

文章编号: 1001-098X(2005)05-0223-04

## PET-CT 在调强适形放疗中的临床应用

司宏伟 耿建华 陈盛祖

**摘要** PET技术的快速发展使其在肿瘤分期和放疗计划(RTP)的制定中拥有了更大的应用空间。PET可以得到更多的肿瘤生物学信息(如肿瘤细胞密度、对射线敏感情况等信息),该生物学信息与CT或MRI的解剖学信息一起,为在放疗中锁定肿瘤细胞提供新的思路。以PET-CT为基础的调强适形放疗(IMRT),充分利用融合技术显示解剖生理靶区的能力,并在放疗计划中引入了生物靶区的概念。从理论上说,以PET-CT为基础的IMRT能在 $^{18}\text{F}$ -氟代脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -FDG)高代谢区提高最大日照剂量,从而取得更好的疗效。因此,PET-CT的肿瘤诊断技术和IMRT共同开拓了最佳生物放疗新领域。

**关键词** 三维适形放疗; 正电子发射体层显像; 计算机体层成像; 调强适形放疗; 放疗计划  
中图分类号 R814.42, R817.4 文献标识码 A

### Clinical application of PET-CT in intensive modulated radiotherapy

SI Hong-wei, GENG Jian-hua, CHEN Sheng-zu

(Department of Nuclear Medicine, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, 100021 Beijing, China)

**Abstract** The technology of PET had developed rapidly, and made it more and more important in stage and radiotherapy of tumor. The results of PET can give some biological information, such as the density of tumor and the sensitiveness to radiotherapy, these information together with the morphologic modalities, for example CT and MRI, offer a new opportunity to target the tumor cell in the therapy. Intensive Modulated Radiotherapy based on PET-CT, have the ability to display the biologic target through the fusion image of PET and CT, and create the concept of biologic target volume. In theory, within the high metabolic region of fluorideoxyglucose, you can apply a higher appropriate daily radiotherapy dose for better result. So the tumor diagnostic technology of PET-CT and IMRT bring a new biologic radiotherapy into reality.

**Key Words** three-dimensional conformal radiotherapy; positron emission tomography; computed tomography; intensive modulated radiotherapy; radiotherapy planning

目前,放疗靶区的设计、计算和剂量分布的显示通常都依赖于CT、MRI的冠状、矢状和横断面,三维适形放射治疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)就是通过CT模拟、剂量计算系统的设计,才得到肿瘤总靶区(gross tumor volume, GTV)。因为CT不能显示微观上被肿瘤侵袭的组织,所以在GTV周围可能有肿瘤侵袭的区域,此区域在放疗中称为外扩,外扩加上GTV就是临床靶区(clinical target volume, CTV)。调强适形放射治疗(intensive modulated radiotherapy, IMRT)不像3DCRT用较大的射线柱通过人体,而是把射线柱分割成铅笔大小的射线柱,每一射线柱有不同的强度,可以从更多的角度进入人体,通过叠加,在CTV内

形成不均一剂量的靶区,IMRT还可以设计成复杂的三维形状,更符合肿瘤的形态变化。总之,3DCRT在治疗区内的剂量是均一的,而IMRT则可以通过调节小的射线柱变化在治疗区内实现射线剂量的分布<sup>[1]</sup>。IMRT要求解剖和功能显像的统一,在融合显像基础上勾画生物靶区后,用IMRT的能力产生一个非均一的剂量模式,使得射线耐受区的剂量高,放射敏感区的剂量低,从而提高放疗效果<sup>[2]</sup>。

$^{18}\text{F}$ -氟代脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose,  $^{18}\text{F}$ -FDG)PET目前主要应用于良、恶性肿瘤的鉴别和恶性肿瘤的分期,但由于能提供生物性靶区,对IMRT有非常大的应用潜力。PET-CT能把PET的功能影像融合到CT的解剖图像中,更有利于应用在放射治疗计划(radiation therapy planning, RTP)设计中<sup>[3]</sup>。PET-CT在这一领域中的作用是引导三维

的剂量传递和肿瘤细胞存活的监测,通过 PET-CT 监测活体内的肿瘤对放疗的反应和整体照射剂量的给予,使放疗计划真正地最佳化、个体化,在患者正常组织的受照射剂量最小的前提下,达到最大的治疗效果。使用这样的方法,可能会使进展期肿瘤的治疗效果提高 10%~40%<sup>[4]</sup>。

## 1 理论上 PET-CT 可提供的信息

Brahme D<sup>[5]</sup>认为, PET-CT 可能是准确的活体肿瘤显像和三维预测肿瘤对射线敏感性的最终工具。在治疗早期,经两次显像,通过恰当的公式计算应该能对肿瘤的治疗反应和丧失功能肿瘤细胞的比例进行定量测量和分析。

PET-CT 可以提供以下信息:①几何形状,如:肿瘤的位置和与周围正常组织的关系;②肿瘤细胞的密度;③耐受射线的肿瘤细胞的空间分布;④丧失功能的肿瘤细胞空间变化的情况。

以上信息是通过 <sup>18</sup>F-FDG 或更特异的肿瘤显像剂得到的,其中①、②、③是放疗最佳化的要点,④是继续化疗中为达到③、④时更精确分析的需要。此外,还可以通过其他显像得到以下信息:⑤可以研究血液灌注的状况和小分子的弥散情况,如用 <sup>2</sup>H、<sup>15</sup>O、<sup>11</sup>CH<sub>4</sub>;⑥用 <sup>18</sup>F-FMISO(<sup>18</sup>F-fluoromisonidazole)可以了解肿瘤缺氧区的范围和程度。该信息对于更精确的放疗是很有价值的,据此可以选择每一部分的剂量和放疗方式,用高效的电子、光子或高传能线密度(linear energy transfer, LET)光束,如在严重缺氧区使用中子治疗;⑦在放疗时还可以了解总剂量的给予,治疗中或治疗后肿瘤血管的状况<sup>[5]</sup>。

## 2 PET-CT 对恶性肿瘤的分期和 GTV 的影响

在局限性病灶, PET 虽然可以提供确定靶区的生物学信息,但其价值还不明确, PET-CT 也仅被认为在某些类型的肿瘤定位中有较好的作用<sup>[6]</sup>。

### 2.1 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)

Bradley J 等<sup>[7]</sup>对 26 例 I~III 期的 NSCLC 患者的 RTP 进行研究,发现单用 CT 与 <sup>18</sup>F-FDG PET-CT 软件融合图像确定的患者的临床分期(TNM 分期)有明显不同, RTP 也发生明显改变:2 例发现远处转移,仅做姑息性放疗;24 例经 3DCRT,其中 14 例(58%)的靶区有明显改变者中,3 例经 PET 区分开肿瘤和肺不张,导致靶区减小;10 例发现了常规 CT、MRI 所未发现的淋巴结,1 例在同一肺叶中发

现了独立的肿瘤灶,导致靶区扩大。靶区的扩大引起了平均肺剂量和平均支气管剂量的提高,靶区减小则使这些正常组织毒性参数减少。Mah K 等<sup>[8]</sup>通过 CT 和 <sup>18</sup>F-FDG PET-CT 软件融合图像对 30 例 NSCLC 患者的 RTP 进行前瞻性对比研究发现,12 例的治疗计划明显改变,其中 7 例改成姑息性治疗,5 例发现有淋巴结转移,从而改变了 GTV。

### 2.2 头颈部肿瘤(head and neck cancer, HNC)

Scarfone C 等<sup>[9]</sup>对 6 例 HNC 患者的 IMRT 进行研究,通过软件融合得到 PET-CT 图像,然后据该融合图像勾画 GTV,并与常规 CT 图像勾画的 GTV 进行比较:1 例在化疗后 PET 是阴性,而其余患者的放疗方案均有明显不同, PET-CT 的靶区比 CT 的结果平均扩大 15%,这 5 例 CT 图像所发现的淋巴结病变也被 PET-CT 所探测到,但有 3 例的淋巴结体积比 CT 的结果有所扩大,1 例 PET-CT 发现的淋巴结在 CT 上未见形态学改变,被 CT 漏诊。

### 2.3 其他肿瘤

Ciernik IF 等<sup>[10]</sup>对 39 例实体肿瘤患者(HNC12 例、肺癌 6 例、盆腔肿物 21 例)分别用 PET-CT 硬件融合图像和 CT 图像为基础制定放疗方案,结果, HNC 中 2 例(17%)、肺癌中 1 例、盆腔肿物中 7 例(33%)的 GTV 至少增加 25%, HNC 中的 4 例(33%)、肺癌中的 4 例(67%)、盆腔肿物中的 7 例(19%)的 GTV 至少减少 25%。总体上,22 例患者(56%)的 GTV 在以 PET-CT 为基础 RTP 中有明显改变。

总之, PET 的结果可以影响 20%~30% 肿瘤患者的分期,从而影响患者的 GTV,这主要是因为 PET 可以探测远处转移或淋巴结受侵而改变患者分期<sup>[11]</sup>。头颈部肿瘤、肺癌、妇科肿瘤中,这种治疗性变化最常见<sup>[12,13]</sup>。

## 3 对 RTP 的影响

### 3.1 生物靶区的设计

有些学者还对 PET 和 CT 图像融合定位的准确性有怀疑,所以仅把 PET-CT 所提供的信息作为 CT 勾画 GTV 的补充。Scarfone C 等<sup>[9]</sup>在 PET-CT 为基础的放疗方案中采用以下方法:当 <sup>18</sup>F-FDG 所示的病灶在 CT 图像之外时, GTV 是 CT 的容积加上相关的 PET 容积。因此,采用的 GTV 通常总是大于 CT 而小于或等于 CT 与 PET 叠加之和。

而另一些学者对 PET-CT 的信息逐一分析,区

别对待。Leviver M 等<sup>[14]</sup>在 PET-MRI 软件融合辅助  $\gamma$  刀治疗脑肿瘤的应用中对二种显像方法之间的关系提出了这样的分级方法: I 级, PET 的病灶在 MRI 所示的病灶之内; II 级, PET 的病灶与 MRI 所示的病灶不完全吻合; III 级, PET 的病灶在 MRI 所示的病灶之外; IV 级, PET 的病灶与 MRI 所示的病灶完全吻合; V 级, PET 显示的病灶在 MRI 上未见改变; VI 级, MRI 显示的病灶在 PET 上未有改变。在此基础上, 根据对勾画 GTV 的贡献分成 A(仅 PET 有用)、B(仅 MRI 有用)、C(二者均有用)三个亚组, 指出 PET 在 IMRT 中有价值的是 A、I B、II A、II B、III A、III B 和 V, 也就是说, PET 用于① MRI 的容积过大甚至包括瘢痕组织时代谢活性区的判定; ② MRI 低估病情时, 最大化靶区; ③ MRI 未见改变, 仅有 PET 可以提供信息。此法值得在以 PET-CT 为基础的 IMRT 中参考应用。

### 3.2 增加患者的可给予放疗剂量

放疗中增加剂量的先决条件是 GTV 必需准确勾画, 同时又不能引起正常组织的合并症<sup>[2]</sup>。Mutic S 等<sup>[15]</sup>在以 PET-CT 为基础的宫颈癌主动脉旁淋巴结转移患者 IMRT 中, 把 GTV 的常规剂量从 45 Gy 增加到 59.4 Gy。Esthappan J 等<sup>[16]</sup>用增加剂量的 RTP, 用 5 束光束就可较满意地避开胃、肝和结肠; 避开脊束则与光束的安排和数量有很大关系; 小肠也与光束的安排和数量有关, 因小肠与靶区相重叠, 所以避开是有限的; 调整光束的角度、数量和参数对避开肾脏的影响不大, 且与病灶的位置有关。

### 3.3 减少 RTP 的设计误差

CT、MRI 等解剖显像在有些患者中不能完全区分正常组织和恶性组织, 特别是有肺不张、胸膜渗出或正常组织替代时, 所以不同观察者勾画的 GTV 有明显的差异, 以至 CTV 发生变化。PET-CT 可以区分这些解剖显像不易区分的良、恶性病变, 所以可以克服这些因素引起的偏移, 减少不同观察者之间的差异<sup>[2]</sup>。Ciernik IF 等<sup>[10]</sup>发现, PET-CT 可使不同放疗专家勾画的靶区有较好的一致性, RTP 之间的差异由 25.7cm<sup>3</sup> 减少到 9.2cm<sup>3</sup>, 因此认为对放疗研究的标准化和不同放疗技术间的比较有一定意义, 如 3DCRT 和 IMRT 的比较。

## 4 存在的一些问题

在胸部治疗中, 呼吸和心跳可引起明显的内部位移, 肿瘤的位置和固定性也与这些内部位移有

关。虽然已经有了多种门控技术可解决类似问题, 但需在已经很长的治疗时间之外添加额外的时间, 因此不适合应用于繁忙的大放疗中心<sup>[2]</sup>。

由于不可能在 RTP 完成后取活检, 所以 CT 和 PET-CT 靶区勾画效果的组织学评价有一定困难<sup>[10]</sup>。诊断性 PET 检查可以评估患者的预后<sup>[17]</sup>, 但在放疗中应用 PET-CT 是否能提高患者的生存率, 还需要进一步用实验来证明。肿瘤放疗组织 (radiation therapy oncology group) 在 I~III 期的 NSCLC 者中以 PET-CT 为基础制定放疗计划, 并进行初步的对比研究, 但这一小样本的研究并不能说明什么问题, 还需要用进一步的研究来证实<sup>[3]</sup>。

CT 横断面的分辨率小于 1mm, 而 PET 的分辨率是 5.0~7.0mm, 这种分辨率的不同, 使得 PET 的边缘通常大于相应的 CT 边缘(除了代谢区位于 CT 的容积之内), 因此有学者<sup>[9]</sup>认为, PET 可能仅作为辅助显像方法提供 CT 所不能发现的病灶信息。还有一些学者<sup>[2]</sup>认为, PET 在多个呼吸和心跳周期中采集, 摄取 <sup>18</sup>F-FDG 的区域代表了肿瘤在内部位移中的程度, GTV 反映病灶在内部位移中的全部范围, 所以, 以 PET 勾画的 GTV 所加的外扩应当小一点。此外, 部分容积效应、患者的移动和窗水平的设置, 均会影响靶边缘的勾画<sup>[9]</sup>。

综上所述, PET-CT 在 IMRT 中的应用已经引起了核医学科和放疗科医生的关注, 虽然其有一定的不足, 但在该领域内的作用将会越来越重要。

### 参 考 文 献

- 1 Ahamad A, Jhingran A. New radiation techniques in gynecological cancer [J]. *Int Gynecol Cancer*, 2004, 14(3): 569-579.
- 2 Vogel WV, Oyen WJ, Barentsz JO, et al. PET-CT: panacea, redundancy, or something in between? [J]. *J Nucl Med*, 2004, 45 (1S): 15-24.
- 3 Bradley JD, Perez CA, Dehdashti F, et al. Implementing biologic target volumes in radiation treatment planning for non-small cell lung cancer [J]. *J Nucl Med*, 2004, 45 (1S): 96-101.
- 4 Brahme A. Recent advances in light ion radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(2): 603-616.
- 5 Brahme A. Biologically optimized 3-dimensional in vivo predictive assay-based radiation therapy using positron emission tomograph-computerized tomography imaging [J]. *Acta Oncol*, 2003, 42 (2): 123-136.
- 6 Girand P, Grahed D, Montravers F, et al. CT and (18)F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(5): 1249-1257.
- 7 Bradley JD, Thorstad WL, Mutic S, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(1): 78-86.

- 8 Mah K, Caldwell C, Ung Y, et al. The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small cell lung carcinoma: a prospective study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(2): 339-350.
- 9 Scarfone C, Lavelly WC, Cmelak AJ, et al. Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(4): 543-552.
- 10 Ciernik IF, Dizendor E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography(PET-CT): a feasibility study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(3): 853-863.
- 11 Czernin J, Phelps ME. Positron emission tomography scanning: current and future applications[J]. *Annual Rev Med*, 2002, 53(2): 89-112.
- 12 Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, et al. Detection of extra thoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 1998, 66(3): 886-892.
- 13 Dizendorf E, Baumert BG, Von Schul-Chess GK, et al. Impact of whole body <sup>18</sup>F-FDG PET on staging and managing patients for radiation oncology[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(1): 24-29.
- 14 Levivier M, Massager N, Wikler D, et al. Use of stereotactic PET images in dosimetry planning of radiosurgery for brain tumors: clinical experience and proposed classification [J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(7):1146-1154.
- 15 Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW, et al. PET guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymphnodes: A dose-escalation treatment planning study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(1): 28-35.
- 16 Esthappan J, Mutic S, Malyapa RS, et al. Treatment planning guidelines regarding the use of CT/PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymphnodes[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(4): 1289-1297.
- 17 MacManus MP, Hicks RJ, Ball DL, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with non-small cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment [J]. *Cancer*, 2001, 92(4): 886-895.

(收稿日期: 2004-11-14)

(上接第 219 页)

可用于 PET 图像的衰减校正、区分病理与生理性摄取, 并可为穿刺活检提供定位, 同时可发现 <sup>18</sup>F-FDG 阴性的肿瘤组织, 两者互补提高了 PET-CT 对淋巴瘤病变的检查效能。

## 参 考 文 献

- 1 Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, et al. Whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma[J]. *J Nucl Med*, 1997, 38(3): 343-348.
- 2 Schoder H, Meta J, Yap C, et al. Effect of whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(8):1139-1143.
- 3 Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging -do we need contrast-enhanced CT? [J]. *Radiology*, 2004,232(3): 823-829.
- 4 Carr R, Barrington SF, Madan B, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography [J]. *Blood*, 1998, 91(9): 3340-3346.
- 5 Moog F, Bangerter M, Kotzerks J, et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(2): 603-609.
- 6 Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose[J]. *Blood*, 1998, 91(12): 4464-4471.
- 7 Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkins lymphoma:comparison with CT[J]. *Leuk Lymphoma*,2000, 39(5-6): 543-553.
- 8 Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Persistent tumor <sup>18</sup>F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Haematologica*, 2000, 85(6): 613-618.
- 9 Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of positron emission tomography with Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: [<sup>18</sup>F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods?[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(2): 414-419.
- 10 Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al. Thoracic positron emission tomography using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease [J]. *Blood*, 2001, 98(10): 2930-2934.
- 11 Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, et al. PET predicts prognosis after one cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease[J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(8): 1018-1027.
- 12 Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, et al. FDG PET-CT in restaging of patients with lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(3): 325-329.
- 13 Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, et al. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma [J]. *Mol Imaging Biol*, 2004, 6(6): 411-416.
- 14 Hoffmann M. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (<sup>18</sup>F-FDG PET) for assessment of enteropathy-type T cell lymphoma [J]. *Gut*, 2003, 52(1): 347-351.
- 15 Castellucci P, Zinzani P, Pourdehnad M, et al. (<sup>18</sup>F-FDG PET in malignant lymphoma: significance of positive findings[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(7): 749-756.

(收稿日期: 2005-07-04)