



Y3382104

分类号_____

论文编号_____

密 级_____

海军军医大学

硕士学位论文

^{18}F -FDG PET/CT 相关参数预测结直肠癌
KRAS 基因突变及术后预后的价值

The Value of ^{18}F -FDG PET/CT Related Parameters to Predict the
KRAS Mutation and Postoperative Prognosis of Colorectal Cancer

研究生姓名: 郭仲秋 学 号: 20151182

指导教师: 左长京 教 授 长海医院

学 科、专业: 影像医学与核医学

学 位 类 型: 专业学位 (临住结合)

答 辩 日 期: 2018 年 5 月

二〇一八年五月



Y3382104

海军军医大学

硕士学位论文

^{18}F -FDG PET/CT 相关参数预测结直肠癌 KRAS
基因突变及术后预后的价值

The Value of ^{18}F -FDG PET/CT Related Parameters to Predict the
KRAS Mutation and Postoperative Prognosis of Colorectal Cancer

研究生姓名： 郭 仲 秋

导 师： 左 长 京 教授

专 业： 影像医学与核医学

培 养 单 位： 长海医院

二〇一八年五月

独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是我个人在导师指导下进行的研究工作。除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。本人承担本声明的法律责任。

学位论文作者签名：郭仲秋

日期：2018年 5月21日

学位论文版权使用授权声明

本人完全了解海军军医大学有关保留、使用学位论文的规定，海军军医大学有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅。本人授权海军军医大学可以将学位论文全文或部分内容编入《中国学位论文全文数据库》、《中国优秀博硕士学位论文全文数据库》等数据库进行检索。可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。（保密的学位论文在解密后适用本授权书）

学位论文作者签名：郭仲秋

导师签名：

左永东

日期：2018年 5月21日

日期：2018年 5月21日

目 录

摘 要.....	- 1 -
Abstract.....	- 5 -
缩略词表.....	- 10 -
第一部分 ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数对结直肠癌 KRAS 基因突变的预测价值.....	- 11 -
一、前言.....	- 11 -
二、资料与方法.....	- 12 -
三、结果.....	- 14 -
四、讨论.....	- 17 -
五、结论.....	- 20 -
参考文献.....	- 20 -
第二部分 ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数对结直肠癌术后预后的价值.....	- 23 -
一、前言.....	- 23 -
二、材料与方法.....	- 24 -
三、结果.....	- 26 -
四、讨论.....	- 45 -
五、结论.....	- 48 -
参考文献.....	- 48 -
文献综述.....	- 51 -
^{18}F -FDG PET/CT 对结直肠癌临床预后的应用价值.....	- 51 -
参考文献.....	- 57 -
攻读学位期间发表论文和参加科研工作情况说明.....	- 63 -
致谢.....	- 64 -

摘 要

第一部分 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数对结直肠癌 KRAS 基因突变的预测价值

目的 探究 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数对结直肠癌（CRC）患者 KRAS 基因突变的预测价值。

方法 回顾性分析 2011 年 11 月至 2017 年 8 月在长海医院行 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 150 例 CRC 患者（男 105 例，女 45 例，中位年龄 63 岁）。入组条件：（1）所有 CRC 患者均为初诊患者，行 PET/CT 检查前均未行放化疗；（2）PET/CT 检查后一个月内均行手术摘除原发灶并行基因检测，病理为腺癌或腺癌伴部分粘液腺癌。排除标准：（1）多原发癌；（2）其他病理类型（如神经内分泌肿瘤、鳞癌）；（3）病例资料不完整者。测量 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数值包括 SUVmax、MTV_{2.5}、MTV_{20%}、MTV_{30%}、MTV_{40%}、MTV_{50%}、TLG_{2.5}、TLG_{20%}、TLG_{30%}、TLG_{40%}、TLG_{50%}。临床病理特征与 KRAS 基因突变关系采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。PET/CT 相关参数与 KRAS 基因突变的关系采用非参数检验（Mann-Whitney U test）， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对于 $P < 0.2$ 的参数进行多因素回归分析， $P < 0.05$ 为差异统计学意义。对于有意义的 ¹⁸F-FDG PET/CT 参数通过 ROC 曲线获得最佳界值点并计算相应曲线下面积（area under the curve, AUC）。

结果 （1）150 例患者中 KRAS 基因突变 78 例，基因野生 72 例。150 例患者基因突变率与年龄、性别、肿瘤位置、CEA、CA19-9、淋巴结转移、T 分期、M 分期、组织学类型均无显著统计学相关性。（2）基因突变型 CRC 患者的 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数 SUVmax ($P < 0.001$)、MTV_{2.5} ($P = 0.001$)、TLG_{2.5} ($P < 0.001$)、TLG_{20%} ($P = 0.001$)、TLG_{30%} ($P = 0.001$)、TLG_{40%} ($P = 0.001$)、TLG_{50%} ($P = 0.001$) 较野生型患者高。多因素 logistics 回归分析 PET/CT 相关参数 SUVmax (OR, 1.122; 95% 置信区间 (CI), 1.058-1.190, $P < 0.001$)、淋巴结转移 (OR, 2.429; 95% CI, 1.183-4.989, $P = 0.016$)、组织学类型 (OR, 2.778; 95% CI, 1.099-7.025, $P = 0.031$) 是基因突变的独立预测因素，以 SUVmax=15.5 为界值，准确率为 67.33%（灵敏度：58.97%，特异度：76.39%，阳性预测值：73.02%，阴性预测值 63.22%）；在直肠及乙状结肠癌

亚组中，SUVmax 对 KRAS 基因突变的预测效能升高,以 SUVmax=15.5 为界值，准确率为 70.79%。

结论 SUVmax 对 CRC 患者 KRAS 基因突变有一定的预测价值，参数值越高，患者基因突变的概率越大；在直肠及乙状结肠癌亚组中预测效能升高；而各界值下的 MTV、TLG 无法预测 KRAS 基因突变。

关键词：结直肠癌，KRAS，基因突变，预测价值，正电子发射断层显像技术，脱氧葡萄糖

第二部分 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数对结直肠癌术后预后的价值

目的 探究 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数对结直肠癌 (CRC)根治术后的无病生存时间 (DFS)及总生存时间(OS)的预测价值。

方法 回顾性分析 2011 年 11 月至 2016 年 10 月在长海医院行 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 132 例 CRC 患者的临床资料 (男 93 例, 女 39 例, 中位年龄 63 岁), 患者行 PET/CT 检查前未行放化疗, PET/CT 检查后一个月内均行结直肠癌根治术, 术后依据患者具体情况施行术后辅助化疗。观察指标: (1) 测量 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数数值包括 SUVmax、MTV_{2.5}、MTV_{20%}、MTV_{30%}、MTV_{40%}、MTV_{50%}、TLG_{2.5}、TLG_{20%}、TLG_{30%}、TLG_{40%}、TLG_{50%}; (2) 治疗情况。随访情况: 采用门诊和电话方式进行随访。DFS 为术后第 1 天至首次发现肿瘤复发、进展、患者死亡或随访截止; OS 为术后第 1 天至患者死亡或随访截止。本研究的随访截止时间为 2017 年 10 月。¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数与临床病理特征的关系采用非参数检验 (Mann-Whitney U 检验), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。以肿瘤复发为阳性事件, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线获得 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数预测 DFS 的最佳阈值并计算曲线下面积 (AUC)。如果 AUC 值较小, 则以中位数为界值点。根据界值将患者分成两组, 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 单因素分析采用 Log-rank 检验, 多因素分析采用 COX 比例风险模型, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果 (1) ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数与临床病理特征的关系 MTV_{2.5} 与 CEA 有统计学相关性; MTV_{20%}、MTV_{30%}、MTV_{40%}与原发性肿瘤部位、组织学类型有统计学相关性; MTV_{50%}与原发性肿瘤部位、临床分期有统计学相关性; TLG_{2.5}、TLG_{20%}与 CEA、淋巴结转移有统计学相关性; TLG_{30%}、TLG_{40%}、TLG_{50%}与 CEA、淋巴结转移、临床分期有统计学相关性。(2) **DFS 预后分析** 通过 ROC 曲线获得 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数的曲线下面积(AUC), 通过 ROC 曲线获得预测 DFS 最佳阈值分别为 SUVmax = 19.36 (敏感性: 66.67%, 特异性: 73.96%); MTV_{2.5}=22.64 cm³ (敏感性: 48.61%, 特异性: 76.67%); TLG_{2.5}=117.78g (敏感性: 49.32%, 特异性: 77.97%); TLG_{20%}=129.74 g (敏感性: 47.06%, 特异性: 73.44%); TLG_{30%}=107.05 g (敏感性: 48.48%, 特异性: 74.24%); TLG_{40%}=73.22 g (敏感性: 47.30%, 特异性: 75.86%); TLG_{50%}=56.13

g (敏感性: 48.48%, 特异性: 75.00%)。由于 $MTV_{20\%}$ 、 $MTV_{30\%}$ 、 $MTV_{40\%}$ 、 $MTV_{50\%}$ 的 AUC 值较小, 不能通过 ROC 曲线分析获得界值点, 以其中位数 $MTV_{20\%}=21.00\text{cm}^3$ 、 $MTV_{30\%}=14.28\text{cm}^3$ 、 $MTV_{40\%}=10.15\text{cm}^3$ 、 $MTV_{50\%}=6.25\text{cm}^3$ 作为分组的界值点。单因素结果显示: CEA、CA19-9、淋巴结转移、临床分期、化疗、SUVmax、 $MTV_{2.5}$ 、 $TLG_{2.5}$ 、 $TLG_{20\%}$ 、 $TLG_{30\%}$ 、 $TLG_{40\%}$ 、 $TLG_{50\%}$ 是 CRC 患者 DFS 的影响因素 ($P < 0.05$)。多因素分析结果显示: SUVmax ($P < 0.001$, OR 值=3.308, 95%CI: 1.882-5.815)、临床分期 ($P=0.008$, OR 值=2.164, 95%CI: 1.226-3.819)、CA19-9 ($P=0.011$, OR 值=2.098, 95%CI: 1.182-3.724) 是影响 CRC 患者术后 DFS 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。(3) OS 预后分析 单因素结果显示: CEA、CA19-9、组织学类型、SUVmax、 $MTV_{2.5}$ 、 $TLG_{2.5}$ 、 $TLG_{20\%}$ 、 $TLG_{30\%}$ 、 $TLG_{40\%}$ 、 $TLG_{50\%}$ 是 CRC 患者 OS 的影响因素 ($P < 0.05$)。多因素分析结果显示: SUVmax ($P=0.026$, OR 值=2.735, 95%CI: 1.129-6.624)、 $TLG_{50\%}$ ($P=0.006$, OR 值=5.699, 95%CI: 1.640-19.801)、CA19-9 ($P=0.001$, OR 值=4.550, 95%CI: 1.868-11.084) 是影响结 CRC 患者术后 OS 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。

结论 ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数 SUVmax 是影响 CRC 患者术后 DFS 及 OS 的独立危险因素, $TLG_{50\%}$ 影响 CRC 患者术后 OS 的独立危险因素; ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数 SUVmax、 $TLG_{50\%}$ 可以用于评估 CRC 患者的预后, 参数值越高, 预后越差。

关键词: 结直肠癌, 预后, 正电子发射断层显像技术, 脱氧葡萄糖

Abstract

Part One Predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT related parameters for KRAS mutation in colorectal cancer

Purpose The aim of this study was to explore the predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT related parameters for KRAS mutation in colorectal cancer (CRC) patients.

Methods Retrospective analysis was conducted in 150 patients (105males, 45females, median age 63 years) with CRC who underwent ¹⁸F-FDG PET/CT examination in Changhai Hospital between November 2011 and August 2017. Inclusion criteria: (1) All patients were newly diagnosed with CRC, and none of the patients received prior chemotherapy or radiation therapy before PET/CT examination; (2) The primary tumor were removed by surgery and received genetic testing in one month after PET scans; Pathology was adenocarcinoma or adenocarcinoma with partial mucous adenocarcinoma. Exclusion criteria: (1) Multiple primary carcinomas; (2) Other pathological types (such as neuroendocrine tumor and squamous cell carcinoma); (3) Patients with incomplete data. ¹⁸F-FDG PET/CT related parameters were measured, including SUVmax, MTV_{2.5}, MTV_{20%}, MTV_{30%}, MTV_{40%}, MTV_{50%}, TLG_{2.5}, TLG_{20%}, TLG_{30%}, TLG_{40%}, TLG_{50%}. The relationship between the clinicopathological features and the KRAS mutation was detected by χ^2 test, when p-values<0.05 was considered statistically significant. The relationship between the ¹⁸F-FDG PET/CT related parameters and the KRAS mutation was determined by nonparametric test (Mann-Whitney U test), and when p-values<0.05 was considered statistically significant. We then carried out a stepwise multivariate logistic regression analysis including only parameters with univariate p-values<0.2, and when p-values<0.05 was considered statistically significant. For meaningful ¹⁸F-FDG PET/CT parameters, the cut-off value are obtained through the ROC curve and the area under the corresponding curve was calculated.

Results (1)The number of patients for KRAS-mutated and wild-type were 78 and 72,

respectively. There were no significant correlations between KRAS mutation and age, sex, tumor location, CEA, CA19-9, lymph node metastasis, T stage, M stage and Histological type in 150 patients. (2) The ^{18}F -FDG PET/CT related parameters of SUVmax ($P < 0.001$), MTV_{2.5} ($P=0.001$), TLG_{2.5} ($P < 0.001$), TLG_{20%} ($P=0.001$), TLG_{30%} ($P=0.001$), TLG_{40%} ($P=0.001$) and TLG_{50%} ($P=0.001$) were higher in KRAS mutation patients than those in wild type patients. Multivariate logistic regression analysis showed that SUVmax (OR, 1.122; 95% CI, 1.058-1.190, $P < 0.001$)、lymph node metastasis (OR, 2.429; 95% CI, 1.183-4.989, $P = 0.016$)、Histological type (OR, 2.778; 95% CI, 1.099-7.025, $P = 0.031$) were predictors of KRAS mutation, with SUVmax=15.5 as the cut-off value, the corresponding accuracy of SUVmax was 67.33% (sensitivity: 58.97%, specificity 76.39%, positive predictive value of 73.02%, negative predictive value of 63.22%); The accuracy corresponding of SUVmax for predicting KRAS mutation was higher in rectal or sigmoid-colon cancers, 70.79% with SUVmax = 15.5 as the cut-off value.

Conclusion SUVmax can predict KRAS mutation in CRC, the higher the parameter value, the greater the probability of KRAS mutation.; The accuracy corresponding of SUVmax for predicting KRAS mutation was higher in rectal or sigmoid-colon cancers; PET/CT related parameters MTV and TLG can't predict KRAS mutation.

KEY WORDS: colorectal cancer, KRAS mutation, predictive value, positron-emission tomography, deoxyglucose

Part Two The value of ¹⁸F-FDG PET/CT related parameters to predict postoperative prognosis of colorectal cancer

Purpose To explore the clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT related parameters for the prediction of tumor disease-free survival time (DFS) and overall survival time (OS) after radical resection of CRC.

Methods Retrospective analysis was conducted in 132 patients (93 males, 39 females, median age 63 years) with CRC who underwent ¹⁸F-FDG PET/CT examination in Changhai Hospital between November 2011 and October 2016. The primary tumors were removed by surgery in one month after PET scans. None of the patients received prior chemotherapy or radiation therapy before PET/CT examination. Adjuvant chemotherapy was performed after surgery according to the the patients' condition. Observation indicators: (1) Measurement of ¹⁸F-FDG PET/CT related parameters including SUVmax、MTV_{2.5}、MTV_{20%}、MTV_{30%}、MTV_{40%}、MTV_{50%}、TLG_{2.5}、TLG_{20%}、TLG_{30%}、TLG_{40%} and TLG_{50%}; (2) Treatment. Follow-up: Patients were followed up by outpatient examination and telephone interview. DFS was defined from the first days after the operation to first discovery of tumor recurrence、progression、death or end of follow-up; OS was first day after the operation to the patient's death or follow-up. The deadline of follow-up for this study was October 2017. The relationship between the clinicopathological features and ¹⁸F-FDG PET/CT related parameters were determined by nonparametric test (Mann-Whitney U test), when p-values<0.05 was considered statistically significant. The recurrence of the tumor was a positive event, ¹⁸F-FDG PET/CT related parameters were used to predict the best cut-off value of DFS by ROC curve and calculate the area under the ROC curve. the median was the cut-off value if there was smaller AUC. According to cut-off value, the patients were divided into two groups. Survival analysis was performed by Kaplan-Meier method. Univariate analysis was performed by Log-rank test. Multivariate analysis was conducted by COX proportional hazards model. Wh-

en p-values<0.05 was considered statistically significant.

Results (1) The relationship between the clinicopathological features and ^{18}F -FDG PET/CT related parameters There was Statistical correlation between $\text{MTV}_{2.5}$ and CEA; while $\text{MTV}_{20\%}$, $\text{MTV}_{30\%}$ and $\text{MTV}_{40\%}$ were Statistical correlation to the primary tumor location and histological type; $\text{MTV}_{50\%}$ was Statistical correlation to the primary tumor location and clinical stage; $\text{TLG}_{2.5}$ and $\text{TLG}_{20\%}$ were Statistical correlation to CEA and lymph node metastasis; $\text{TLG}_{30\%}$ 、 $\text{TLG}_{40\%}$ and $\text{TLG}_{50\%}$ were Statistical correlation to CEA、lymph node metastasis and clinical stage. (2) **The survival analysis of DFS** The AUC of ^{18}F -FDG PET/CT related parameters obtained by ROC curve, the ROC curve predicted DFS cut-off value, $\text{SUV}_{\text{max}}=19.36$ (sensitivity: 66.67%, specificity: 73.96%)、 $\text{MTV}_{2.5}=22.64\text{ cm}^3$ (sensitivity: 48.61%, specificity: 76.67%)、 $\text{TLG}_{2.5}=117.78\text{ g}$ (sensitivity: 49.32%, specificity: 77.97%)、 $\text{TLG}_{20\%}=129.74\text{ g}$ (sensitivity: 47.06% specificity: 73.44%)、 $\text{TLG}_{30\%}=107.05\text{ g}$ (sensitivity: 48.48%, specificity: 74.24%)、 $\text{TLG}_{40\%}=73.22\text{ g}$ (sensitivity: 47.30%, specificity: 75.86%)、 $\text{TLG}_{50\%}=56.13\text{ g}$ (sensitivity: 48.48%, specificity: 75.00%). Because the AUC of $\text{MTV}_{20\%}$ 、 $\text{MTV}_{30\%}$ 、 $\text{MTV}_{40\%}$ and $\text{MTV}_{50\%}$ were smaller (AUC<0.5), the median of $\text{MTV}_{20\%}(21.00\text{cm}^3)$ 、 $\text{MTV}_{30\%}(14.28\text{cm}^3)$ 、 $\text{MTV}_{40\%}(10.15\text{cm}^3)$ were the cut-off value. Univariate analysis showed that CEA, CA19-9, lymph node metastasis, clinical stage, chemotherapy, SUV_{max} , $\text{MTV}_{2.5}$, $\text{TLG}_{2.5}$, $\text{TLG}_{20\%}$, $\text{TLG}_{30\%}$, $\text{TLG}_{40\%}$ and $\text{TLG}_{50\%}$ were the factors influencing postoperative DFS (P<0.05). Multivariate analysis showed that SUV_{max} (P<0.001, OR=3.308, 95%CI: 1.882-5.815)、clinical stage (P=0.008, OR=2.164, 95%CI: 1.226-3.819)、CA19-9 (P=0.011, OR=2.098, 95%CI: 1.182-3.724) were independent risk factors for postoperative DFS (P<0.05). (3) **The survival analysis of OS** Univariate analysis showed that CEA, CA19-9, Histological type, SUV_{max} , $\text{MTV}_{2.5}$, $\text{TLG}_{2.5}$, $\text{TLG}_{20\%}$, $\text{TLG}_{30\%}$, $\text{TLG}_{40\%}$ and $\text{TLG}_{50\%}$ were the factors influencing postoperative OS (P < 0.05). Multivariate analysis showed that SUV_{max} (P=0.026, OR=2.735, 95%CI: 1.129-6.624)、 $\text{TLG}_{50\%}$ (

P=0.006, OR=5.699, 95%CI: 1.640-19.801)、CA19-9 (P=0.001, OR=4.550, 95% CI: 1.868-11.084) were the independent risk factors for postoperative OS (P < 0.05).

Conclusion ¹⁸F-FDG PET/CT related parameter SUVmax was an independent prognostic factor influencing the DFS and OS of CRC patients after radical resection, TLG_{50%} was an independent prognostic factor influencing OS of CRC patients after radical resection. ¹⁸F-FDG PET/CT related parameter SUVmax and TLG_{50%} can predict the prognosis of patients with CRC, the higher the parameter value, the worse prognosis.

KEY WORDS: colorectal cancer, prognosis, positron-emission tomography, deoxyglucose

缩略词表

英文缩写	英文全称	中文名称
CRC	colorectal cancer	结直肠癌
DFS	disease-free survival time	无病生存时间
FDG	fluorodeoxyglucose	脱氧葡萄糖
PET	Positron-emission computed tomography	正电子发射型计算机断层显像
CT	computed tomography	电子计算机断层显像
MTV	metabolic tumor volume	代谢体积
OS	overall survival time	总生存时间
ROC	receiver operating characteristic	受试者工作特征
AUC	the area under the curve	曲线下面积
ROI	region of interest	感兴趣区
SUL	standardized uptake value normalized to lean body mass	瘦体标准化摄取值
SUV	standardized uptake value	标准摄取值
SUVmax	maximum standardized uptake value	最大标准摄取值
SUVmean	mean standardized uptake value	平均标准摄取值
SUVpeak	peak standardized uptake value	峰值标准摄取值
MTV	metabolic tumor volume	肿瘤代谢体积
TLG	total lesion glycolysis	病灶糖酵解总量
TGV	tumor glycolytic volume	肿瘤糖酵解量
T/N	Radiological baseline ratio between tumor and normal tissue	肿瘤与正常组织的放射性基线比值
TBR	tumor/background ratio	肿瘤/本底比值
SAM	standardized added metabolic	标准化增加代谢
NCR	neoadjuvant chemoradiotherapy	新辅助放化疗
SIRT	selective internal radiation therapy	选择性内放射治疗
TW	PET/CT-based tumor width	基于 PET/CT 的肿瘤宽度
GLUT	glucose transport	葡萄糖转运体
CRLM	colorectal liver metastasis	结直肠癌肝转移

第一部分 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数对结直肠癌 KRAS 基因突变的预测价值

一、前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是多基因改变导致的复杂疾病,在中国发病率居第 5 位,死亡率居第 5 位^[1]。随着 CRC 发病率的逐年提高, CRC 传统的治疗方式如手术和放化疗已无法满足临床需求^[2]。近年来研究发现针对基因的靶向药物治疗可使患者获益^[3],所以对基因突变状态的检测逐渐成为 CRC 规范化治疗的基础。KRAS 基因是 CRC 研究中最受关注的基因之一,突变率约 40%。KRAS 基因突变可以影响患者预后, Kwak^[4]等最新的 Meta 分析证明 KRAS 基因突变(第 13 密码子突变)患者的总生存时间(overall survival time, OS)较基因野生型患者的 OS 差。刘^[5]等仅针对中国人的 Meta 分析也证明 KRAS 基因突变能增加 CRC 患者疾病进展风险,影响患者的无进展生存时间(disease-free survival time, PFS)及 OS。

基因检测的标本主要来自手术或肠镜检查过程中摘取的组织,但部分患者因身体状况差无法取得组织标本。¹⁸F-FDG PET/CT 作为一种全身、无创检查在结直肠癌方面的应用越来越广泛,不仅可以协助诊断疾病,了解其发展情况,还可检测药物疗效及监测疾病复发,同时已有研究初步证实,¹⁸F-FDG PET/CT 的相关参数对基因突变有一定的预测价值^[6,7,8,9]。本部分对 150 例行 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 CRC 患者进行回顾性分析,探究 ¹⁸F-FDG PET/CT 的相关参数对结直肠癌患者 KRAS 基因突变的预测价值。

¹⁸F-FDG PET-CT 图像分析中常使用的定量及半定量参数有标准摄取值(standardized uptake value, SUV)。其中, SUVmax (Maximum standardized uptake value)是感兴趣区内 FDG (fluorodeoxyglucose)摄取最高的体素, SUV 值越高,肿瘤代谢越活跃、恶性程度越高; SUVmean (Mean standardized uptake value)是某个感兴趣区域内所有体素 FDG 摄取的平均值; 肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)表示代谢活跃的肿瘤体积的大小,可以通过固定的 SUV 界值或 SUV 百分比计算得出,反应肿瘤的负荷量。病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)

是通过 MTV 与 SUVmean 相乘得出, 更好的反应肿瘤负荷, MTV 和 TLG 作为肿瘤预后参数在食管癌^[7]、头颈部恶性肿瘤^[8-9]中已得到很好的应用。

二、资料与方法

(一) 临床资料

1、一般资料

收集 2011 年 11 月至 2017 年 8 月在长海医院行全身 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 150 例 CRC 患者病例资料, 其中男性 105 例, 女性 45 例, 年龄 25~85 岁(中位年龄 63 岁)。本研究所涉及伦理通过了长海医院伦理委员会批准。

2、纳入标准和排除标准

纳入标准: (1) 所有 CRC 患者均为初诊患者, 行 PET/CT 检查前均未行放化疗, 检查前均签署知情同意书; (2) PET/CT 检查后一个月内均行手术摘除原发灶并行基因检测, 病理为腺癌或腺癌伴部分粘液腺癌。

排除标准: (1) 多原发癌; (2) 其他病理类型(如神经内分泌肿瘤、鳞癌); (3) 病例资料不完整者。

(二) 显像方法

PET/CT 检查前患者禁食 6 h 以上, 检查前测指尖血糖浓度 $<11.1\text{mmol/L}$, 静脉注射 ¹⁸F-FDG (上海原子科兴药业有限公司, 放化纯度 $>95\%$), 注射剂量按 $3.70\sim 5.55\text{MBq/kg}$ 计算。注射后平静休息 40~60 min, 排尿后平躺于西门子公司 Biograph64 PET/CT 扫描床上, 首先进行体部 Topogram 定位扫描(电流: 35 mA, 电压 120kV, 扫描时间: 10.5~15.6s, 层厚: 0.6 mm), 然后先后进行体部 CT 扫描(电流: 170mA, 电压 120kV, 扫描时间: 18.67~21.93s, 层厚: 3mm) 和 PET 扫描(采集 5~6 个床位, 上腹部 1~2 个床位, 头部 1 个床位, 2 min/床位)。后处理工作站 TrueD 系统进行图像重建, 形成横断面、冠状面、矢状面的三维重建及三维投影图像。

(三) 图像分析

通过 MEDEX 工作站, 确定 PET/CT 图像上 CRC 原发病灶的位置, 对病灶勾画

ROI, 采用多固定阈值法, 以 SUV_{max} 的 2.5、20%、30%、40%、50% 作为阈值, 由软件自动在横断位、矢状位及冠状位上对病灶进行容积分割, 得出原发灶的 SUV_{max} 及不同阈值的 SUV_{mean}、MTV, 并计算 TLG: $TLG = SUV_{mean} \times MTV$, 得出 TLG_{2.5}、TLG_{20%}、TLG_{30%}、TLG_{40%}、TLG_{50%}。

(四) 癌组织基因突变检测

检测标本为石蜡包埋组织。ARMS 法对 KRAS 基因突变分析, 选用厦门艾德生物医药科技有限公司提供的人类 KRAS 基因 7 种突变检测试剂盒 (荧光 PCR 法) (YZB/国 0519-2010)。本试剂盒基于实时 PCR 平台结合了特异引物和双环探针两种技术, 检测 DNA 样品中含有的突变基因, 灵敏度为 1%。

试剂盒采用 8 联 PCR 管设计, 每一个 8 联 PCR 管检测一个样品, 突变由 FAM 信号指示, 内控由 HEX (或 VIC) 信号指示; 每个 PCR 反应管内均含有 5~10pM 特异性引物、20pM 双环探针、12.5μM dNTPs、175μM 氯化镁、1mM 硫酸铵、2.5mM 氯化钾和纯化水等。检测时要样品和阳性质控品 (STD)、阴性对照 (NTC, 自备纯化水) 共同进行分析。分别向 45μL 待测样品 DNA, 阳性质控品 (STD) 和阴性对照 (NTC) 中加入 2.25μL Taq 酶 (KRAS), 后加样上机, PCR 反应条件: 95℃ 5 分钟, 1 个循环; 95℃ 25 秒, 64℃ 20 秒, 72℃ 20 秒, 15 个循环; 3℃ 25 秒, 60℃ 35 秒, 72℃ 20 秒, 31 个循环; 60℃ 时收集 FAM 和 HEX (或 VIC) 信号, 执行实时 PCR。所用仪器为安捷伦 MX3000P。

结果分析: 确定试验是否成功可信: (1) 外控对照反应孔的 FAM 信号应该升起。若为石蜡切片样品, 则其 Ct 值应在 15~21 之间; 若为非石蜡切片样品, 其 Ct 值应在 13~19 之间。(2) 若能满足 (1) 的要求, 则继续进行分析。如果其 Ct 值小于其范围值, 说明加入的 DNA 过量, 应减少 DNA 加入量再进行试验。(3) 若外控对照分析为阴性或 CT 值大于其范围, 说明加入的 DNA 含有 PCR 抑制剂或 DNA 加入量过少, 需要重新提取 DNA 或增加 DNA 上样量后再进行试验。(4) 待测样品的内控 HEX (或 VIC) 信号应升起。若内控对照分析为阴性或部分管分析为阴性, 说明加入的 DNA 含有 PCR 抑制剂或 DNA 加入量不够, 需要重新提取 DNA 后再进

行试验。但如果管内 FAM 有信号，可能是由于突变序列的扩增抑制了内控序列的扩增，结果仍然可信。

(五) 统计分析

采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。对所有 ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数值进行正态性检验，如果数据符合正态分布，平均值以 $(\bar{x} \pm t)$ 表示；否则以 $M(P_{25}-P_{75})$ 表示。患者临床病理特征与 KRAS 基因突变关系采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。PET/CT 相关参数与 KRAS 基因突变的关系，采用非参数检验 (Mann-Whitney U test)， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对于单因素分析 $P < 0.2$ 的参数纳入多因素回归分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对于有意义的 ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数通过 ROC 曲线获得最佳界值点并计算相应曲线下面积 (area under the curve, AUC)。

三、结果

(一) KRAS 基因突变与患者临床病理特征的关系

150 例患者中 KRAS 基因突变 78 例，基因野生 72 例；其中结肠癌患者 61 例，KRAS 基因突变患者 34 例；直肠及乙状结肠癌患者 89 例，KRAS 基因突变患者 44 例。基因突变率与年龄、性别、肿瘤位置、CEA、CA19-9、淋巴结转移、T 分期、M 分期、组织学类型均无显著统计学相关性。详见表 1。

表 1 KRAS 基因突变与患者临床病理特征及 ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数的关系

临床病理特征参数	突变(n=78)	野生 (n=72)	Z 值	P 值
中位年龄(P ₂₅ -P ₇₅)，岁	62 (25~83)	63 (31~85)	-0.65	0.520
性别			0.86	0.350
男	52	53		
女	26	19		
原发肿瘤部位			0.58	0.450
结肠	34	27		
直肠及乙状结肠	44	45		
CEA,ng/dl			3.69	0.060
<5	29	38		

¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数预测结肠直肠癌 KRAS 基因突变及术后预后的价值

≥5	49	34		
CA19-9, ng/dl			0.26	0.610
<37	50	49		
≥37	28	23		
病理分期 (第 7 版 AJCC)				
T 分期			0.15	0.700
T1、T2 期	16	13		
T3、T4 期	62	59		
淋巴结转移			3.26	0.070
无转移	34	42		
有转移	44	30		
M 分期			1.93	0.170
有远处转移	19	11		
无远处转移	59	61		
组织学类型			3.23	0.070
腺癌	58	62		
腺癌伴部分粘液腺癌	20	10		
SUVmax	16.53(11.92-21.20)	12.33(9.65-15.47)	-4.06	<0.001
MTV _{2.5} (cm ³)	32.18(20.79-52.04)	21.90(12.99-36.47)	-3.28	0.001
MTV _{20%} (cm ³)	25.03(17.66-41.42)	22.64(14.64-34.64)	-1.17	0.240
MTV _{30%} (cm ³)	17.57(10.26-26.75)	14.33(8.2-22.91)	-1.66	0.100
MTV _{40%} (cm ³)	12.44(7.01-18.42)	10.15(5.14-13.83)	-1.87	0.060
MTV _{50%} (cm ³)	7.07(4.07-12.68)	6.10(3.39-9.54)	-1.61	0.110
TLG _{2.5} (g)	198.39(107.32-338.87)	110.03(66.18-184.01)	-3.79	<0.001
TLG _{20%} (g)	185.16(113.02-281.67)	116.9(69.58-192.16)	-3.40	0.001
TLG _{30%} (g)	142.48(80.83-236.27)	88.47(51.71-153.55)	-3.40	0.001
TLG _{40%} (g)	114.81(63.71-179.16)	71.54(39.05-118.57)	-3.39	0.001
TLG _{50%} (g)	78.23(49.06-137.38)	55.09 (27.9-84.22)	-3.28	0.001

SUVmax: 最大标准摄取值; MTV: 代谢体积; TLG: 糖酵解总量

(二) KRAS 基因突变与 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数的关系

Mann-Whitney U test 统计结果显示, 基因突变型 CRC 患者的 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数 SUVmax ($P < 0.001$)、MTV_{2.5} ($P = 0.001$)、TLG_{2.5} ($P < 0.001$)、TLG_{20%} ($P = 0.001$)、TLG_{30%} ($P = 0.001$)、TLG_{40%} ($P = 0.001$)、TLG_{50%} ($P = 0.001$) 较野

生型患者高，见图 1。多因素 logistic 回归分析 SUVmax (OR, 1.122; 95%置信区间 (CI), 1.058-1.190, $P < 0.001$)、淋巴结转移 (OR, 2.429; 95% CI, 1.183-4.989, $P = 0.016$)、组织学类型 (OR, 2.778; 95% CI, 1.099-7.025, $P = 0.031$) 是 KRAS 基因突变的独立预测因素，详见表 2.根据变量绘制 ROC 曲线，得出 SUVmax 的 cut-off 值及相应的准确率、灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值，并得出相应的 AUC 值。详见表 3.

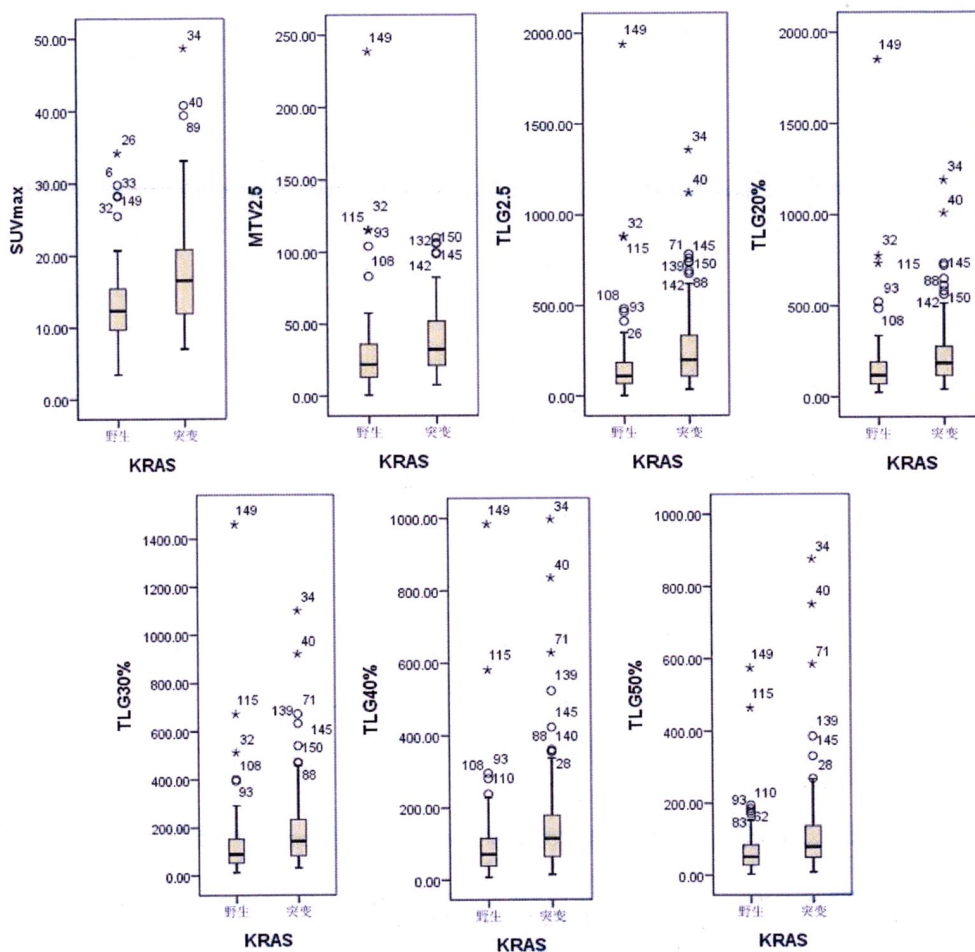


图 1 各参数箱形图

表 2 多因素分析结直肠癌患者 KRAS 基因突变与 ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数的关系

¹⁸ F-FDG PET/CT 相关参数	β值	标准误	Wald 值	P 值	HR 值	95%可信区间
SUV _{max}	0.115	0.030	14.607	<0.001	1.122	1.058-1.190
淋巴结转移	0.888	0.367	5.845	0.016	2.429	1.183-4.989
组织学类型	1.022	0.473	4.660	0.031	2.778	1.099-7.025

SUV_{max}: 最大标准摄取值

表 3 SUV_{max} 预测结直肠癌患者 KRAS 基因突变的 ROC 曲线分析

¹⁸ F-FDG PET/CT 相关参数	AUC 值	95%CI	最佳 阈值	准确 率%	灵敏 性%	特异 性%	阳性预 测值%	阴性预 测值%
SUV _{max}	0.69	0.61-0.77	15.50	67.33	58.97	76.39	73.02	63.22

SUV_{max}: 最大标准摄取值

(三) ¹⁸F-FDG PET/CT 相关代谢参数在直肠及乙状结肠癌亚组中预测 KRAS 基因突变的效能

Mann-Whitney U test 统计显示 SUV_{max} ($P = 0.000$) 在直乙状结肠癌亚组中, 以 SUV_{max}=15.5 为界值, 准确率为 70.79% (灵敏度: 70.45%, 特异度: 71.11%, 阳性预测值: 70.45%, 阴性预测值 71.11%)。详见表 4。

表 4 SUV_{max} 预测直肠及乙状结肠癌亚组患者 KRAS 基因突变的 ROC 曲线分析

¹⁸ F-FDG PET/CT 相关参数	AUC 值	95%CI	最佳 阈值	准确 率%	灵敏 性%	特异 性%	阳性预 测值%	阴性预 测值%
SUV _{max}	0.74	0.63-0.83	15.5	70.79	70.45	71.11	70.45	71.11

四、讨论

KRAS 蛋白为 EGFR 信号传导通路中的重要信号分子, KRAS 基因突变后编码的异常蛋白不受上游 EGFR 信号调控, 并可启动、持续激活下游信号转导, 刺激肿

瘤细胞生长、增殖及转移。KRAS 基因状态检测对 CRC 患者治疗方案的选择至关重要，2017《NCCN 结直肠癌指南》提出，KRAS 基因野生型 CRC 患者推荐接受 EGFR 抑制剂治疗。

^{18}F -FDG PET/CT 的相关参数在甲状腺癌^[10-11]、肺癌^[12-14]等肿瘤中预测基因突变已有相关研究,在结直肠癌方面也有涉及,但数量较少。Kawada^[7]等对 51 例 CRC 患者研究结果显示 SUVmax(OR,1.17,95%CI, 1.03-1.33)是 KRAS 基因突变独立预测因素,以 SUVmax=13 为界值预测基因突变的准确率为 75% (敏感性为 74%, 特异性为 75%)。chen^[6]等收集 103 例 CRC 患者研究结果显示 SUVmax (AUC 0.66±0.06)、MTV_{30%} (AUC 0.64±0.06)、TLG_{40%} (AUC 0.66±0.06)、TWs (PET/CT-based tumor width; TW) (AUC:0.68±0.05) 对 KRAS 基因突变预测较准确。Lovinfosse^[8]等对 151 例直肠癌患者研究显示, SUVmax=15.5 对基因突变有较高的预测价值 (AUC: 0.65, 敏感性 69%, 特异性 52%)。chen^[9]等对 121 例 CRC 患者研究结果显示 SUVmax(OR,1.23, 95%CI,1.01-1.52)是 KRAS 基因突变的独立预测因素, SUVmax=11 为界值对基因突变预测的准确率分别为 68.1%。我们研究中也证实 SUVmax 对 KRAS 基因突变的预测价值较高,是基因突变的独立预测因素,与上述研究结果一致,以 SUVmax=15.5 为界值预测基因突变的准确率分别为 67.33%。我们研究显示突变型患者 MTV_{2.5}、TLG_{2.5}、TLG_{20%}、TLG_{30%}、TLG_{40%}、TLG_{50%}较野生型患者高,但并不是 K-RAS 基因突变独立预测因素。SUVmax 是 PET/CT 检查中最常用的参数值,代表肿瘤内摄取最高的体素,反映肿瘤细胞的活跃程度,上述研究均表明 SUVmax 可预测 KRAS 基因突变,可能因为肿瘤越活跃基因突变的可能性越大; MTV 表示代谢活跃的肿瘤体积的大小, TLG 更好的代表了肿瘤的负荷量,虽然此两种参数可以更好的反映肿瘤负荷,但是在我们的研究中 MTV、TLG 并不是 KRAS 基因突变的独立因素,具体原因还需要进一步研究。

目前,结直肠癌 KRAS 基因突变与临床病理特征的关系尚无统一意见:陈伊^[15]等对 262 例结直肠癌患者 KRAS 基因突变情况与临床病理参数关系研究表明结直肠癌 KRAS 基因突变与患者性别(女)、远处转移等情况有关,与组织学类型、肿瘤部位、T 分期、N 分期等无关。高静^[16]等对 966 例 CRC 患者 KRAS 基因突变分析表

明 KRAS 基因在女性、原发部位为右半结肠、≥65 岁患者中突变率高，与淋巴结转移、浸润深度（T 分期）等无关。我们研究结果显示 KRAS 基因突变率在年龄、性别、肿瘤位置、CEA、CA19-9、淋巴结转移、T 分期、M 分期、组织学类型等临床病理特征上无统计学差异。分析原因可能与入组患者数量及病人分组方法有关，这需要增加样本量等进一步探究。

在我们研究中 KRAS 基因突变组的参数值较野生组高，众多研究显示 KRAS 基因突变与葡萄糖转运体（glucose transport, GLUT）的表达增多有关^[17,18]。沃伯格效应^[19]表明快速增殖的肿瘤细胞需要通过糖酵解来增加能量供给，而肿瘤细胞 GLUT-1 的表达增多会使葡萄糖的吸收增加，使 FDG 的摄取增高，表现为各参数值增高；众多研究表明 GLUT-1 在很多肿瘤中过度表达，除了 CRC 还有如胰腺癌、食管癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌等。KRAS 基因突变与 GLUT-1 的关系已有相关的研究，Kikuchi^[20]等研究证明缺氧、KRAS 基因突变与 GLUT-1 表达存在协同的作用：KRAS 基因突变后通过 P13K 信号通路缺氧耐受因子-1 α 的表达增加，缺氧也会导致 KRAS 基因的突变率增加，且缺氧通过介导缺氧耐受因子-1 α 增加 GLUT-1 的表达^[21]，但也有研究^[22, 23]表明 KRAS 基因突变型 CRC 细胞在含氧量正常的情况下可通过上调 GLUT-1 的表达来增加 ¹⁸F-FDG 的摄取。研究^[7]表明 GLUT-1 的表达增加与 ¹⁸F-FDG 的摄取及 KRAS 的状态明显相关。有学者对 CRC 细胞系进行提炼研究^[24]，结果表明低糖环境，可促使肿瘤细胞 KRAS 基因的突变，从而使 GLUT-1 表达上调而对 ¹⁸F-FDG 的摄取增加，结直肠癌 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像时对癌前病变的检出时间与 KRAS 基因突变表达的时间基本一致，这更好的证明 ¹⁸F-FDG 的摄取与 KRAS 基因突变存在相关性。但 FDG 摄取增高的机制复杂，与基因突变的关系目前还没有完全探明。

目前，更多研究强调左右半结肠、直肠的差别，我们此次研究将直肠及乙状结肠作为一个亚分组与结直肠癌整体比较，结果显示 KRAS 基因突变率与位置无明显相关性，但 SUV_{max} 在直肠及乙状结肠癌亚组中预测基因突变的效能升高，以 SUV_{max}=15.5 为界值，准确率为 70.79%。我们还需要进一步增加样本量探究 ¹⁸F-FDG

PET/CT 相关参数对结肠癌患者（甚至是左右半结肠癌患者）及直肠癌患者 KRAS 基因突变的预测效能。

^{18}F -FDG PET/CT 可能是目前反映活体组织内结直肠癌 KRAS 基因突变有效的无创检查方法，虽然我们的研究显示 PET/CT 相关参数对 KRAS 基因突变的预测效能较低，在直肠及乙状结肠癌亚组中也只达到中等预测效能，且目前尚未探明一个较满意的阈值来预测基因突变，但对临床仍有一定的指导意义：（1） ^{18}F -FDG PET/CT 是一种无创检查，对于全身多发转移失去手术机会或身体条件差无法耐受肠镜检查的患者在行 PET/CT 检查了解全身情况的同时，我们提供 KRAS 基因突变信息可以对患者使用靶向药物治疗起到一定的指导作用；（2）目前基因检测并不是常规项目，对于术前行 PET/CT 检查的患者通过 PET/CT 所能提供的预测基因突变信息，对病人起到一定的筛选作用，对于参数值高的患者基因突变的概率大，后续的基因检测可以更积极一点。但我们也需要发现新参数或寻找新的探针提高 PET/CT 对基因突变的预测效能。

五、结论

SUVmax 对 CRC 患者 KRAS 基因突变有一定的预测价值，参数值越高，患者基因突变的概率越大；在直肠及乙状结肠癌亚组中预测效能升高；而各界值下的 MTV、TLG 无法预测 KRAS 基因突变。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015.[J].CA CancerJ Clin,2016,66(2):115-32.
- [2] 高静, 孙志伟, 李艳艳, 等.中国结直肠癌患者 966 例中 KRAS 和 BRAF 基因突变分析[J].中华病理学杂志,2012,41(9):579-58.
- [3] Xu J, Qin X, Wang J, et al.Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of hepaticmetastasis of colorectal cancer[J].Journal of Cancer Research&Clinical Oncology, 2011;137(9):1379.1396.
- [4] Kwak MS, Cha JM, Yoon JY, et al. Prognostic value of KRAS codon 13 gene mutation for overall survival in colorectal cancer[J]. Medicine, 2017,96(35):e7882.
- [5] 刘佳萱, 赵君, 陈璐斯, 等. KRAS 基因突变与中国结直肠癌患者预后相关性系统评价[J].世

- 界华人消化杂志, 2015(26):4270-4278.
- [6] Chen SW, Lin CY, Ho CM, et al. Genetic Alterations in Colorectal Cancer Have Different Patterns on ¹⁸F-FDG PET/CT[J].Clinical Nuclear Medicine,2015,40(8):621-6.
- [7] Kawada K, Nakamoto Y, Kawada M, et al. Relationship between ¹⁸F-fluorodeoxyglucose accumulation and KRAS/BRAF mutations in colorectal cancer[J].Clinical Cancer Research, 2012, 18(6):1696-703.
- [8] Lovinfosse P, Koopmansch B, Lambert F, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in rectal cancer: relationship with the RAS mutational status[J].British Journal of Radiology,2016,89 (1063): 20160212.
- [9] Chen SW, Chiang HC, Chen WT, et al. Correlation between PET/CT parameters and KRAS expression in colorectal cancer[J]. Clinical Nuclear Medicine, 2014, 39(8):685-689
- [10] Nagarajah J, Ho AL, Tuttle RM, Weber WA, Grewal RK. Correlation of BRAFV600E mutation and glucose metabolism in thyroid cancer patients: an ¹⁸F-FDG PET study[J].JNucl Med 2015, 56: 662-7.
- [11] Yoon S, An YS, Lee SJ, So EY, Kim JH, Chung YS, et al. Relation between F-18 FDG uptake of PET/CT and BRAFV600E mutation in papillary thyroid cancer[J].Medicine (Baltimore) 2015, 94: e2063.
- [12] Caicedo C, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Labiano T, Vigil Diaz C, Lopez-Picazo JM, et al. Role of [¹⁸F]FDG PET in prediction of KRAS and EGFR mutation status in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J].Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014, 41:2058-65.
- [13] Lee EY, Khong PL, Lee VH, Qian W, Yu X, Wong MP. Metabolic phenotype of stage IV lung adenocarcinoma: relationship with epidermal growth factor receptor mutation[J].Clin Nuclear Med 2015, 40: e190-5.
- [14] Lee SM, Bae SK, Jung SJ, Kim CK. FDG uptake in non-small cell lung cancer is not an independent predictor of EGFR or KRAS mutation status: a retrospective analysis of 206 patients[J].Clinical NuclearMedicine 2015, 40(12): 950-8.
- [15] 陈伊, 韦常宏, 宁淑芳, 等.结直肠癌组织 KRAS、BRAF 基因突变情况及其临床意义[J].山东医药, 2017, 57(16): 77-80.
- [16] 高静, 孙志伟, 李艳艳, 等.中国结直肠癌患者 966 例中 KRAS 和 BRAF 基因突变分析[J].中华病理学杂志, 2012, 41(9): 579-583.
- [17] Iwamoto M, Kawada K, Nakamoto Y, et al.Regulation of ¹⁸F-FDG Accumulation in Colorectal Cancer Cells with Mutated KRAS[J].Journal of nuclear medicine, 2014, 55(12):2038-

- [18] Sasaki H, Shitara M, Yokota K, et al. Overexpression of GLUT1 correlates with Kras mutations in lung carcinomas[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2012, 5(3):599.
- [19] Otto AM, et al. Warburg effect(s)-a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism[J]. *Cancer Metabolism*, 2016, 4(1): 1-8.
- [20] Kikuchi H, Pino Ms, Zeng M, et al. Oncogenic KRAS and BRAF differentially regulate hypoxia-inducible factor-1 α and -2 α in colon cancer[J]. *Cancer Research*, 2009, 69(21): 8499-8506.
- [21] Lee-Kong SA, Ruby JA, Chessin DB, et al. Hypoxia-related proteins in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant combined modality therapy[J]. *Diseases of the colon&Rectum*, 2012, 55(9): 990-995.
- [22] Zhdanov AV, Dmitriev RI, Papkovsky DB, et al. Bafilomycin A1 activates HIF-dependent signaling in human colon cancer cells via mitochondrial uncoupling[J]. *Bioscience Reports*, 2012, 32 (6): 587-595.
- [23] Labak CM, Wang PY, Arora R, et al. Glucose transport: meeting the metabolic demands of cancer, and applications in glioblastoma treatment[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2016, 6(8): 1599-1608.
- [24] Yun J, Rago C, Cheong I, Pafliarini R, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells[J]. *Science*, 2009, 325(5947):1555-1559.

第二部分 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数结直肠癌术后预后的应用价值

一、前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,在中国 CRC 发病率居第 5 位,死亡率居第 5 位^[1]。随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变,近年来我国 CRC 的发病率呈上升趋势^[2],目前 CRC 治疗方式仍以手术为主,同时根据临床分期辅以手术前后放化疗,化疗方案以 FOLFOX(奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶)、FOLFIRI(伊立替康、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶)、XELOX(奥沙利铂+希罗达)、卡培他滨等为主。近年来研究发现针对基因的靶向药物(贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗)治疗可使患者获益^[3]。由于对 CRC 早期诊断水平的提高及多学科协作治疗手段的应用,CRC 患者预后有明显改善。目前认为对 CRC 预后因素的评估有以下几个方面:局部血管侵犯、肿瘤标志物、肿瘤大小、远处转移及淋巴结转移、基因表达情况以及表达的各种蛋白如 Ki67,但这些只能通过有创检查或在术后获得,而术前通过无创的方法获得 CRC 患者预后信息有重要的临床需求。

用影像无创检查评估 CRC 患者的预后已经引起重视,如 CT、MRI 通过对疾病局部进展情况、局部淋巴结及远处器官转移与否的监测可以起到一定的预后评估作用,但各有其局限性。而 ¹⁸F-FDG PET/CT 作为功能显像及解剖显像相融合的检查手段不仅对 CRC 早期诊断、临床分期、治疗药物疗效评估、监测复发等有相对的优势^[4-6],同时对 CRC 患者的预后也有一定的应用价值。本部分对 132 例行 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 CRC 患者进行回顾性分析,探究 ¹⁸F-FDG PET/CT 的相关参数对 CRC 患者术后预后的应用价值。

¹⁸F-FDG PET-CT 图像分析中常使用的定量及半定量参数有标准摄取值(standardized uptake value, SUV)、SUVmax(Maximum standardized uptake value)是感兴趣区内 FDG(¹⁸F-fluorodeoxyglucose)摄取最高的体素,SUV 值越高,肿瘤代谢越活跃、恶性程度越高;SUVmean(Mean standardized uptake value)是某个感兴趣区域内所有体素 FDG 摄取的平均值;肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume,MTV)

表示代谢活跃的肿瘤体积的大小,可以通过固定的 SUV 界值或 SUV 百分比计算得出,反应肿瘤的负荷量。病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis,TLG)是通过 MTV 与 SUVmean 相乘得出,更好的反应肿瘤负荷,MTV 和 TLG 作为肿瘤预后参数在食管癌^[7]、头颈部恶性肿瘤^[8-9]中已得到很好的应用。

二、材料与方法

(一) 临床资料

1、一般资料

收集 2011 年 11 月至 2016 年 12 月在我科行 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 132 例结肠癌患者的临床资料,其中男性 93 例,女性 39 例,年龄 25-85 岁(中位年龄 63 岁)。本研究所涉及伦理通过了长海医院伦理委员会批准。每例患者检查前均签署知情同意书。

2、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)所有患者均为初诊结肠癌患者,无远处转移或伴有肝转移并可进行根治性切除术;(2)行 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查前均未行放化疗,¹⁸F-FDG PET/CT 检查后一个月内均行根治术,病理为腺癌或腺癌伴部分粘液腺癌;(3)无其他原发肿瘤。

排除标准:(1)多原发癌;(2)¹⁸F-FDG PET/CT 检查前做过放化疗;(3)病例资料不完整者;(4)非初发患者;(5)伴有其他原发肿瘤;(6)伴有除肝脏外其他器官转移,或伴有肝脏转移但无法做根治性切除术的患者。

3、随访

采用门诊和电话方式进行随访,术后第 1 年每 3 个月 1 次,第 2 年每半年 1 次,以后每年 1 次。随访内容包括肿瘤复发、进展和患者生存情况。无病生存时间(disease-free survival time, DFS)为术后第 1 天至首次发现肿瘤复发、进展、患者死亡或随访截止。总生存时间(overall survival,OS)为术后第 1 天至患者死亡或随访

截止。本研究随访时间截至 2017 年 10 月。132 例患者均获得术后随访，中位随访时间为 35 个月（10-71 个月），随访期间 49 例患者复发、进展，21 例死亡。132 例患者中位 DFS 为 27.5 个月（4-71 个月），1、3 年无病生存率分别为 82.58%、31.06%；中位 OS 为 31.5 个月（6-71 个月），1、3 年总生存率分别为 90.90%、37.88%。

4、治疗

对术后患者依据具体情况施行术后辅助放化疗及转移灶的手术治疗。132 例患者中有 3 例患者发生肝脏转移并行结直肠癌根治术+肝转移灶切除术。余 129 例患者均行单纯结直肠癌根治术。术后 61 例患者进行了术后单纯化疗：28 例为卡培他滨为主的化疗方案，其中 6 例为卡培他滨，22 例为 XELOX 方案（卡培他滨+奥沙利铂）；30 例行以氟尿嘧啶为主的化疗方案，其中 29 例为 FOLFOX 方案（亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂）、1 例为 FOLFIRI 方案（伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶）；2 例行 SOX 方案（奥沙利铂+替吉奥）；1 例行培美曲赛方案。19 例患者进行了术后化疗+放疗：行以 FOLFOX+放疗 5 例，行以 FOLFIRI+放疗 1 例，行以 XELOX+放疗 12 例，行以卡培他滨+放疗 1 例。

（二）显像方法

接受 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查前患者禁食 6 h 以上，检查前测指尖血糖浓度 <11.1 mmol/L，静脉注射 ¹⁸F-FDG（上海原子科兴药业有限公司，放化纯度 >95%），注射剂量按 3.70~5.55 MBq/kg 计算。注射后平静休息 40~60 min，排尿后平躺于德国西门子公司 Biograph64 PET/CT 扫描床上，首先进行体部 Topogram 定位扫描（电流：35 mA，电压 120kV，扫描时间：10.5~15.6s，层厚：0.6 mm），然后先后进行体部 CT 扫描（电流：170mA，电压 120kV，扫描时间：18.67~21.93s，层厚：3mm）和 PET 扫描（采集 5~6 个床位，上腹部 1~2 个床位，头部 1 个床位，2 min/床位），后处理工作站 TrueD 系统进行图像重建，形成横断面、冠状面、矢状面及三维投影图像。

（三）图像分析

两位经验丰富的核医学科医师通过 MEDEX 工作站, 确定 PET/CT 图像上 CRC 原发病灶的位置, 对病灶勾画 ROI, 采用多固定阈值法, 以 SUVmax 的 2.5、20%、30%、40%、50% 作为阈值, 由软件自动在横断位、矢状位及冠状位上对病灶进行容积分割, 得出原发灶的 SUVmax 及不同阈值的 SUVmean、MTV, 并计算 TLG: $TLG = SUVmean \times MTV$, 得出 $TLG_{2.5}$ 、 $TLG_{20\%}$ 、 $TLG_{30\%}$ 、 $TLG_{40\%}$ 、 $TLG_{50\%}$ 。

(四) 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计学分析。

(1) ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数与临床病理特征的关系 对 ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数值进行正态性及方差齐性检验。若符合正态分布, PET/CT 相关参数的平均值以 $(\bar{x} \pm t)$ 表示, 否则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。若同时符合正态分布、方差齐性, 以独立样本 t 检验和单因素方差分析进行比较, 否则以非参数检验 (Mann-Whitney U 检验), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

(2) 生存分析 偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。以肿瘤复发为阳性事件, 采用受试者工作特征 (receiver-operating characteristic, ROC) 曲线获得 ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数预测 DFS 的最佳界值点并计算 AUC 值。如果 ROC 曲线下面积较小, 则以中位数为界值点。根据界值将患者分成两组, 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 单因素分析采用 Log-rank 检验, 多因素分析采用 COX 比例风险模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

三、结果

(一) 原发灶 ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数与临床病理特征的关系

$MTV_{2.5}$ 与 CEA 有统计学相关性; $MTV_{20\%}$ 、 $MTV_{30\%}$ 、 $MTV_{40\%}$ 与原发肿瘤部位、组织学类型有统计学相关性; $MTV_{50\%}$ 与原发肿瘤部位、临床分期有统计学相关性; $TLG_{2.5}$ 、 $TLG_{20\%}$ 与 CEA、淋巴结转移有统计学相关性; $TLG_{30\%}$ 、 $TLG_{40\%}$ 、 $TLG_{50\%}$ 与 CEA、淋巴结转移、临床分期有统计学相关性。详见表 1。

(二) DFS 预后分析

1、ROC 曲线判断 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数预测 DFS 的最佳界值点

以肿瘤复发为阳性事件,通过 ROC 曲线获得 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数的 AU C 值,通过 ROC 曲线获得预测 DFS 最佳阈值分别为 SUVmax = 19.36; MTV_{2.5}= 22.64cm³; TLG_{2.5}=117.78g; TLG_{20%}=129.74 g。TLG_{30%} =107.05 g; TLG_{40%}=73.22 g; TLG_{50%}=56.13g (详见表 2、图 1)。由于 MTV_{20%}、MTV_{30%}、MTV_{40%}、MTV_{50%} AUC 值较小(AUC 值<0.5),不能通过 ROC 曲线分析获得界值点,以其中位数 MTV_{20%} =21.00cm³、MTV_{30%} =14.28cm³、MTV_{40%} =10.15cm³、MTV_{50%} =6.25cm³作为分组的界值点。

2、预后因素分析

单因素结果显示:CEA、CA19-9、淋巴结转移、临床分期、化疗、SUVmax、MTV_{2.5}、TLG_{2.5}、TLG_{20%}、TLG_{30%}、TLG_{40%}、TLG_{50%}是 CRC 患者 DFS 的影响因素 ($P < 0.05$) (详见表 3)。多因素分析结果显示: SUVmax、临床分期、CA19-9 是影响结 CRC 患者术后 DFS 的独立危险因素 ($P < 0.05$) (详见表 4、图 2、图 3、图 4、彩图 8)

(三) OS 预后分析

单因素结果显示:CEA、CA19-9、组织学类型、SUVmax、MTV_{2.5}、TLG_{2.5}、TLG_{20%}、TLG_{30%}、TLG_{40%}、TLG_{50%}是 CRC 患者 OS 的影响因素 ($P < 0.05$),详见表 5.多因素分析结果显示: SUVmax、TLG_{50%}、CA19-9 是影响 CRC 患者术后 OS 的独立危险因素 ($P < 0.05$) (详见表 6、图 5、图 6、图 7、彩图 9)

表 1 原发灶 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关代谢参数与临床病理特征的关系

临床病理参数	例数	SUVmax		MTV2.5		MTV20%		MTV30%	
		M(P ₂₅ -P ₇₅)	Z 值 P 值	M(P ₂₅ -P ₇₅)	Z 值 P 值	M(P ₂₅ -P ₇₅)	Z 值 P 值	M(P ₂₅ -P ₇₅)	Z 值 P 值
年龄 (岁)			-0.66 0.51		-0.45 0.66		-0.25 0.80		-0.18 0.86
≤60	52	14.67 (10.70-20.07)		23.52 (16.23-41.25)		20.35 (15.95-33.18)		14.16 (8.45-20.44)	
>60	80	13.96 (10.69-19.67)		24.07 (13.45-40.13)		22.95 (13.10-37.82)		14.85 (7.67-24.77)	
性别			-0.61 0.54		-0.58 0.56		-0.64 0.52		-0.5 0.62
男	93	14.14 (10.14-19.72)		25.03 (14.66-41.00)		23.29 (13.61-36.41)		15.08 (7.86-24.55)	
女	39	14.47 (11.49-20.47)		22 (14.93-38.07)		19.41 (14.53-33.19)		13.09 (8.26-21.49)	
原发肿瘤部位			-1.85 0.06		-1.73 0.08		-3.56 0.00		-2.74 0.01
结肠	48	12.25 (9.70-18.47)		28.12 (17.29-55.43)		29.12 (20.11-53.68)		18.37 (10.14-29.30)	
直肠及乙状结肠	84	15.58 (11.42-20.65)		22.49 (13.96-37.80)		19.71 (12.42-28.89)		11.67 (7.61-19.87)	

¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数预测结直肠癌 KRAS 基因突变及术后预后的价值

CEA,ng/dl			-1.51	0.13		-2.72	0.01		-1.70	0.09		-1.31	0.19
<5	61	13.93 (10.66-17.36)			19.91 (12.79-33.44)				20.30 (12.99-31.60)			13.14 (7.74-20.51)	
≥5	71	16.22 (10.67-21.92)			28.02 (18.51-48.02)				24.34 (16.02-35.88)			17.02 (8.26-24.73)	
CA199, ng/dl			-0.61	0.54		-1.14	0.25		-1.68	0.09		-1.53	0.13
<37	95	14.18 (10.56-19.66)			23.49 (13.64-38.07)				20.30 (13.29-32.65)			13.09 (7.61-20.9)	
≥37	37	14.14 (11.42-21.14)			27.37 (19.21-41.0)				25.23 (18.59-37.18)			17.67 (9.68-25.16)	
淋巴结转移			-1.53	0.13		-1.78	0.07		-0.57	0.57		-1.17	0.24
无转移	77	13.32 (10.14-19.46)			21.25 (14.16-33.54)				20.55 (14.31-32.33)			13.09 (7.49-21.17)	
有转移	55	15.73 (11.49-20.57)			28.37 (18.56-43.25)				23.44 (13.98-38.47)			16.27 (8.56-25.53)	
临床分期			-1.58	0.11		-1.64	0.10		-0.61	0.54		-1.23	0.22
I-II	80	13.58 (10.14-19.56)			21.33 (14.93-33.95)				20.45 (14.19-32.49)			12.97 (7.43-21.33)	

III-IV	52	15.77 (11.56-20.55)	28.32 (19.18-42.83)	23.79 (13.98-38.09)	16.82 (8.56-25.34)								
组织学类型			-0.81 0.42		-1.94 0.05			-2.32 0.02			-2.33 0.02		
腺癌	114	14.07 (10.64-19.44)	23.49 (13.55-38.07)	20.55 (13.77-33.03)	13.42 (7.61-20.79)								
腺癌伴分为粘 液腺癌	18	15.55 (10.86-24.28)	28.91 (20.9-86.78)	32 (20.27-73.76)	20.88 (11-55.45)								
术后化疗			-1.95 0.05		-1.61 0.11			-0.65 0.51			-0.50 0.62		
有化疗	80	15.58 (11.26-21.51)	24.41 (15.18-47.76)	21.73 (13.35-38.09)	14.76 (7.74-24.77)								
无化疗	52	13.63 (9.39-17.08)	22.89 (14.02-33.34)	20.55 (14.68-31.73)	13.84 (8.60-20.74)								
临床病理参数	例数	MTV _{40%} M(P ₂₅ -P ₇₅)	Z 值	P 值	MTV _{50%} M(P ₂₅ -P ₇₅)	Z 值	P 值	TLG _{2.5} M(P ₂₅ -P ₇₅)	Z 值	P 值	TLG _{20%} M(P ₂₅ -P ₇₅)	Z 值	P 值
年龄 (岁)			-0.33	0.74		-0.90	0.93		-0.50	0.62		-0.41	0.68
≤60	52	9.04 (5.76-14.23)			5.70 (3.54-11.26)			148.20 (85.17-289.43)			139.42 (79.66-220.95)		
>60	80	10.2			6.67			128.81			129.98		

¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数预测结肠直肠癌 KRAS 基因突变及术后预后的价值

		(4.97-15.47)		(3.20-9.89)		(67.57-268.01)		(65.55-235.20)	
性别		-0.54	0.59		-0.64	0.53		-0.34 0.73	-0.37 0.71
男	93	10.65		6.82		148.43		139.63	
		(5.35-16.62)		(3.34-11.87)		(70.92-282.49)		(70.39-232.65)	
女	39	8.41		5.92		110.25		115.70	
		(5.08-13.93)		(3.38-8.26)		(78.15-255.06)		(80.95-208.05)	
原发肿瘤部位		-2.26	0.02		-2.15	0.03		-0.87 0.38	-1.47 0.14
结肠	48	12.94		7.74		156.68		160.32	
		(6.70-22.09)		(4.03-14.55)		(74.95-399.02)		(81.28-346.0)	
直肠及乙状结肠	84	8.31		5.30		122.92		121.55	
		(5.08-13.85)		(3.28-8.67)		(71.63-247.71)		(72.17-214.1)	
CEA,ng/dl		-1.34	0.18		-1.45	0.25		-2.63 0.01	-2.47 0.01
<5	61	9.41		5.57		101.97		103.64	
		(4.36-13.91)		(3.02-9.91)		(63.06-207.37)		(63.51-188.85)	
≥5	71	11.4		6.77		169.14		161.45	
		(5.92-15.78)		(3.73-11.1)		(96.33-325.8)		(96.44-275.99)	
CA199, ng/dl		-1.68	0.09		-1.6	0.11		-1.04 0.30	-0.95 0.34
<37	95	8.66		5.57		116.91		129.74	
		(4.88-13.93)		(3.04-9.56)		(69.31-268.08)		(68.78-221.62)	

≥37	37	12.59 (7.07-18.56)	7.32 (4.56-11.92)	162.39 (93.18-281.78)	142.30 (86.95-256.08)
淋巴结转移		-1.79 0.07	-1.89 0.06	-2.04 0.04	-2.08 0.04
无转移	77	8.41 (4.46-13.59)	5.57 (2.94-8.89)	109.10 (70.92-234.54)	115.38 (64.90-191.28)
有转移	55	11.45 (6.07-18.86)	7.27 (4.43-13.24)	189.83 (93.33-308.14)	182.49 (97.40-274.62)
临床分期		-1.89 0.06	-2.02 0.04	-1.89 0.06	-1.90 0.06
I-II	80	8.41 (4.44-13.48)	5.55 (2.87-8.40)	109.46 (73.00-237.75)	116.09 (67.90-204.32)
III-IV	52	11.60 (6.22-18.71)	7.30 (4.43-13.12)	183.62 (95.49-306.45)	175.04 (101.82-272.31)
组织学类型		-1.98 0.05	-1.61 0.11	-1.94 0.05	-1.90 0.06
腺癌	114	9.66 (4.92-14.33)	5.92 (3.14-9.60)	125.34 (69.47-251.33)	129.14 (68.52-216.19)
腺癌伴部分为 粘液腺癌	18	13.39 (6.7-39.18)	7.76 (4.42-27.19)	189.12 (112.67-513.77)	155.78 (112.96-490.53)
术后化疗		-0.98 0.33	-1.17 0.24	-1.81 0.07	-1.64 0.10
有化疗	80	10.15 (5.50-17.84)	6.55 (3.29-12.43)	150.13 (82.21-325.78)	136.98 (81.09-283.98)

¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数预测结直肠癌 KRAS 基因突变及术后预后的价值

临床病理参数	例数	TLG _{30%} M(P ₂₅ -P ₇₅)	Z 值	P 值	TLG _{40%} M(P ₂₅ -P ₇₅)	Z 值	P 值	TLG _{50%} M(P ₂₅ -P ₇₅)	Z 值	P 值
无化疗	52	9.53 (5.08-14.08)			5.90 (3.39-9.63)			116.15 (63.06-198.65)		
								128.74 (61.50-186.93)		
年龄 (岁)			-0.41	0.68		-0.35	0.72		-0.35	0.72
≤60	52	109.28 (58.20-166.94)			83.34 (42.54-141.07)			60.96 (28.26-103.14)		
>60	80	105.94 (59.20-194.98)			84.05 (39.30-154.13)			61.61 (27.42-103.40)		
性别			-0.29	0.77		-0.29	0.77		-0.31	0.76
男	93	111.56 (49.94-189.00)			87.97 (39.10-151.97)			66.35 (25.48-107.06)		
女	39	89.55 (64.93-163.69)			70.11 (47.18-144.73)			54.36 (29.14-100.99)		
原发肿瘤部位			-1.24	0.21		-1.03	0.30		-0.89	0.37
结肠	48	116.66			92.23			67.96		

		(54.13-268.17)		(42.71-205.22)		(27.89-134.59)			
直肠及乙状结肠	84	97.40		77.32		57.27			
		(54.23-163.67)		(39.55-141.65)		(28.21-103.4)			
CEA,ng/dl			-2.34 0.02		-2.23 0.03			-2.14	0.03
<5	61	86.01		68.58		51.7			
		(47.69-148.28)		(38.02-120.55)		(26.33-88.95)			
≥5	71	127.05		97.51		70.45			
		(73.5-234.28)		(59.94-179.02)		(44.73-117.95)			
CA199, ng/dl			-0.82 0.41		-1.03 0.30			-1.05	0.30
<37	95	103.03		75.08		58.27			
		(51.99-181.28)		(39.39-144.73)		(27.86-103.48)			
≥37	37	118.52		94.13		73.92			
		(63.37-218.21)		(51.26-166.1)		(37.79-109.48)			
淋巴结转移			-2.31 0.02		-2.62 0.01			-2.76	0.01
无转移	77	88.3		68.58		51.7			
		(46.93-150.25)		(35.62-120.55)		(24.18-83.62)			
有转移	55	134.68		107.98		79.31			
		(77.51-223.2)		(62.6-179.58)		(44.55-139.9)			
临床分期			-2.18 0.03		-2.6 0.01			-2.79	0.01

临床分期

¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数预测结直肠癌 KRAS 基因突变及术后预后的价值

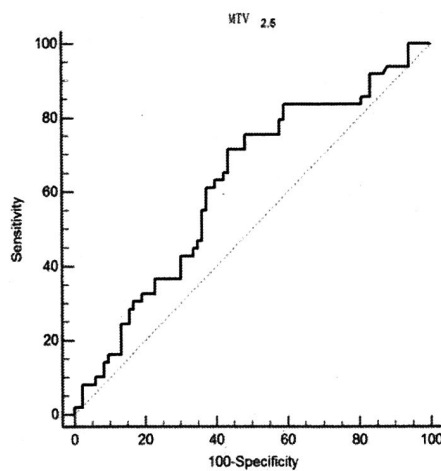
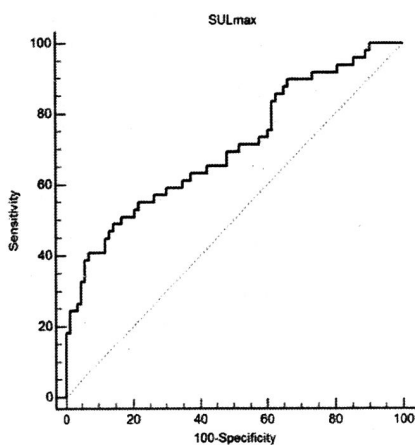
I-II	80	88.33 (47.26-152.47)	68.96 (37.09-120.97)	51.99 (25.12-84.16)
III-IV	52	134.03 (80.29-230.39)	108.21 (64.42-193.91)	81.13 (44.6-147.6)
组织学类型		-1.84 0.07	-1.63 0.10	-1.4 0.16
腺癌	114	103.82 (51.9-164.77)	82.21 (39.35-142.14)	59.23 (27.04-103.23)
腺癌伴部分为粘液腺癌	18	116.66 (89.23-420.28)	92.75 (63.37-332.9)	67.48 (49.40-247.25)
术后化疗		-1.55 0.12	-1.82 0.07	-1.89 0.06
有化疗	80	110.45 (59.47-246.90)	86.38 (47.37-198.85)	61.74 (35.20-149.85)
无化疗	52	100.17 (46.81-146.28)	71.95 (34.89-119.67)	56.66 (20.94-89.42)

注：SUVmax：最大标准摄取值；MTV：代谢体积；TLG：糖酵解总量

表 2 ROC 曲线预测无病生存时间的最佳阈值

¹⁸ F-FDG PET/CT 相关参数	AUC 值	95%CI	最佳 阈值	准确率 %	敏感性 %	特异性 %	阳性预 测值%	阴性预 测值%
SUVmax	0.70	0.62-0.78	19.36	71.96	66.67	73.96	48.98	85.54
MTV _{2.5} (cm ³)	0.62	0.53-0.70	22.64	61.36	48.61	76.67	71.43	55.42
TLG _{2.5} (g)	0.65	0.56-0.73	117.78	62.12	49.32	77.97	73.47	55.42
TLG _{20%} (g)	0.61	0.52-0.69	129.74	59.84	47.06	73.44	65.30	56.62
TLG _{30%} (g)	0.60	0.51-0.69	107.05	61.36	48.48	74.24	65.30	59.04
TLG _{40%} (g)	0.60	0.51-0.68	73.22	59.85	47.30	75.86	71.43	53.01
TLG _{50%} (g)	0.60	0.50-0.68	56.13	59.85	48.48	75.00	69.39	54.22

注: SUVmax: 最大标准摄取值; MTV: 代谢体积; TLG: 糖酵解总量



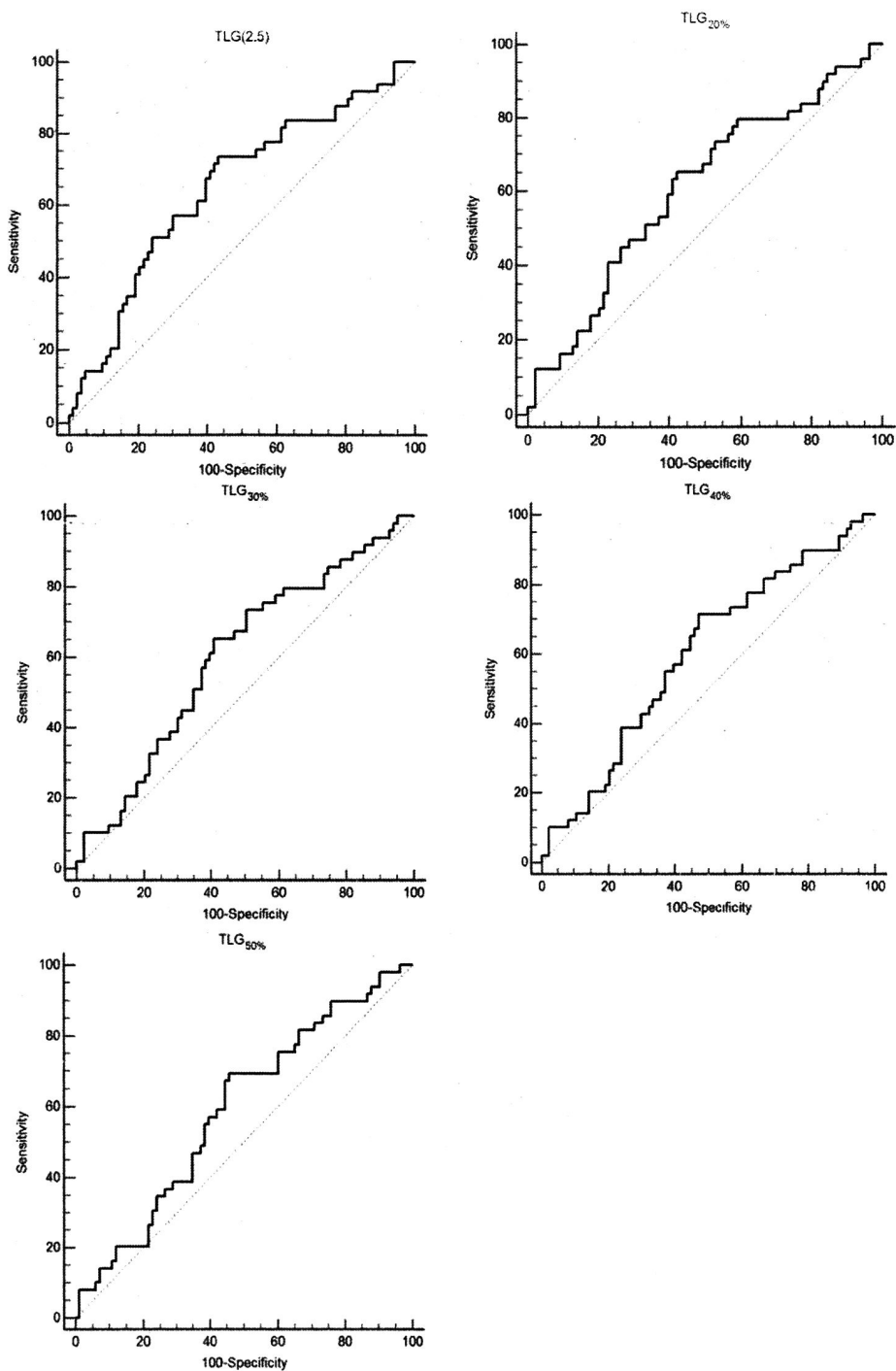


图 1 各参数 ROC 曲线（以肿瘤复发为阳性事件）

表3 132例结直肠癌患者无病生存时间单因素预后分析

临床病理参数	例数	无瘤生存时间 M(P ₂₅ -P ₇₅ 月)	Z 值	P 值
年龄 (岁)			3.05	0.08
≤60	52	32 (15.75-47.50)		
>60	80	26 (13.25-38.75)		
性别			0.04	0.84
男	93	29 (15.00-44.00)		
女	39	25 (13.00-40.00)		
原发肿瘤部位			1.46	0.23
结肠	48	28.50 (14.25-45.50)		
直肠及乙状结肠	84	27 (14.25-40.50)		
CEA,ng/dl			9.26	0.00
≤5	61	30 (17.00-47.00)		
>5	71	26 (13.00-36.00)		
CA19-9, ng/dl			8.86	0.00
≤37	95	30 (16.00-46.00)		
>37	37	21 (11.50-30.50)		
淋巴结转移			8.29	0.00
无转移	77	29 (15.00-46.00)		
有转移	55	26 (13.00-38.00)		
临床分期			8.56	0.00
I-II	80	28.50 (15.00-45.50)		
III-IV	52	26.50 (13.00-39.50)		
组织学类型			3.57	0.06
腺癌	114	28 (15.00-45.25)		
腺癌伴部分为粘液腺癌	18	26.50 (10.75-32.50)		
术后化疗			8.96	0.03
有化疗	80	26.50 (14.00-44.75)		
无化疗	52	29.00 (18.25-39.00)		
SUVmax			19.74	0.00
≤19.36	96	30 (17.00-46.00)		

¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数预测结肠直肠癌 KRAS 基因突变及术后预后的价值

>19.36	36	19.50 (10.25-32.75)		
MTV _{2.5} (cm ³)			10.46	0.00
≤22.64	62	32 (17.75-46.50)		
>22.64	70	26 (13.75-34.25)		
MTV _{20%} (cm ³)			0.01	0.91
≤21	65	28 (14.00-44.50)		
>21	67	27 (15.00-38.00)		
MTV _{30%} (cm ³)			0.22	0.64
≤14.28	66	27 (13.75-44.25)		
>14.28	66	28 (15.00-39.25)		
MTV _{40%} (cm ³)			0.65	0.42
≤10.15	66	26.5 (13.75-44.25)		
>10.15	66	28.5 (15.00-39.25)		
MTV _{50%} (cm ³)			0.68	0.41
≤6.25	66	26.5 (13.75-44.00)		
>6.25	66	28.5 (15.00-4.00)		
TLG _{2.5} (g)			10.90	0.00
≤117.78	60	32 (17.25-47.5.)		
>117.78	72	26 (14.00-34.75)		
TLG _{20%} (g)			6.01	0.01
≤129.74	65	29 (15.00-46.00)		
>129.74	67	27 (14.00-36.00)		
TLG _{30%} (g)			6.86	0.01
≤107.05	66	29.5 (16.25-46.00)		
>10.705	66	26.5 (14.00-36.00)		
TLG _{40%} (g)			7.41	0.01
≤73.22	58	32 (17.75-48.00)		
>73.22	74	26 (14-35.25.00)		
TLG _{50%} (g)			6.54	0.01
≤56.13	60	28.5 (17.25-46.00)		
>56.13	72	27 (14.00-36.00)		

注: SUVmax: 最大标准摄取值; MTV: 代谢体积; TLG: 糖酵解总量

表 4 影响 132 例结直肠癌患者术后无病生存时间的多因素分析

临床病理因素	β 值	标准误	Wald 值	HR 值	95%可信区间	P 值
CA19-9	0.741	0.293	6.410	2.098	1.182-3.724	0.011
临床分期	0.772	0.290	7.092	2.164	1.226-3.819	0.008
SUVmax	1.196	0.288	17.281	3.308	1.882-5.815	<0.001

注：SUVmax：最大标准摄取值；MTV:代谢体积；TLG:糖酵解总量

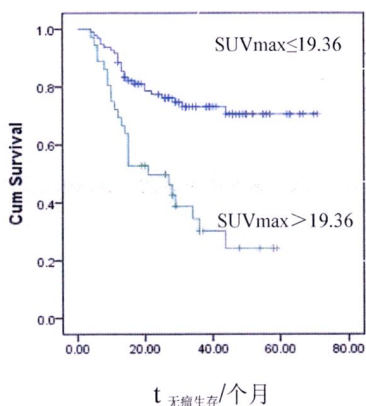


图 2 以 SUVmax 19.36 为界值分组的 132 例结直肠癌患者生存分析

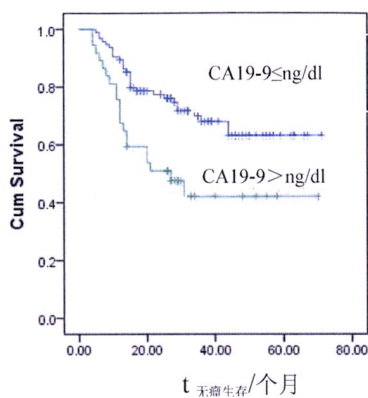


图 3 以 CA19-9 37U/ml 为界值分组的 132 例结直肠癌患者生存分析

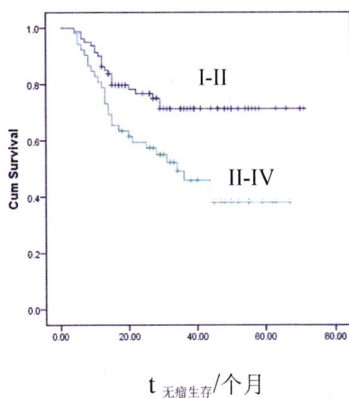


图 4 以 I-II 期及 III-IV 期分两组的 132 例结直肠癌患者生存分析

表 5 132 例结直肠癌患者总生存时间单因素预后分析

临床病理参数	例数	总生存时间 M(P ₂₅ -P ₇₅) (个月)	Z 值	P 值
年龄 (岁)			2.72	0.10
≤60	52	33.5 (25.25-49.5)		
>60	80	30 (20.75-43.75)		
性别			2.04	0.15
男	93	33 (26.50-46.00)		
女	39	26 (18.00-40.00)		
原发肿瘤部位			1.16	0.28
结肠	48	32.5 (17.50-46.00)		
直肠及乙状结肠	84	31 (26.00-45.00)		
CEA,ng/dl			10.17	0.00
≤5	61	32 (24.50-47.00)		
>5	71	30 (22.00-39.00)		
CA199, ng/dl			12.31	0.00
≤37	95	32 (24.00-46.00)		
>37	37	29 (19.50-38.50)		
淋巴结转移			2.30	0.13
无转移	77	32 (24.00-46.00)		
有转移	55	31 (22.00-45.00)		
临床分期			1.62	0.20
I-II	80	32 (24.25-46.00)		
III-IV	52	30.5 (22.25-45.00)		
组织学类型			3.88	<0.05
腺癌	114	32 (24.00-46.00)		
腺癌伴部分为粘液腺癌	18	28.5 (19.00-36.00)		
术后化疗			1.672	0.196
有化疗	80	32 (23.5-46)		
无化疗	52	30.5 (21.00-40.05)		
SUVmax			7.29	0.01

≤19.36	96	33 (26.00-46.00)		
>19.36	36	29 (19.25-37.50)		
MTV _{2.5} (cm ³)			6.32	0.01
≤22.64	62	35 (24.75-48.00)		
>22.64	70	30 (21.50-40.00)		
MTV _{20%} (cm ³)			0.52	0.47
≤21	65	32 (20.00-46.00)		
>21	67	30 (26.00-44.00)		
MTV _{30%} (cm ³)			0.13	0.72
≤14.28	66	32.5 (20.00-46.00)		
>14.28	66	30 (25.25-44.25)		
MTV _{40%} (cm ³)			0.16	0.69
≤10.15	66	33.5 (23.00-46.00)		
>10.15	66	30 (22.75-44.25)		
MTV _{50%} (cm ³)			0.74	0.39
≤6.25	66	34.5 (23.00-46.00)		
>6.25	66	29.5 (22.75-45.25)		
TLG _{2.5} (g)			10.94	0.00
≤117.78	60	35.5 (25.25-48.00)		
>117.78	72	29 (20.50-39.50)		
TLG _{20%} (g)			6.69	0.01
≤129.74	65	33 (22.00-47.00)		
>129.74	67	30 (23.00-40.00)		
TLG _{30%} (g)			7.36	0.01
≤107.05	66	34 (23.00-48.00)		
>107.05	66	30 (22.75-40.00)		
TLG _{40%} (g)			10.41	0.00
≤73.22	58	37 (25.75-49.25)		
>73.22	74	29.5 (20.00-38.25)		
TLG _{50%} (g)			10.60	0.00
≤56.13	60	35.5 (25.25-48)		
>56.13	72	30 (20.5-39.75)		

注：SUVmax：最大标准摄取值；MTV：代谢体积；TLG：糖酵解总

表6 影响132例结直肠癌患者术后总生存时间的多因素分析

临床病理因素	β值	标准误	Wald 值	HR 值	95%可信区间	P 值
CA19-9	1.515	0.454	11.127	4.550	1.868-11.084	0.001
SUVmax	1.006	0.451	4.967	2.735	1.129-6.624	0.026
TLG50%	1.740	0.635	7.502	5.699	1.640-19.801	0.006

注：SUVmax：最大标准摄取值；MTV：代谢体积；TLG：糖酵解总量

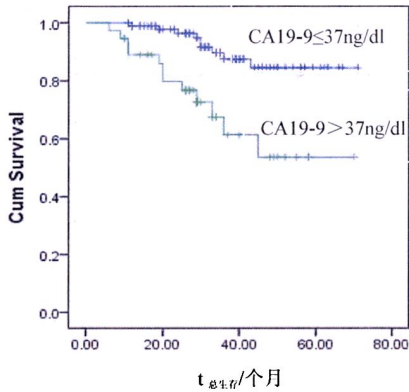


图5 以CA19-9 37ng/dl为界值分组的132例结直肠癌患者总生存分析

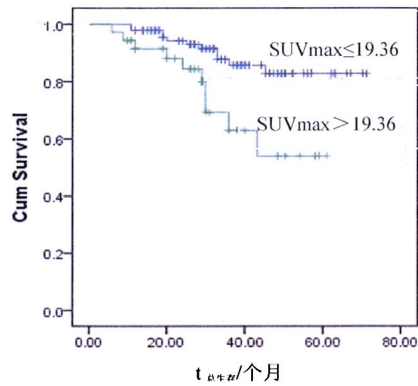


图6 以SUVmax 19.36为界值分组的132例结直肠癌患者总生存分析

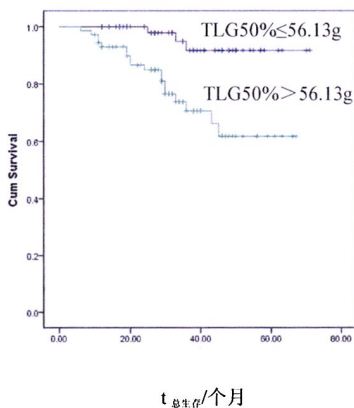


图7 以TLG_{50%} 56.13g为界值分组的132例结直肠癌患者总生存分析

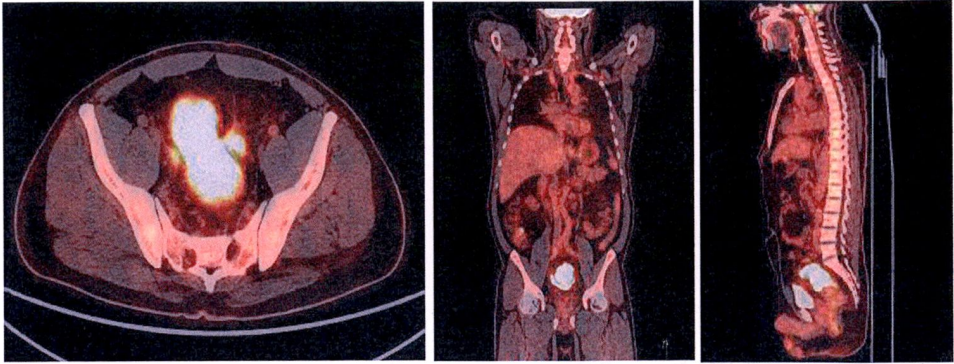


图8 患者男, 43岁, 大便带血1月, ^{18}F -FDG PET/CT 融合图像示直肠、乙状结肠肠壁明显增厚, 呈软组织肿块影, FDG 摄取增高, $\text{SUV}_{\text{max}}=41$ (高于界值), 术后病理: 中分化腺癌, DFS 为 15 个月。

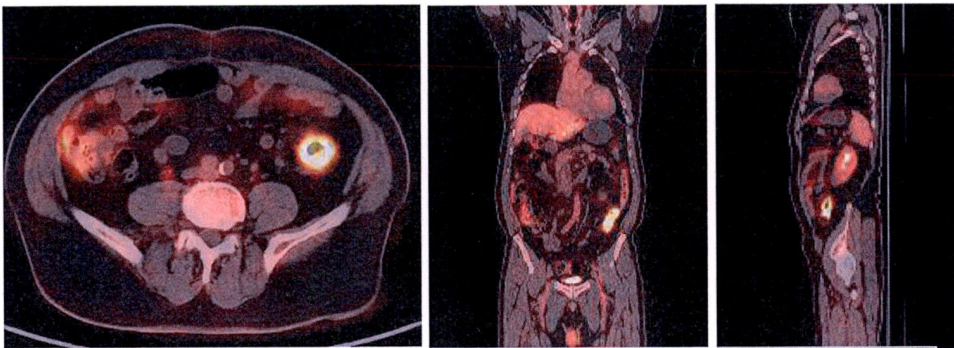


图9 患者男, 67岁, 腹痛1月, ^{18}F -FDG PET/CT 融合图像示降结肠管壁不均匀增厚, 管腔狭窄, FDG 摄取增高, $\text{SUV}_{\text{max}}=10.8$ (低于界值), 术后病理: 中分化腺癌, 至随访截止时间, 患者仍存活。

(四) KRAS 基因与预后分析

132 例患者中 123 例 (男性 86 例, 女性 37 例, 中位年龄 63 岁) 患者行 KRAS 基因检测, 其中 KRAS 基因突变型 58 例, 野生型 65 例。中位随访时间为 34 个月 (10-71 个月), 随访期间 48 例患者复发、进展, 21 例死亡。123 例患者中位 DFS 为 26 个月 (4-71 个月), 1、3 年无病生存率分别为 81.30%、56.91%; 中位 OS 为 30 个月 (6-71 个月), 1、3 年总生存率分别为 91.87%、73.17%。

对此 123 例患者进行 KRAS 基因突变与预后分析, Log-rank 检验单因素分析显

示, KRAS 基因突变与否与患者的 DFS ($P=0.598$)及 OS($P=0.636$)均无相关性。以 $SUV_{max}=15.5$ 为界值, PET/CT 相关参数对此组患者 KRAS 基因突变诊断的准确性为 57.72% ((灵敏度: 54.54%, 特异度: 58.82%, 阳性预测值: 51.72%, 阴性预测值:61.53%))。

四、讨论

CRC 作为世界范围内的常见恶性肿瘤之一, 一直备受关注, 随着医疗技术的发展, 结直肠的预后相对较好, 虽然现在对 CRC 预后的研究已经达到分子水平, 并不断发现新的预后因子, 但目前临床上尚未得到权威的预后指标。常用的预后指标包括年龄、淋巴结转移、临床分期、肿瘤指标 (CEA、CA19-9)、组织学类型、基因突变、手术类型及相关放化疗等。本研究中只有 CA19-9 与患者的 DFS 及 OS 相关。CEA 可以作为术后检测复发及治疗效果的指标, 陈原^[10]等对 152 例结肠癌根治术后患者随访, 发现 CEA 是预后的独立预后因素, 我们的研究结果显示 CEA 升高患者提示预后较差, 但并不是 OS 的独立预后因素, 可能与样本有关。临床分期较高者 DFS 较短, 但并不是影响 DFS 的独立预后因素, 丁重阳^[11]等随访了 80 例 CRC 患者结果表明临床分期为 III-IV 期是 CRC 患者 DFS 及 OS 的独立危险因素, 与我们研究结果不一致, 其原因可能与样本及样本量有关。在 CRC 病理类型中, 黏液腺癌患者预后最差, 我们研究结果表明病理类型为腺癌伴部分粘液腺癌的患者总生存时间较病理类型仅为腺癌的患者差, 但不是影响生存的独立因素。化疗患者 DFS 时间长, 但并不是 DFS 及 OS 的独立预后因素, 原因可能与样本有关。

¹⁸F-FDG PET-CT 作为一种无创的活体功能显像并与解剖显像相融合的成像方式, 对于术前了解 CRC 患者临床分期已得到较好的应用, 同时在检测复发、术后再分期、治疗疗效的评估方面具有相对的优势。¹⁸F-FDG PET-CT 对于 CRC 根治术后的预后评估近几年也得到了相关研究。Lee^[12]等收集 163 例 CRC 患者, 采用 Kaplan-Meier 统计发现原发肿瘤 SUV_{max} 与 DFS 没有明显的相关性。Deantonio^[13]等分析直肠肛管癌患者数据也发现 SUV_{max} 与 DFS、OS 都无直接联系。王晓燕^[6]等对 92 例 CRC 患者信息进行分析, 同样得出 SUV_{max} 对 CRC 患者术后预后并无

特殊价值。丁重阳^[11]等随访了 80 例 CRC 患者也证实 SUVmax 与 DFS 及 OS 均无相关性。日本的 OGAWA^[14]等对 325 例患者信息进行分析, 统计结果也显示 SUVmax 与患者总生存率无特殊关联性。但 Shi^[15]等收集的 107 例患者数据却发现 SUVmax 可以预测病人的生存期, 以 SUVmax=11.85 为界值 (敏感性及特异性分别为 73.3% 及 75.3%), 当 SUVmax>11.85 时,患者的中位生存期为 37 个月, 当 SUVmax<11.85 时,患者的生存期超过 60 个月, 显示了界值上下生存期的明显差异。此次我们的研究结果证明 SUVmax 与 DFS 及 OS 相关, 以 SUVmax=19.36 为界, log-rank 检验结果表明界值上下两组患者的 DFS 及 OS 明显不同, COX 比例风险模型分析发现 SUVmax 是 DFS 及 OS 的独立预后因素。

既往众多研究者认为, SUVmax 仅能代表肿瘤某一体素的代谢情况, 无法反应肿瘤整体情况而无法评估 CRC 患者预后。但 Shi^[15]等及我们的研究表明 SUVmax 与预后相关, 我们认为 SUVmax 虽然无法反应肿瘤的整体情况, 但其代表了肿瘤内部代谢最高的体素, 因为 SUVmax 越高, 说明肿瘤代谢越活跃, 其恶性程度越高, 与预后相关。

日本的 OGAWA^[14]等对 325 例患者信息进行分析, 发现代谢体积 (metabolic volume, MV)、病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis,TLG)等参数可以预测生存期。根据 ROC 曲线将 MV、TLG 的界值分别定为 25.23 cm³ (AUC=0.589, 95%CI=0.484-0.686)和 341.89 (AUC =0.562, 95% CI=0.460-0.659), 根据 MV、TLG 的界值分别分成两组, log-rank 检验发现低于或高于界值的两组患者 5 年生存率明显不同 (91.7%vs 83.8%和 92.1%vs70.1%); COX 比例风险模型分析得出 TLG 为生存率的独立预后因素。同样的方法, 丁重阳^[11]等随访了 80 例 CRC 患者, 通过 ROC 曲线将 MTV、TLG 的界值分别定为 18.79cm³ (灵敏度为 86.2%, 特异度为 68.3%) 和 142.05 (灵敏度为 75.9%, 特异度为 70.7%), log-rank 检验发现低于或高于界值的两组患者 3 年 DFS (48.7% vs25.5%和 51.3%vs21.9%) 及 3 年 OS (48.7% vs27.9%和 51.3%vs24.4%)明显不同; COX 比例风险模型分析表明 TLG 是患者术后 DFS(P<0.05) 及 OS (P<0.05)的独立危险因素。我们的研究中也得出 TLG_{50%}与 OS 相关, 以 TLG_{50%}=56.13g 为界, log-rank 检验结果表明界值上下两组患者的 OS 明显不同, COX

比例风险模型分析发现 TLG_{50%}是 OS 的独立预后因素。

研究者认为 MTV、TLG 更好的代表肿瘤负荷以及肿瘤的生物行为^[16]，与预后的相关性更大，虽然目前 MTV、TLG 对于 CRC 患者根治术后预后的研究相对较少，但 TLG 对预后的预测价值值得肯定。

王晓燕^[6]等对 92 例 CRC 患者信息进行分析发现其引用的参数 T/N 比值（肿瘤与正常组织的放射性基线比值）可预测 DFS，以 ROC 曲线得出 T/N 比值的界值（6.9）为界（灵敏度为 51.4%、特异度为 74.5%）分成两组，log-rank 检验发现界值上下两组 DFS 明显不同（18.8±2.7vs37.7±3.9 月）；COX 比例风险模型分析发现 T/N 比值是影响患者 DFS 的独立预后因素。我们此次研究中没有引用此参数，此后我们会进一步探究。

本研究中 ¹⁸F-FDG PET-CT 相关参数与临床病理特征的关系显示，各阈值下的 MTV 主要与肿瘤位置、组织学类型相关，分析原因 MTV 代表肿瘤的体积，可能说明随着肿瘤的增大，肿瘤异质性增大，容易向恶性程度高的粘液腺癌发展，同时随着肿瘤的生长，组织浸润加深。各阈值下的 TLG 主要与 CEA、淋巴结转移等有关，分析原因 TLG 更好的反映了肿瘤负荷，随着肿瘤负荷增大，肿瘤的局部组织浸润及淋巴结转移的几率增大。

另外众多研究表明，KRAS 基因与预后及远处转移相关。Kwak^[17]等最新的 Meta 分析证明 KRAS 基因突变（第 13 密码子突变）患者的 OS 较基因野生型患者的 OS 差。刘佳萱^[18]等仅针对中国人的 Meta 分析也证明 KRAS 基因突变能增加 CRC 患者疾病进展风险，影响患者的 PFS 及 OS；厉金雷^[19]等分析的 240 例大肠癌患者结果也表明 KRAS 基因突变患者的 3 年生存率低于基因野生型（64.3%vs93.3%,P=0.00）。而我们的研究表明 KRAS 基因与 CRC 患者的预后无明显相关性。分析其原因：

（1）随访时间相对较短 结直肠癌病人预后相对较好，我们的中位随访时间只有 34 个月，不到 3 年，众多文献的随访时间在 3 年以上^[20-22]，所以随访时间内没有观察到足够的复发及死亡病例，造成结果的偏差。（2）影响结直肠癌预后因素众多，如患者临床分期等，众多研究^[20,22]针对 III 期及以上的患者进行研究，而我们并未对患者根据临床分期进行分类研究，可能造成了结果的差异。（3）样本出现了偏倚 预

后的总样本中筛选出行 KRAS 基因检查的患者,造成了样本偏倚,且此样本中 PET/CT 对 KRAS 基因突变预测的准确率极低,与我们前期研究不符,充分说明了样本的偏倚。所以针对上述情况,我们会继续对病人进行随访及增加样本量并分类进行进一步研究。

另外我们研究还存在一些不足:(1)我们的研究为单机构回顾性研究,可能存在标本的偏倚。(2)把结肠癌与直肠癌联合起来分析根治术后的转移复发和影响预后的因素,结果可能存在偏差。其中最主要是表现在术后的局部复发率上,直肠癌尤其是低位直肠癌患者受到解剖位置的影响,其距切缘的长度将受到一定限制,其局部的复发率要明显的高于结肠癌,而结肠癌患者由于切缘长度能得到足够的保证,较少出现术后局部的复发。(3)没有将术后化疗方案进行分类研究,因为术后的化疗方案众多,并且使用的患者数量相差大,所以没有将其作为一个预后因素,后续我们会继续增加样本量进行分类研究。

五、结论

^{18}F -FDG PET/CT 相关参数 SUVmax 是影响结直肠癌患者术后 DFS 及总 OS 的独立危险因素,TLG_{50%}影响结直肠癌患者术后 OS 的独立危险因素, ^{18}F -FDG PET/CT 相关参数 SUVmax、TLG_{50%}可以用于评估 CRC 患者的预后,参数值越高,预后越差。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015.[J]CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-32.
- [2] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤, 2017, 26(1): 1-7.
- [3] Xu J, Qin X, Wang J, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of hepatic metastasis of colorectal cancer[J]. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 2011;137(9): 1379-1396.
- [4] Chirindel A, Alluri KC, Chaudhry MA, et al. Prognostic Value of FDG PET/CT-Derived Parameters in Pancreatic Adenocarcinoma at Initial PET / CT Staging[J]. AJR Am J Roentgenology, 2015, 204(5):1093-1099.
- [5] 王玉涛,汪建华,张建,等. 食管癌 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖 PET/CT 检查特征[J].中华消化外科

- 杂志, 2015, 14(12):1047-1052.
- [6] 王晓燕, 彭贵娟, 张祥松等. 基于 ¹⁸ 氟-脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层成像术的最大标准化摄取值和放射线基线比值与结直肠癌术后预后的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(3): 232-237.
- [7] Hyun SH, Choi JY, Shim YM, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with esophageal carcinoma[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2010, 17(1):115-122.
- [8] Man KC, Jeong HS, Sang GP, et al. Metabolic tumor volume of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer[J]. *Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2009, 15(18):5861-8.
- [9] Xie P, Yue J-B, Zhao H-X, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET-CT metabolic index for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2010, 136(6):883-889.
- [10] 陈原, 姚德茂, 杨建华, 等. 结肠癌 152 例根治术后临床预后因素分析[J]. 临床医学, 2015, 35(9):7-10
- [11] 丁重阳, 李天女, 郭喆, 等. ¹⁸ 氟-氟代脱氧葡萄糖 PET/CT 检查判断结直肠癌术后预后的临床价值[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(10):1018-1025.
- [12] JE Lee, SW Kim, JS Kim, et al. Prognostic value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in resectable colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18:5072-5077.
- [13] L Deantonio, ME Milia, T Cena, et al. Anal cancer FDG-PET standard uptake value: correlation with tumor characteristics, treatment response and survival[J]. *ONCOLOGY IMAGING*, 2016, 121:54-59.
- [14] S Ogawa, M Itabashi, C Kondo, et al. Prognostic Value of Total Lesion Glycolysis Measured by ¹⁸F-FDG-PET/CT in Patients with Colorectal Cancer[J]. *Anticancer Research*, 2015, 35(6): 3495-3500.
- [15] Shi D, Cai G, Peng J, et al. The preoperative SUVmax for ¹⁸F-FDG uptake predicts survival in patients with colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1):991.
- [16] Park GC, Kim JS, Roh JL, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by ¹⁸F-FDG PET/CT in advanced-stage squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx[J]. *Annals of Oncology*, 2013, 24(1): 208-214.
- [17] Kwak MS, Cha JM, Yoon JY, et al. Prognostic value of KRAS codon 13 gene mutation f

- or overall survival in colorectal cancer[J]. *Medicine*, 2017, 96(35):e7882.
- [18] 刘佳萱, 赵君, 陈璐斯, 等. KRAS 基因突变与中国结直肠癌患者预后相关性系统评价[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, (26):4270-4278.
- [19] 厉金雷, 蔡剑辉, 任约翰, 等. Nras、Braf、Kras、Pik3ca 基因突变检测在大肠癌治疗和预后中的临床价值研究[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(23):1-5.
- [20] 刘建化, 黄成智, 曾卫强, 等. KRAS 突变和微星不稳定与 III 期结直肠癌患者临床病理特征及预后的相关性[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(10):1837-1844.
- [21] 祁秀敏, 张熔熔, 孙屏, 等. KRAS 基因突变与大肠癌临床病理特征及预后的关系[J]. *江苏医药*, 2017, 43(7):464-468.
- [22] 杨冬阳, 赖晓嵘, 黎莹, 等. IV 期结直肠癌轻微症状患者原发灶切除和 KRAS 基因突变对其预后的影响[J]. *吉林大学学报*, 2017, 43(4):805-811.

文献综述

¹⁸F-FDG PET/CT 对结直肠癌临床预后的应用价值

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内常见的恶性肿瘤之一。在发达国家中是第三大常见肿瘤,并是第二大引起死亡的原因^[1]。在我国的发病率及死亡率均居第五为,近年来我国 CRC 的发病率也呈上升趋势^[2-4],但由于对 CRC 早期诊断水平的提高及多学科协作治疗手段的应用, CRC 患者预后有明显提升^[5-10]。无论是临床医生还是患者都非常关注疾病的预后,而 CRC 预后也成为近年来的研究热点,因一定阶段通过对疾病预后风险的评估可以帮助临床医生制定最佳的治疗方案,减少医学资源的浪费^[11]。目前对于 CRC 预后出现很多评估方法,像在临床病理水平包括局部血管侵犯^[12]、肿瘤标志物^[13]、肿瘤的大小^[14]、远处转移及淋巴结转移^[15]等可以在一定水平判断预后,同时一些分子水平包括表达的各种蛋白如 Ki67、PCNA 等对结直肠癌的预后也有一定的价值^[16]。但这些均为有创检查,且只能在术后获得,如何在术前使用无创的方法获得 CRC 患者预后的信息就显得尤为重要,且更能被临床医生和患者接受。

目前影像手段作为一种无创检查评估 CRC 患者的预后已经引起重视,如 CT (computed tomography)、MRI(magnetic resonance imaging)通过对疾病局部进展情况、有无局部淋巴结转移及远处器官的转移情况可以起到一定的预后评估作用,但尚有待讨论^[17]。而 ¹⁸F-FDG PET/CT 作为功能显像及解剖显像相融合的检查手段,近年来得到越来越普遍的应用。¹⁸F-FDG PET/CT 不仅对 CRC 早期诊断、临床分期、治疗药物疗效评估、监测复发等有相对的优势^[18-20],同时对结直肠癌患者的预后也有一定的应用价值。¹⁸F-FDG PET/CT 即可定性又可定量,定性主要靠病灶与本底的对比,半定量主要靠参数的应用^[11]。PET/CT 中的很多参数对预后的判断在近年来已得到相关研究。但 ¹⁸F-FDG PET/CT 对 CRC 预后的价值仍存在争议^[21-23],本文旨在总结近年来 ¹⁸F-FDG PET/CT 对 CRC 临床预后的一些研究进展。

一、¹⁸F-FDG PET/CT 的相关参数

¹⁸F-FDG PET/CT 常用的参数如标准摄取值(standardized uptake value,SUV), SUVmax (Maximum standardized uptake value) 是感兴趣区内 FDG (18F-fluorodeoxy-glucose) 摄取最高的体素; SUVmean (Mean standardized uptake value) 是某个感兴趣区域内所有体素 FDG 摄取的平均值; SUVpeak (peak standardized uptake value) 为一种特殊的 SUVmean, 其感兴趣区为病灶内的一个具有固定形状和大小的区域, 此区域可以是围绕 SUVmax 的区域, 也可来自病灶中摄取 FDG 最高的区域。肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)表示代谢活跃的肿瘤体积的大小, 可以通过固定的 SUV 界值或 SUV 百分比计算得出, 反应肿瘤的负荷量。病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis,TLG)是通过 MTV 与 SUVmean 相乘得出, 更好的反应肿瘤负荷, MTV 和 TLG 作为肿瘤预后参数在食管癌^[24]、头颈部恶性肿瘤^[25-26]中已得到很好的应用。另外还有一些其他的最新参数, 包括肿瘤与正常组织的放射性基线比值 (T/N 比值), 正常组织可以为肝脏或纵膈内大血管的放射性基线。肿瘤-本底比值 (tumor-to-backg-round ratio, TBR)反映的是肿瘤组织相对于正常组织的代谢活性程度, 是衡量肿瘤葡萄糖代谢活性以及评估化疗效果的有效指标。标准化 SUVpeak (normalized SUVpeak, nSUVpeak), 为了消除阅片者个体差异, 选取一定大小的正常肝脏组织, 得到肿瘤组织与正常肝脏组织 SUVpeak 的比值, 同样的方法可得到 nMTV、nTLG。

二、¹⁸F-FDG PET/CT 对 CRC 术前无辅助治疗的预后价值

¹⁸F-FDG PET/CT 对于术前未行任何辅助治疗, 根治术后根据分期及淋巴结阳性与否行化疗、放疗及联合放化疗的 CRC 患者预后有一定价值, 但各参数的价值不同。Lee^[22]等收集 163 例 CRC 患者信息, 采用 Kaplan-Meier 统计发现原发肿瘤的最大标准摄取值 (SUVmax) 与 DFS 没有明显的相关性。同样 Deantonio^[27]等分析直肠癌管癌患者数据也发现 SUVmax 与 DFS、OS)都无直接联系。王晓燕^[28]等对 92 例 CRC 患者信息进行分析, 同样得出 SUVmax 对 CRC 患者术后预后并无特殊价值, 但其引用的参数 T/N 比值 (肿瘤与正常组织的放射性基线比值) 可预测 DFS, 以 ROC

曲线得出 T/N 比值的界值 (6.9) 为界(灵敏度为 51.4%、特异度为 74.5%)分成两组, log-rank 检验发现界值上下两组 DFS 明显不同 (18.8±2.7vs37.7±3.9 月); COX 比例风险模型分析发现 T/N 比值是影响患者 DFS 的独立预后因素。日本的 OGAWA^[29] 等对 325 例患者信息进行分析, 统计结果显示 SUVmax 与患者总生存率无特殊关联性; 而代谢体积 (metabolic- volume, MV)、病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG) 等参数可以预测生存期。根据 ROC 曲线将 MV、TLG 的界值分别定为 25.23 cm³ (AUC=0.589, 95%CI= 0.484-0.686) 和 341.89g (AUC =0.562, 95% CI=0.460-0.659), 根据 MV、TLG 的界值分别分成两组, log-rank 检验发现低于或高于界值的两组患者 5 年生存率明显不同 (91.7%vs 83.8%和 92.1%vs70.1%); COX 比例风险模型分析得出 TLG 为生存率的独立预后因素。同样的方法, 丁重阳^[30] 等随访了 80 例 CRC 患者, 通过 ROC 曲线将 MTV、TLG 的界值分别定为 18.79cm³ (灵敏度为 86.2%, 特异度为 68.3%) 和 142.05 g (灵敏度为 75.9%, 特异度为 70.7%), log-rank 检验发现低于或高于界值的两组患者 3 年 DFS (48.7% vs25.5%和 51.3%vs21.9%) 及 3 年 OS (48.7% vs27.9%和 51.3%vs24.4%) 明显不同; COX 比例风险模型分析表明 TLG 是患者术后 DFS (P<0.05) 及 OS (P<0.05) 的独立危险因素, 而 SUVmax、SUVmean 与 DFS 及 OS 均无相关性。

但 Shi^[31] 收集的 107 例患者数据却发现 SUVmax 可以预测病人的生存期, 以 SUVmax=11.85 为界值 (敏感性及特异性分别为 73.3%及 75.3%), 当 SUVmax>11.85 时, 患者的中位生存期为 37 个月, 当 SUVmax<11.85 时, 患者的生存期超过 60 个月, 显示了界值上下生存期的明显差异。

以上研究显示 SUV 对预测预后价值差异大, 更多的证明 SUV 值无法对术前 CRC 患者预后进行评估, 而 MTV、TLG 却能表现相对的预后价值, 可能因为 MTV、TLG 能更好的反应肿瘤的负荷量以及肿瘤的生物学行为, 但仍需进一步研究。

三、¹⁸F-FDG PET/CT 对 CRC 术前新辅助治疗后的预后价值

局部进展期结直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 患者可行根治性切除手术, 但患者术后容易复发, 为减少复发, 近年来采用新辅助放化疗 (neoadjuvant

chemoradiotherapy, NCR) 作为局部进展直肠癌的标准治疗方案^[32-33], NCR 可以降低患者的术前分期及肿瘤的大小, 增加了手术切除的机会^[32], 同时肿瘤对 NCR 治疗的敏感性可以进一步指导后期治疗。由于 NCR 后局部组织的反应改变, 常规 MR 对病情的评估受到了限制^[34-36]。¹⁸F-FDG PET/CT 却成为评估 NCR 后的优势诊断手段, 因治疗后存活肿瘤组织对 FDG 的摄取, 可以清晰的显示剩余病灶的大小、部位及活性, 并且不受局部纤维组织及坏死组织的干扰^[37]。近年 ¹⁸F-FDG PET/CT 评估 NCR 治疗前后肿瘤组织的反应情况的研究越来越多。NCR 治疗前及治疗过程中 (一般放疗 3 个周期后) 行 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像, 治疗前后 PET/CT 各参数变化情况可以反映肿瘤组织对化疗药物的反应情况, 其中完全的病理缓解 (pCR) 可以达到 15%~30%^[38]。pCR 可以减少疾病的复发、协助后期治疗方案的实施及调整, 甚至可以判断患者预后。

Kim^[39]等收集了 64 例局部进展期结直肠癌患者信息, 放疗 (45Gy) 及口服希罗达治疗前 ¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数 SUVmax1、TLG1、MTV1, 治疗后参数 TLG2 及治疗前后相关参数的变化值: Δ SUVmax、 Δ SUVmean、 Δ MTV、 Δ TLG 等均可预测无复发时间 (recurrence-free survival, RFS) 及 OS, 以 MTV1=34.9cm³ (敏感性: 78.6%, 特异性: 80%) 及 Δ TLG=47.3% (敏感性: 78.6%, 特异性: 60%) 为界值分别分成两组, Kaplan-Meier 生存曲线可显示两组患者 RFS 及 OS 的不同; COX 比例风险模型得出 MTV1、 Δ TLG 为患者 OS 的独立预后因素。类似的治疗方法, Koo^[40]等收集的 103 例患者信息, 以危害比 (hazard ratios,HR) 及置信区间 (95% confidence interval,CI) 表示, 以治疗后的 SUVmax (SUVmax2) =2.5 及 Δ SUVmax (the change in SUVmax)=62.2% 为界值分别分成两组, Kaplan-Meier 生存曲线显示两组患者 OS 的差异。 Δ SUV 对 NCR 治疗后患者的预后在更早期的 Young H, Baum R^[41]及 Dimitra-kopoulou-Strauss^[42]等的相关研究中也有体现, 目前, ¹⁸F-FDG PET/CT 对 NCR 治疗后的结直肠癌患者预后的相关性研究还太少, 需要更多样本量的收集, 但对临床却有参考价值^[43]。

四、¹⁸F-FDG PET/CT 对 CRC 肝转移患者的预后价值

据统计肝脏的转移瘤约有 40%~50%是来自结直肠癌^[44]，尽管诊断水平高，但约有 25%左右的患者发现结直肠原发肿瘤时就已有肝脏的转移，而 50%的 CRC 患者最终会出现肝转移瘤^[45]，转移灶的出现会大大降低患者的生存时间，但肝转移灶的切除会改善患者预后。遗憾的是，目前对结直肠癌肝转移 (colorectal liver metastasis, CRLM) 患者的预后的研究相对较少，而 ¹⁸F-FDG PET/CT 在此已经做了相关研究。Lee^[45]等评估 120 例结直肠癌同时性伴肝转移并行根治性手术的患者情况，术前未行任何治疗，PET/CT 检查采用标准化 SUVpeak (normalized SUVpeak, nSUVpeak)、MTV、TLG 同时分析原发肿瘤及肝转移灶，以危害比 (hazard ratios,HR) 及置信区间 (95% confidence interval,CI) 表示。Kaplan-Meier 统计法显示肝脏 SUVpeak 与原发肿瘤 SUVpeak 的比值 (P=0.004) 与 RFS 有关，肝脏的 nSUVpeak (P=0.006)、nTLG (P=0.023) 与 OS 相关；COX 比例风险模型分析发现肝脏 nSUVpeak (P=0.048)、原发肿瘤 nSUVpeak (P=0.047) 及二者比值 (P=0.038) 是 RFS 的独立预后因素。同样的病人入选标准及统计方法，HUANG^[46]等用 SUVmax、MTV、TBR，评估一组 61 例患者预后，以 MTVmean 为界值 (界值为 54.4cm³) 分成两组，Kaplan-Meier 生存曲线可清晰显示两组 OS 的不同，而 SUVmax、TBR 与 DFS 及 OS 并无明显的相关性。

虽然肝脏转移灶的切除可以改善预后，但是适合手术的患者只有 10%-20%^[47]，而新辅助化疗可以为患者争取手术的机会，消除不可见的微小转移灶，同时辅助化疗前对患者预后的评估可为临床医生制定最佳治疗方案^[34,48,49]，¹⁸F-FDG PET/CT 对此类患者的预后评估有优势。Muralidharan^[50]等收集了 30 例 CRLM 患者辅助化疗后信息，以 MTV=16cm³ (P=0.015) 及 TGV (tumor glycolytic volume)=65g (P=0.001) 为界值分别分成两组，log-rank 检验发现高于或低于界值的两组患者 3 年生存率明显不同 (45.5%vs88%和 40%vs88.7%)，但 SUVmax (P=0.165) 及 SUVmean (P=0.859) 与 OS 相关性不大。Lau^[51] 等得出的结果略有不同，他们分析了 37 例 CRLM 患者数据。通过 Kaplan-Meier 统计法分析，辅助化疗前后患者的 Δ SUVmax (参数值减少等于 100%) 与患者的 2 年 OS (AUC=0.84) 及 RFS (AUC=0.73) 明显相关，同时化疗后的 SUVmax (AUC=0.71, P<0.05)、MTV (AUC=0.70, P<0.05)、TGV (A

UC=0.72, $P<0.05$) 值与 2 年 OS 相关; COX 比例风险模型分析 SUVmax 的变化值为 RFS 及 OS 的独立预后因素。

以上研究的患者无论行辅助化疗与否, PET/CT 检查后都进行了肝脏转移灶的根治性手术, 所以患者的生存期明显延长, 但对于失去手术机会及化疗耐药的患者, 采用 ^{90}Y 选择性内放射治疗 (selective internal radiation therapy, SIRT) 等姑息治疗, PET/CT 依然可以在一定程度上评估患者预后, Fendler^[52] 等收集了 78 例病人信息, log-rank 检验分析表明姑息治疗后 MTV 和 TLG 有变化的病人 (参数值减少超过 30%) OS 明显延长 (92vs49wk [$P=0.006$] 和 91vs48wk [$P=0.025$]), 但是治疗后 SUVmax 及 SUVpeak 的改变与 OS 并无明显关系, 这跟先前 Gulec^[53] 所报道的结果一致。Soydal^[54] 等对 35 例患者信息进行分析, 以 $\Delta\text{TLG}=26.5\%$ (敏感性 64%; 特异性 85%, $\text{AUC}=0.717\pm 0.087$, $P=0.034$) 为界值, log-rank 检验分析发现高于与低于界值的患者的生存期有明显差异 (20.76 \pm 2.71vs11.32 \pm 1.18wk)。Edalat^[55] 等选取参数 SAM (standardized added metabolic)、TGA (total glycolytic activity) 评估了一组 16 例患者的中位 OS, 将 ΔSAM ($P=0.007$) 及 ΔTGA ($P=0.001$) 大于 30% 定义为治疗后有反应, 否则为无反应组, 统计结果表明有反应组与无反应组生存期明显不同 (22.7 vs 6.7 wk 和 33.7vs6.7wk)。

总之对 CRLM 患者无论给予何种治疗方式 MTV 及 TLG 对预后评估价值值得肯定, 但 SUV 仍存在争议。

五、 ^{18}F -FDG PET/CT 对 CRC 多发转移患者的预后价值

对于结直肠癌晚期患者, 因全身多发转移灶而失去手术机会, 对预后了解尤为重要。肿瘤后期病人身体条件差, 了解病灶对化疗药物的反应及预后可以终止无效治疗, 减少不必要的药物副作用, 尝试其他的治疗方案。Hendlisz^[56] 等对结直肠癌多处转移 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 的患者分析发现, 无论化疗方案如何选择, 一个周期化疗后有反应 ($\Delta\text{SUVmax}>15\%$ 为有反应) 的患者 OS (27 个月) 与无反应的患者 OS (11 个月) 明显不同; COX 比例风险模型分析 $\Delta\text{SUVmax}>15\%$ 是患者生存预后的影响因素 ($P<0.05$)。Liu^[57] 等对行西妥昔单抗为三线化疗方案的

27 例 mCRC 患者信息进行研究, 治疗前及治疗后的第 1 周及第 4 周行 PET/CT 检查, 采用参数 SUL(SUV normalized to lean body mass, SUL)评估化疗后反应, 设置两种评估方法: (1) PET 评估标准: CMR (病灶完全消退)、PMR (平均 SULpeak 减少<30%)、PMD (平均 SULpeak 增加>30%)、SMD (代谢灶稳定:除了 CMR、PMR、PMD); (2) SULpeak>2 为无反应, 否则为有反应; Kaplan-Meier 生存曲线发现, 治疗前的 SULpeak 的最大值与无进展生存期 (progression-free survival, PFS) (P=0.279)及 OS(P=0.136)无关, 通过方法 2 评估 1 周后对化疗药物有无反应与 PFS 及 OS 相关; 而针对第 4 周评估化疗药物的有无反应, 两种方法均可预测患者 PFS (P 均<0.001) 及 OS (方法 1: P=0.002, 方法 2: P<0.001)

六、总结

综上所述, MTV 及 TLG 等代谢参数对预后的评估值得肯定, 两种参数充分展示肿瘤的负荷量及肿瘤的生物学行为; 而 SUV 对预后的评估价值各学者的研究结果不一, 但对化疗后患者, 无论在哪个阶段, SUV 对预后有一定的价值; 另外, 患者预后与病人的入组标准、后续治疗方案及设置的评估方案也有关。

PET/CT 对结直肠癌预后方面的价值已被很多文献证实, 但仍存在相关的问题:

(1) MTV 及 TLG 对预后价值虽然值得肯定, 但尚未得出较公认的分组阈值; (2) 脱氧葡萄糖在结直肠原发灶是怎样代谢的, 及这与结直肠癌预后是怎样联系的尚未明确; (3) 是否有新的显像剂可以提高显像的特异性及准确性以提高对预后判断的准确性; (4) 结直肠癌患者病程中, 各阶段的治疗方式多种多样, 如何在各阶段运用 PET/CT 提高其临床预后价值。由于 PET/CT 价格较高, 目前在结直肠癌预后方面的研究样本量不足, 国内文献报道尚需多中心大样本的进一步研究。期待 PET/CT 在结直肠癌方面应用的逐渐增多, 其在结直肠癌预后方面的作用将逐步得到明确。

参考文献

- [1] Tam HH, Cook GJ, Chau I, et al. The Role of Routine Clinical Pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT in Predicting Outcome of Colorectal Liver Metastasis[J]. Clinical Nuclear Medicine, 2015, 40(5): 259-64.

- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010,127 (12):2893-2917.
- [3] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(1): 1-7.
- [4] 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 等. 中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(1):2-12.
- [5] 王磊, 刘志华, 汪建平, 等. 我国结直肠癌的诊疗现状[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32 (4):677-67
- [6] Chong G, Cunningham D. et al. Gastrointestinal cancer: recent developments in medical oncology[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2005 , 31 (5) :453-460.
- [7] Punt CJ. et al. New options and old dilemmas in the treatment of patients with advanced colorectal cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2004 , 15 (10) :1453-1459.
- [8] Bennett JJ, Cao D, Posner MC. et al. Determinants of unresectability and outcome of patients with occult colorectal hepatic metastases[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2005,92:64-69.
- [9] Delbeke D, Walker RC, et al. Colorectal Cancer. In: Delbeke D, Israel O (eds) *Hybrid PET/CT and SPECT/CT imaging*[J]. New York:Springer, pp261-292.
- [10] Workman RB, Coleman RE, et al. *PET/CT essential for clinical practice*[J]. New York: Springer, 2007:130-142.
- [11] Khiewvan B, Ziai P, Houshmand S, et al. The role of PET/CT as a prognosticator and outcome predictor in lung cancer[J]. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2016 ,10 (3) :317-330.
- [12] 王冬, 李欣, 郭志芹, 等. 多层螺旋 CT 检查壁外血管侵犯对 III 期结肠癌患者预后的临床价值[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 15(8):802-808.
- [13] 李少兰, 等. 血清癌胚抗原、糖类抗 199 和反应蛋白联合检测在结直肠癌诊断和预后中的应用价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(7):910-914.
- [14] 翟志伟, 顾晋, 等. 肿瘤大小对结肠癌患者预后的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15 (5): 495-498.
- [15] 陈原, 姚德茂, 杨建华, 等. 结肠癌 152 例根治术后临床预后因素分析[J]. *临床学*, 2015, 35 (9):7-9.
- [16] Shi D, Cai G, Peng J, et al. The preoperative SUVmax for ¹⁸F-FDG uptake predicts in patients with colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1):1-8.
- [17] 左聪, 徐文贵, 戴东, 等. ¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖 PET/CT 检查在胃癌与原发胃淋巴瘤鉴别诊断中的应用[J]. *中华消化外科志*, 2015, 14(3):216-220.

- [18] Chirindel A, Alluri KC, Chaudhry MA, et al. Prognostic Value of FDG PET/CT-Derived Parameters in Pancreatic Adenocarcinoma at Initial PET/CT Staging[J]. AJR Am J Roentgenol 2015, 204(5): 1093-1099.
- [19] 王玉涛, 汪建华, 张建, 等. 食管癌 ¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖 PET/CT 检查特征[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(12):1047-1052.
- [20] 王晓燕, 彭贵娟, 张祥松, 等. 基于 ¹⁸氟-脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层成像术的最大标准化摄取值和放射线基线比值与结直肠癌术后预后的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(3):232-237.
- [21] Burt BM, Humm JL, Kooby D A, et al. Using positron emission tomography with [(18)F]FDG to predict tumor behavior in experimental colorectal cancer[J]. Neoplasia, 2001, 3(3):189-195.
- [22] Lee JE, Kim SW, Kim JS, et al. Prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-computed tomography in resectable colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(36):5072-5077.
- [23] Riedl CC, Akhurst T, Larson S, et al. ¹⁸F-FDG PET scanning correlates with tissue markers of poor prognosis and predicts mortality for patients after liver resection for colorectal metastases[J]. J Nucl Med, 2007, 48(5):771-775.
- [24] Hyun SH, Choi JY, Shim YM, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with esophageal carcinoma[J]. Annals of Surgical Oncology, 2010, 17(1):115-122.
- [25] Man KC, Jeong HS, Sang GP, et al. Metabolic tumor volume of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer[J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2009, 15(18):5861-8.
- [26] Xie P, Yue J-B, Zhao H-X, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET-CT metabolic index for nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2010, 136(6):883-889.
- [27] Deantonio L, Miliati ME, Cena T, et al. Anal cancer FDG-PET standard uptake value: correlation with tumor characteristics, treatment response and survival[J]. ONCOLOGY IMAGING, 2016, 121(1):54-59.
- [28] 王晓燕, 彭贵娟, 张祥松, 等. 基于 ¹⁸氟-脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层成像术的最大标准化摄取值和放射线基线比值与结直肠癌术后预后的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(3):232-237.

- [29] SHIMPEI OGAWA, MICHIO ITABASHI, CHISATO KONDO, et al. Prognostic Value of Total Lesion Glycolysis Measured by ^{18}F -FDG-PET/CT in Patients with Colorectal Cancer[J]. *ANTICANCER RESEARCH*, 2015, 35(6): 3495-3500.
- [30] 丁重阳, 李天女, 郭喆, 等. ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖 PET/CT 检查判断结肠癌术后预后的临床价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(10):1018-1025.
- [31] Shi D, Cai Guoxiang, Peng Junjie, et al. The preoperative SUVmax for ^{18}F -FDG uptake predicts survival in patients with colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 991.
- [32] Vliegen RF, Beets-Tan RG, Vanhauten B, et al. Can an FDG-PET/CT predict tumor clearance of the mesorectal fascia after preoperative chemoradiation of locally advanced rectal cancer?[J]. *Strahlenther Onkol* 2008, 184(9):457-464.
- [33] Konski A, Li T, Sigurdson E, Cohen SJ, Small W Jr, Spies S, et al. Use of molecular imaging to predict clinical outcome in patients with rectal cancer after preoperative chemotherapy and radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(1):55-59.
- [34] 胡晓桦, 等. 新辅助治疗对结直肠癌肝转移的作用和策略[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(7):777-780.
- [35] Cascini GL, Avallone A, Delrio P, et al. ^{18}F -FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. *J Nucl Med*, 2006(47):1241-1248.
- [36] Hatt M, van Stiphout R, le Pogam A, et al. Early prediction of pathological response in locally advanced rectal cancer based on sequential ^{18}F -FDG PET[J]. *Acta Onco*, 2013 (52): 619-626.
- [37] Geus-Oeijl LF de, Vriens D, et al. Monitoring and Predicting Response to Therapy with ^{18}F -FDG PET in Colorectal Cancer: A Systematic Review[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2009, 50(1): 43S-54S.
- [38] Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, et al. Long-term prognostic value of ^{18}F -FDG PET in patients with locally advanced rectal cancer previously treated with neoadjuvant radiochemotherapy[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187(2):202-8.
- [39] Kim SJ, Chang S, et al. Volumetric Parameters Changes of Sequential ^{18}F -FDG PET/CT for Early Prediction of Recurrence and Death in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiotherapy[J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2015, 40(12):930.
- [40] Koo PJ, Kim SJ, Chang S, et al. Interim Fluorine-18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Predict Pathologic Response to Preoperative Chemorad

- iotherapy and Prognosis in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer[J]. *Clinical Colorectal Cancer*, 2016, 15(4):e213.
- [41] Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET study group[J]. *Eur J Cancer*, 1999, (35):1773-82.
- [42] Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Rudi J, et al. PET-FDG as predictor of therapy response in patients with colorectal carcinoma[J]. *Q J Nucl Med*, 2003,(47):8-13.
- [43] Molinari C, Matteucci F, Caroli P, et al. Biomarkers and Molecular Imaging as Predictors of Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer[J]. *Clinical Colorectal Cancer*, 2015, 17(4):227-238.
- [44] Qian Xia, Jianjun Liu, Cheng Wu, et al. Prognostic significance of ¹⁸F-FDG PET/CT in colorectal cancer patients with liver metastases: a meta-analysis[J]. *Cancer Imaging*, 2015, 15(1):1-9.
- [45] Lee HS, Kim HO, Hong YS, et al. Prognostic Value of Metabolic Parameters in Patients with Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastasis Following Curative-Intent Colorectal and Hepatic Surgery[J]. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2014, 55(4):582-589.
- [46] HUANG YTT, PARK J, Chong S, et al. The prognostic value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography metabolic tumor volume in solitary colorectal liver metastasis[J]. *Asia-pacific Journal of Clinical Oncology*, 2016, 13(5):e262-e270.
- [47] 甘兆义, 林源, 等. 新辅助化疗在结肠直肠癌肝转移治疗中的作用[J]. *中国癌症防治杂志*, 2015, 1(7): 32-36.
- [48] Jones RP, Malik H, Fenwick FW, et al. Perioperative chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: where now?[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(8): 807-811.
- [49] Worni M, Shah KN, Clary BM, et al. Colorectal cancer with potentially resectable hepatic metastases: optimizing treatment [J]. *Curr Oncol Rep*, 2014, 16(10):407.
- [50] Muralidharan V, Kwok M, Lee ST, et al. Prognostic Ability of ¹⁸F-FDG PET/CT in the Assessment of Colorectal Liver Metastases[J]. *Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine*, 2012, 53(9):1345-51
- [51] Lau LF, Williams DS, Lee ST, et al. Metabolic Response to Preoperative Chemotherapy Predicts Prognosis for Patients Undergoing Surgical Resection of Colorectal Cancer Metastatic to the Liver[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2014, 21(7):2420-2428.
- [52] Fendler WP, Philippe Tiega DB, Ilhan H, et al. Validation of Several SUV-Based Parameters

- rs Derived from ^{18}F -FDG PET for Prediction of Survival After SIRT of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer[J]. The Journal of Nuclear Medicine, 2013, 54(8):1202-1208.
- [53] Gulec SA, Suthar RR, Barot TC, Pennington K, et al. The prognostic value of functional tumor volume and total lesion glycolysis in patients with colorectal cancer liver metastases undergoing ^{90}Y selective internal radiation therapy plus chemotherapy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38 (7) :1289-1295.
- [54] Soydal C, Kucuk ON, Gecim EI, et al. The prognostic value of quantitative parameters of ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of response to internal radiation therapy with yttrium-90 in patients with liver metastases of colorectal cancer[J]. Nuclear Medicine Communications. 2013, 34(5):501-506.
- [55] Edalat F, Camacho JC, Kokabi N, et al. Standardized Added Metabolic Activity Predicts Survival After Intra-arterial Resin-Based ^{90}Y Radioembolization Therapy in Unresectable Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer to the Liver[J]. Clinical Nuclear Medicine, 2016(41):e76-e81
- [57] A. Hendliszl, V. Golfopoulos, C. Garcia, et al. Serial FDG-PET/CT for early outcome prediction in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(7):1687-1693.
- [58] Liu FY, Yen TC, Wang JY, et al. Early Prediction by ^{18}F -FDG PET/CT for Progression Free Survival and Overall Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Receiving Third-Line Cetuximab-Based Therapy[J]. Clinical Nuclear Medicine, 2015, 40(3):200-5.

攻读学位期间发表论文和参加科研工作情况说明

- 1.郭仲秋, 王涛, 左长京.¹⁸F-FDG PET/CT 对结直肠癌临床预后的应用价值[J]中华核医学与分子影像学杂志, 2018, 38(4): 287-290.
- 2.郭仲秋, 程超, 刘启志, 王涛, 崔斌, 高明军, 左长京, 等.¹⁸F-FDG PET/CT 相关参数对结直肠癌 KRAS 基因突变的预测价值[J]中华核医学与分子影像学杂志. 已录用。
- 3.郭仲秋, 孙高峰. 全身播散性真菌感染误诊淋巴瘤 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像一例[J]中华核医学与分子影像学杂志, 已录用。

致 谢

时间如白驹过隙，转瞬即逝，三年的研究生生涯即将结束，回首过往，勤奋的汗水还恍如昨日，更多的是无尽的感激。海军军医大学以其严谨的治学风气、优良的科研氛围使我在学术上得到了很大的提高，其博大包容的情怀胸襟也使我在生活中受益良多。感谢三年来陪我度过快乐时光的每一位老师、师姐、师兄以及我亲爱的同学们，因为你们的帮助，我才可以克服重重困难，因为你们的指导，我才可以解疑答惑，顺利完成课题。在此，我谨向所有关心、支持我的老师、兄长、朋友们表示最诚挚的感谢和最美好的祝愿。

本论文从选题至完成，都是在导师左长京教授的悉心指导下完成的。导师不仅知识渊博、治学严谨，对待教学诲人不倦、对待工作精益求精，待人接物更是平易近人、朴实无华。导师不仅传授我专业知识，更教导我如何做人、处事，虽仅仅历时三载，却足以让我受用终身，在此我向我的导师左长京教授表示深切的谢意和衷心的祝福。

本论文的完成也离不开肛肠外科各位老师的支持，感谢张卫主任的支持，刘启志老师、蔡老师等为我提供了很多预后数据，使我在后期随访中节省了很多时间，在此衷心的感谢肛肠外科的各位老师。

本论文可以顺利完成也离不开本科室各位老师的帮助，感谢程超老师在课题进展过程中为我解疑答惑，对我无法攻克的难题给予悉心的指导和耐心的讲解，为我联系各界人士使课题顺利进展，在此对程超老师表示衷心的感谢。感谢统计教研室陆健教授和本科室王涛老师在课题统计等方面给予的指导和帮助，使我得以顺利完成结果统计。感谢同门蒯玉娟师姐给予前期课题数据的支持。也要感谢李潇老师对论文细节的修改及指导。

感谢放射科陆建平主任、王莉主任、汪剑教授、马小龙教授等老师德悉心指导，感谢放射科各位同仁在日常生活中给予我的帮助与支持，锻造了我扎实的影像基础。感谢麦迪克斯陈旭阳工程师在数据测量方面提供的技术支持，因为你的技术支持，保证了我数据的准确性。感谢三年来在各临床科室老师的耐心指导和帮助，正是你们才使得我的临床知识更加丰富，在日常临床诊断及课题研究更有方向和动力，在此衷心的感谢你们为我的付出。感谢我的挚友罗荣、韩盈盈、袁影等，在他们的陪伴和帮助下，生活上的诸多事情和科研上的诸多困难得以顺利解决。最后感谢我的家人的支持和鼓励，在你们的支持和鼓励下我更加自信，更加快乐。

最后，再次向所有关心我、帮助我的老师、亲人、同学表示深深的谢意。