>1\*</sup>, LI Mei<sup>1</sup>, LIU Jin-jun<sup>1</sup>, ZHAO Long<sup>1</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital,

Tongji University, Shanghai 200433, China; 2. Medical College of Suzhou University, Suzhou 215021, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the value of  $^{18}\text{F}$ -FDG imaging in assessing the early efficacy of chemotherapy and prognosis of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Thirty-two patients with advanced NSCLC received  $^{18}\text{F}$ -FDG scan 1 week before and 3 weeks after chemotherapy. All patients were followed up for 1 year. The patients were divided into effective group and non-effective group according to the efficacy. The correlation of tumor to non-tumor (T/N) value and T/N declining percentage with curative effect was analyzed. The difference of T/N value and T/N declining percentage in the effect between pathological types was compared. According to ROC curve, the optional cutoff in the early prediction of therapeutic response was found. *Log-rank* tests were performed to assess the differences of survival rate. **Results** T/N value of effective group and non-effective group before therapy was  $7.41 \pm 3.91$  and  $6.97 \pm 2.49$ , respectively ( $P > 0.05$ ). T/N value of effective group 3 weeks after chemotherapy ( $5.43 \pm 2.86$ ) was lower than non-effective group ( $8.51 \pm 4.61$ ,  $t = 2.18$ ,  $P < 0.05$ ). T/N value percentage change of effective group ( $[-21.84 \pm 25.66]\%$ ) was lower than non-effective group ( $[23.78 \pm 44.35]\%$ ,  $t = 3.42$ ,  $P < 0.05$ ). Before chemotherapy, T/N value of the squamous cell carcinoma and the adenocarcinoma was  $8.35 \pm 2.56$  and  $6.35 \pm 3.30$ , while 3 weeks after chemotherapy was  $8.90 \pm 5.56$  and  $5.97 \pm 2.42$ , respectively. T/N value percentage change of the two groups was  $(8.52 \pm 58.00)\%$  and  $(0.61 \pm 30.20)\%$ , respectively (all  $P \geq 0.05$ ). The overall 1 year survival rate was 78.13%, of the effective group was 100%, of non-effective group was 61.11% ( $\chi^2 = 6.62$ ,  $P < 0.05$ ). Using ROC curve, the optional cutoff in early prediction of therapeutic response was declining percentage 10%, the sensitivity and specificity was 88.9% and 78.6%, respectively, the area under curve (AUC) was 0.89. The 1 year survival rate of patients with T/N value percentage change over or lower than 10% was 100% and 63.27%, respectively ( $\chi^2 = 5.76$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** T/N value percentage change is an important parameter which can early predict therapeutic response and prognosis for advanced NSCLC.

**[Key words]** Carcinoma, non-small-cell lung; Fluorodeoxyglucose F18; Radionuclide imaging; Therapy; Prognosis

## $^{18}\text{F}$ -FDG 显像评价晚期非小细胞肺癌化疗疗效及预后

刘 丽<sup>1,2</sup>, 王火强<sup>1\*</sup>, 李 梅<sup>1</sup>, 刘进军<sup>1</sup>, 赵 龙<sup>1</sup>

(1. 同济大学附属上海市肺科医院核医学科, 上海 200433; 2. 苏州大学医学部, 江苏 苏州 215021)

**[摘要]** **目的** 探讨 $^{18}\text{F}$ -FDG 显像对评价晚期非小细胞肺癌(NSCLC)早期疗效及判断预后的价值。**方法** 32 例晚期 NSCLC 患者分别在化疗前 1 周内及化疗后 3 周接受 $^{18}\text{F}$ -FDG 显像。对全部患者均随访 1 年, 根据病灶影像学变化判断化疗疗效, 并分为有效组和无效组, 对比分析两组患者治疗前、后肿瘤与对侧正常组织放射性计数比值(T/N 值)及其变化百分率(T/N 变化百分率)与疗效和预后的关系, 同时比较不同病理类型之间 T/N 值和 T/N 变化百分率的差异。通过 ROC 曲线找出判断疗效的最佳 T/N 变化百分率, 以此数值为界将患者分为两组, 绘制两组患者的 1 年累积生存曲线, *Log-rank*

**[作者简介]** 刘丽(1985—), 女, 山东枣庄人, 在读硕士。研究方向: 肿瘤核医学。E-mail: liuli.liber@163.com

**[通讯作者]** 王火强, 同济大学附属上海市肺科医院核医学科, 200433。E-mail: whq2216@163.com

**[收稿日期]** 2011-09-23 **[修回日期]** 2012-10-20

检验评估两组生存率的差异。**结果** 有效组和无效组化疗前 T/N 值分别为  $7.41 \pm 3.91$  和  $6.97 \pm 2.49$ , 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。有效组化疗 3 周后 T/N 值 ( $5.43 \pm 2.86$ ) 低于无效组的  $8.51 \pm 4.61$  ( $t = 2.18, P < 0.05$ ), 有效组 T/N 变化百分率 ( $-21.84 \pm 25.66$ )% 低于无效组的 ( $23.78 \pm 44.35$ )% ( $t = 3.42, P < 0.05$ )。鳞癌患者和腺癌患者在化疗前 T/N 值分别为  $8.35 \pm 2.56$  和  $6.35 \pm 3.30$ , 化疗 3 周后分别为  $8.90 \pm 5.56$  和  $5.97 \pm 2.42$ , T/N 变化百分率分别为 ( $8.52 \pm 58.00$ )% 和 ( $0.61 \pm 30.20$ )%, 差异均无统计学意义 ( $P$  均  $\geq 0.05$ )。患者总体 1 年生存率为 78.13%; 有效组患者 1 年生存率为 100%, 高于无效组的 61.11% ( $\chi^2 = 6.62, P < 0.05$ )。ROC 曲线分析得出评价疗效的最佳的 T/N 变化百分率为下降 10%, 其敏感度和特异度分别为 88.9% 和 78.6%, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.89, T/N 变化百分率下降超过 10% 组的 1 年生存率为 100%, 高于不足 10% 组的 63.27% ( $\chi^2 = 5.76, P < 0.05$ )。**结论** 化疗后的 T/N 变化百分率可作为评价晚期 NSCLC 疗效和判断预后的重要参考指标。

**【关键词】** 癌, 非小细胞肺;  $^{18}\text{F}$  氟脱氧葡萄糖; 放射性核素显像; 治疗; 预后

**【中图分类号】** R734.2; R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2012)05-0929-05

化疗是治疗非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 的主要手段之一, 其疗效与预后密切相关, 及时准确评价疗效对制定个体化治疗方案、改善患者预后有重要指导意义。目前主要是通过 CT 等影像学手段观察肿瘤大小变化评价疗效, 但肿瘤代谢改变早于形态变化, 且能提示肿瘤组织的增殖活性<sup>[1-2]</sup>。本研究回顾性分析 32 例晚期 NSCLC 患者化疗后随访 1 年的临床及影像学资料, 探讨  $^{18}\text{F}$ -FDG 显像对评价晚期 NSCLC 化疗的早期疗效和判断预后的价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2007 年 1 月—2010 年 5 月于我院肿瘤科住院的初治晚期 NSCLC 患者 32 例, 男 23 例, 女 9 例, 年龄 42~80 岁, 中位年龄 61 岁; 鳞癌 13 例, 腺癌 19 例, 均经支气管镜或经皮穿刺活检病理检查证实; 均为单纯首次化疗, 于化疗前 1 周内及化疗 3 周后接受  $^{18}\text{F}$ -FDG 检查。化疗中, 19 例采用 GP 方案 (泽菲+卡铂), 5 例采用赛珍+卡铂方案, 3 例采用 G 方案 (泽菲), 2 例采用 TC 方案 (紫杉醇+卡铂), 2 例采用 NP 方案 (盖诺+顺铂), 1 例采用 EC 方案 (VP-16+顺铂)。根据实体瘤疗效评价标准, 将化疗疗效分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progressive disease, PD), 根据影像学测量的病灶变化将患者分为治疗有效组 (CR+PR+SD) 和无效组 (PD)。对全部患者随访 1 年。

**1.2 设备与方法** 显像仪器为 GE Millennium VG with Hawkeye 双探头 SPECT/CT 仪。 $^{18}\text{F}$ -FDG 由原子高科有限公司提供, 放化纯度  $> 95\%$ 。检查前患者均空腹 12 h 以上, 血糖控制在 7 mmol/L 以下。静脉注射  $^{18}\text{F}$ -FDG 185~370 MBq 1 h 后开始显像, 先行 X 线定位扫描, 确定显像区域, CT 断层扫描层厚 1 cm, 每床位 40 层, 扫描 5 min; 随后行  $^{18}\text{F}$ -FDG 符合线路显

像 20 min, 经过 X 线衰减校正和有序子集最大期望值 (COSEM) 叠代重建, 将 CT 图像与符合线路断层图像进行同机图像融合, 层厚 5 mm。化疗前、后显像条件保持一致。

**1.3 图像分析及判断标准** 由 2 名核医学科医师对显像结果进行判读。利用 ROI 技术勾画病灶, 获得最大计数 T, 于健侧肺相应部位镜像勾画 ROI, 获得最大计数 N, 计算肿瘤与对侧正常组织放射性计数比值 (T/N 值) 及 T/N 变化百分率 [T/N 变化百分率 = (化疗后 T/N 值 - 化疗前 T/N 值) / 化疗前 T/N 值  $\times 100\%$ ]。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件, T/N 值以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用  $t$  检验比较两独立样本, 以 ROC 曲线寻找评价疗效的最佳临界值, 采用 Kaplan-Meier 方法进行生存曲线分析, Log-rank 法进行生存率显著性检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 有效组和无效组的 T/N 值的关系** 有效组 14 例, 无效组 18 例。全部患者化疗前 T/N 值为  $7.16 \pm 3.14$ , 化疗 3 周后为  $7.16 \pm 4.18$ 。化疗前有效组和无效组的 T/N 值分别为  $7.41 \pm 3.91$  和  $6.97 \pm 2.49$  ( $t = 0.39, P > 0.05$ ), 化疗 3 周后有效组 T/N 值 ( $5.43 \pm 2.86$ ) 低于无效组 ( $8.51 \pm 4.61, t = 2.18, P < 0.05$ ), 且化疗有效组的 T/N 值较化疗前下降 (图 1), 而无效组化疗后的 T/N 值较化疗前升高 (图 2)。有效组化疗后 T/N 变化百分率 [ $-21.84 \pm 25.66$ ] % 低于无效组 [ $23.78 \pm 44.35$ ] % ( $t = 3.42, P < 0.05$ )。

**2.2 病理类型与 T/N 值的关系** 化疗前鳞癌患者和腺癌患者的 T/N 值分别为  $8.35 \pm 2.56$  和  $6.35 \pm 3.30$  ( $t = 1.83, P > 0.05$ ); 化疗 3 周后鳞癌患者和腺癌患者的 T/N 值分别为  $8.90 \pm 5.56$  和  $5.97 \pm 2.42$  ( $t = 2.04, P = 0.05$ ), 两组的 T/N 变化百分率分别为

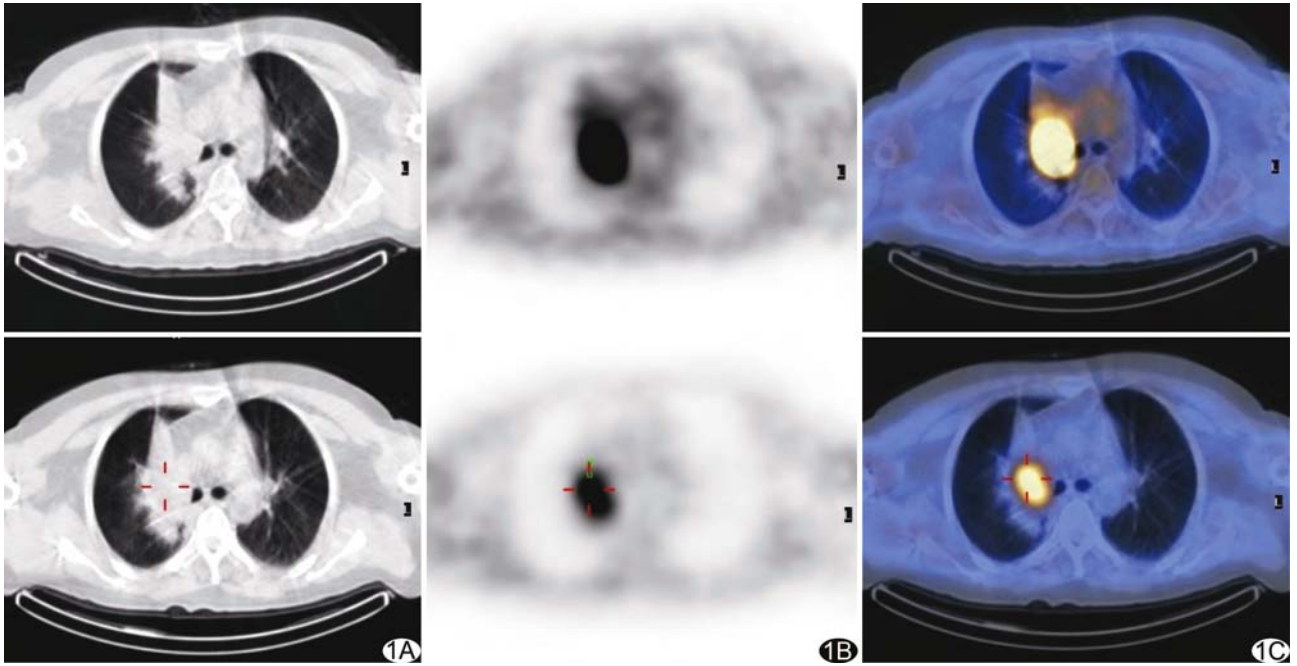


图 1 化疗有效组患者,男,42 岁,右肺上叶中央型腺癌 化疗后 3 周后 CT 示右肺门软组织肿块影,较化疗前无明显变化(A),<sup>18</sup>F-FDG 显像示浓聚灶较前缩小,浓聚程度较前减低(B、C),T/N 变化百分率下降 50%

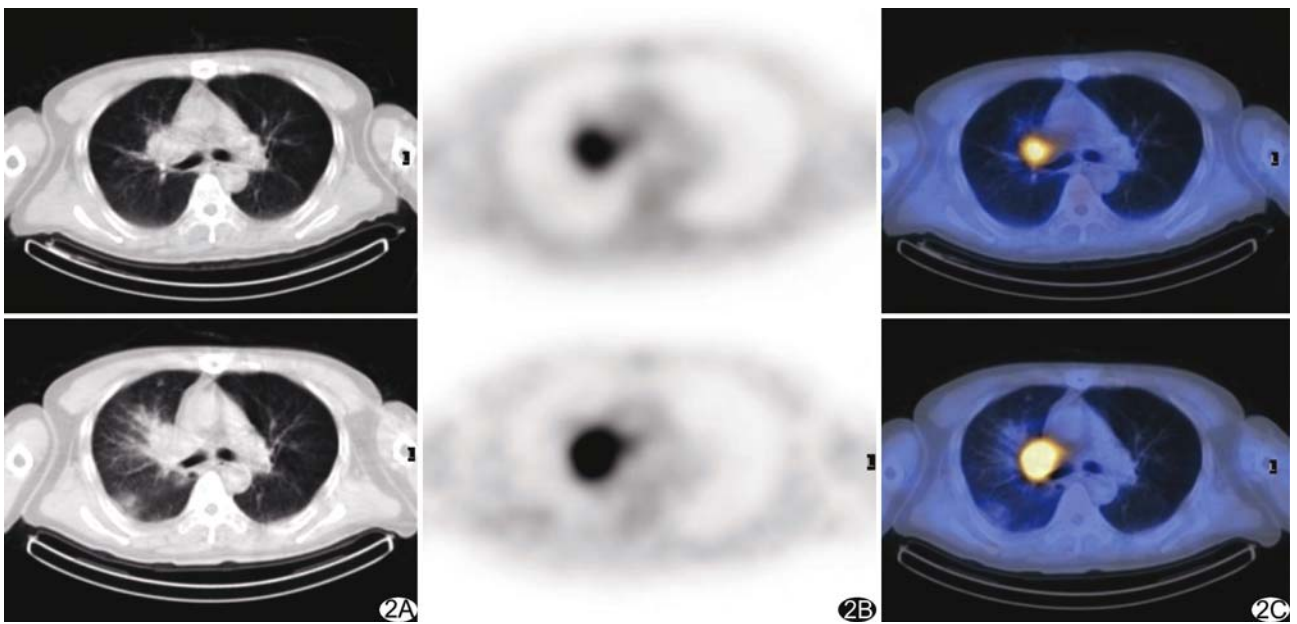


图 2 化疗无效组患者,男,56 岁,右肺上叶中央型腺癌 化疗后 3 周后 CT 示右肺门软组织密度影,较化疗前增大(A),<sup>18</sup>F-FDG 显像示浓聚灶较前明显增大(B、C),T/N 变化百分率上升 4%

( $8.52 \pm 58.00$ )% 和 ( $0.61 \pm 30.20$ )% ( $t = 0.50, P > 0.05$ )。有效组中,鳞癌和腺癌的 T/N 变化百分率分别为 ( $-23.71 \pm 12.70$ )% 和 ( $-20.44 \pm 22.94$ )% ( $t = 0.23, P > 0.05$ );无效组中鳞癌和腺癌的 T/N 变化百分率分别为 ( $36.14 \pm 63.21$ )% 和 ( $15.91 \pm 27.78$ )% ( $t = 0.94, P > 0.05$ )。不同组织学类型肿瘤的 T/N 比

值及其变化百分率差异均无统计学意义。

2.3 ROC 曲线分析和生存率比较 总体 1 年生存率为 78.13%,有效组患者的 1 年生存率为 100%,高于无效组的 61.11% ( $\chi^2 = 6.62, P < 0.05$ ),两组的生存曲线见图 3。根据 ROC 曲线分析得出早期评价疗效的 T/N 变化百分率的最佳临界值为 T/N 下降 10%,

其敏感度和特异度分别为 88.9% 和 78.6%，ROC 曲线下面积(the curve area, AUC)为 0.89, 见图 4。以此值为界分为下降超过 10% 和不足 10% 两组, 其患者 1 年生存率分别为 100% 和 63.27% ( $\chi^2 = 5.76, P < 0.05$ ), 两组的生存曲线见图 5。

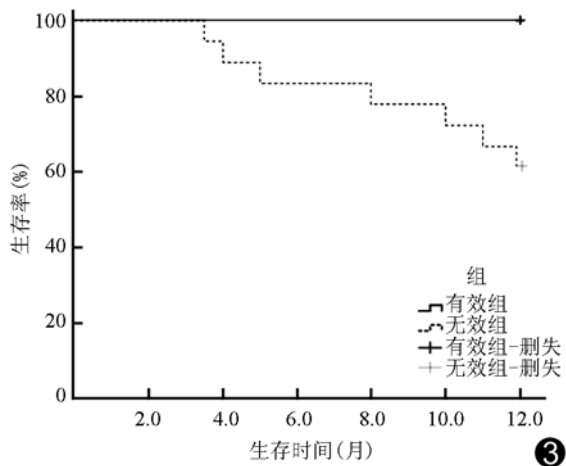


图 3 有效组和无效组患者的生存曲线比较

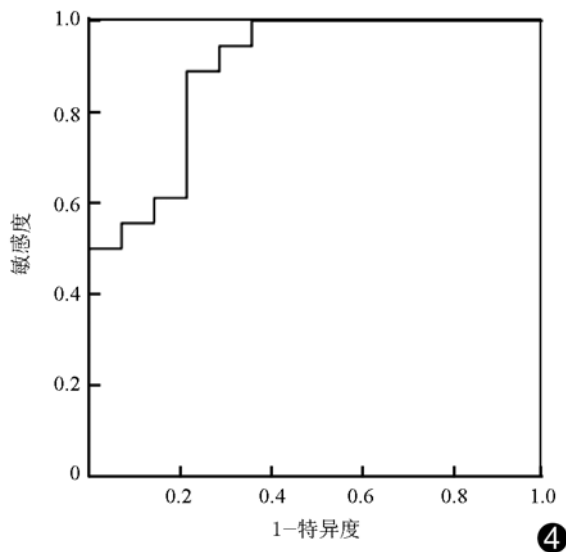


图 4 T/N 变化百分率评价疗效的 ROC 曲线

### 3 讨论

<sup>18</sup>F-FDG 显像不仅可从分子水平反映人体生化和代谢的变化, 还融合了 CT 准确定位, 通过定量测量葡萄糖摄取情况 T/N 值, 提供肿瘤组织代谢活性的信息, 为评价疗效和判断患者的预后提供更多信息。T/N 变化百分率表示肿瘤组织的代谢变化, 可较准确地反映 NSCLC 患者治疗后肿瘤组织病理学改变, 并与

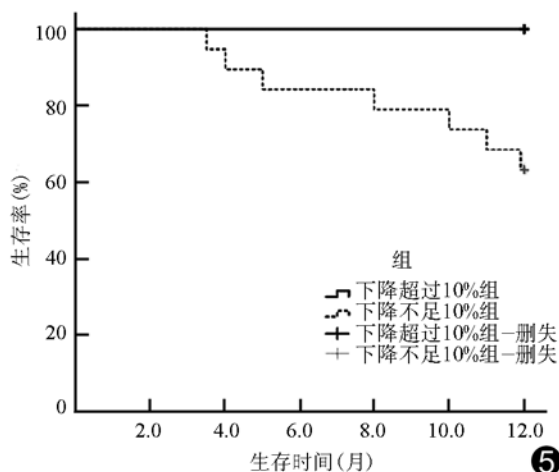


图 5 T/N 变化百分率下降超过 10% 组和不足 10% 组的生存曲线比较

患者的预后存在相关性<sup>[3-6]</sup>。

目前根据代谢改变来评价 NSCLC 疗效及判断预后已成为共识<sup>[4-6]</sup>, 但用代谢显像进行早期疗效评价的具体时间窗和半定量指标数值尚未确定。国内外一些研究显示化疗后代代谢显像能较好地评价疗效、预测生存期, 在评价早期疗效方面明显优于 CT<sup>[7]</sup>。Lee 等<sup>[8]</sup>对 31 例 III B 和 IV 的 NSCLC 患者于化疗一个疗程后用代谢变化评价疗效, 发现通过化疗其代谢变化能够预测疾病进展, 提示此法可以作为评价早期疗效的手段。

本研究中化疗有效组和无效组在化疗 3 周后的 T/N 值差异有统计学意义, 两组的 T/N 变化百分率和 1 年生存率差异均有统计学意义, 与 Zhang 等<sup>[9]</sup>的结果基本一致。T/N 值和变化百分率可作为评价早期疗效和判断预后的重要参考指标<sup>[10]</sup>。本组腺癌与鳞癌的 T/N 值及 T/N 变化百分率差异无统计学意义, 可能由于腺癌的细胞分化程度较低, 对<sup>18</sup>F-FDG 摄取程度较高, 导致两组织学类型肿瘤的摄取值差异无统计学意义。刘德军等<sup>[11]</sup>对 260 例 NSCLC 患者的<sup>18</sup>F-FDG 摄取程度进行组织学类型和分化程度分层分析, 发现细胞分化程度的影响较组织学类型更为显著。本研究中化疗 3 周后 T/N 变化百分率下降 10% 是评价晚期 NSCLC 疗效的最佳临界值, AUC 为 0.89, 敏感度和特异度分别为 88.9% 和 78.6%, 以此数值为界将患者分为两组, 其 1 年生存率差异有统计学意义, 提示可以通过化疗后 3 周后的 T/N 变化百分率评价疗效并预测生存期, 这与 Kim 等<sup>[12]</sup>的研究结果基本一致, 后者得出预测晚期 NSCLC 化疗疗效的最佳临界

值为 17.85%，总体生存率差异有统计学意义(AUC 为 0.86, 95%CI 为 0.62~0.97, 敏感度 75%, 特异度 100%)。本研究中 T/N 变化百分率较低的原因可能是患者于化疗 3 周后接受<sup>18</sup>F-FDG 显像, 化疗时间较短, 仍有较多具有增殖活性的肿瘤细胞, 故下降的百分率低于全程化疗后; 而不同研究在所用显像设备、读片、注射 FDG 的剂量及注射药物到显像时间等方面存在差别, T/N 变化百分率也会不同。本研究仅随访 1 年, T/N 值和 T/N 变化百分率对患者长期生存的预测作用尚需进一步观察。

<sup>18</sup>F-FDG 显像为早期无创评价晚期 NSCLC 化疗疗效提供了新的、有效的手段, 对于及时制定或修订治疗方案、减少无效化疗所致的不良反应和节约医疗开支方面具有重要意义。但<sup>18</sup>F-FDG 并非肿瘤组织特异性显像剂, 其摄取程度受多种因素影响, 如肿瘤组织内的血供情况、肿瘤组织的坏死程度、肿瘤细胞增殖数量以及肿瘤周围炎性反应情况等<sup>[13-14]</sup>。因此, 临床应结合显像时间点、细胞分化程度、临床用药、化疗药物的机制和个体差异等指标综合评价化疗后早期疗效。本组病例数较少, 随访时间较短, 有待积累病例进行多中心大样本前瞻性研究, 进一步探寻<sup>18</sup>F-FDG 显像评价化疗早期疗效的最佳临界值。

### [参考文献]

- [1] Wong CY, Schmidt J, Bong JS, et al. Correlating metabolic and anatomic responses of primary lung cancers to radiotherapy by combined <sup>18</sup>F-FDG PET-CT imaging. *Radiat Oncol*, 2007, 2:18.
- [2] 宋吉清, 张成琪, 陈静, 等. <sup>18</sup>F-FDG PET-CT 在肺癌疗效监测中的临床应用. *医学影像学杂志*, 2006, 16(2):113-115.
- [3] Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage III a) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(6):1229-1235.
- [4] de Geus-Oei LF, van der Heijden HF, Visser EP, et al. Chemotherapy response evaluation with <sup>18</sup>F-FDG PET in patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*, 2007, 48(10):1592-1598.
- [5] Pottgen C, Levegrün S, Theegarten D, et al. Value of <sup>18</sup>F-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. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1):97-106.
- [6] Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUV<sub>max</sub>) 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 Thorac Oncol*, 2008, 3(1):6-12.
- [7] Steinert HC. PET in lung cancer. *Chang Gung Med J*, 2005, 28(5):296-305.
- [8] Lee DH, Kim SK, Lee HY, et al. Early prediction of response to first-line therapy using integrated <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(7):816-821.
- [9] Zhang HQ, Yu JM, Meng X, et al. Prognostic value of serial [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose PET-CT uptake in stage III patients with non-small cell lung cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Radiol*, 2011, 77(1):92-96.
- [10] Obrzut S, Bykowski J, Badran K, et al. Utility of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the identification of new lesions in lung cancer patients for the assessment of therapy response. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(12):1008-1015.
- [11] 刘德军, 冯彦林, 余丰文, 等. 非小细胞肺癌组织学类型和分化程度对<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 标准摄取值的影响. *中华核医学杂志*, 2010, 30(1):5-9.
- [12] Kim YS, Lee MK, Kim SJ, et al. Prognostic stratification using F-18 FDG PET/CT in patients with advanced stage (stage III and IV) non-small cell lung cancer. *Neoplasma*, 2010, 57(3):241-246.
- [13] Higashi K, Ueda Y, Yagishita M, et al. FDG-PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*, 2000, 41(1):85-92.
- [14] Nahmias C, Hanna WT, Wahl LM, et al. Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*, 2007, 48(5):744-751.