

Radiol Clin North Am, 2005, 43(1): 35-47.

- [12] Chao ST, Suh JH, Raja S, et al. The sensitivity and specificity of FDG PET indistinguishing recurrent brain tumor from redionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery[J]. Int J Cancer, 2001, 96(3): 191-197.
- [13] Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW, et al. Clinical application of PET for the evaluation of brain tumor[J]. J Nucl Med, 1991, 32(4): 616-622.
- [14] Beuthien-Baumann B, Hahn G, Winkler C, et al. Differentiation between recurrent tumor and radiation necrosis in a child with anaplastic ependymoma after chemotherapy and radiation therapy [J]. Strahlenther Onkol, 2003, 179(12): 819-822.
- [15] Muthukrishnan A, Bajoghli M, Mountz JM. Delayed development of radiation vasculopathy of the brain stem confirmed by F-18 FDG PET in a case of anaplastic astrocytoma[J]. Clin Nucl Med, 2007, 32(7): 527-531.
- [16] Ishikawa M, Kikuchi H, Miyatake S, et al. Glucose consumption in recurrent gliomas[J]. Neurosurgery, 1993, 33(1): 28-33.
- [17] Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, et al. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis:time for re-evaluation of positron emission tomography?[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1998, 19(3): 407-413.
- [18] Huang Z, Zuo C, Guan Y, et al. Misdiagnoses of ¹¹C-choline combined with ¹⁸F-FDG PET imaging in brain tumours[J]. Nucl Med Commun, 2008, 29(4): 354-358.
- [19] Hung Gu, Tasi Sc, Lin WY, et al. Extraordinarily high F-18 FDG uptake cause by radiation necrosis in a patient with nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Nucl Med, 2005, 30(8): 558-559.
- [20] Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy[J]. Neuroradiology, 2002, 44(3): 216-222.
- [21] Yang S, Zhang C, Zhu T, et al. Resection of gliomas using positron emission tomography/computed tomography neuronavigation [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2007, 47(9): 397-401.

(收稿日期: 2007-09-13)

PET-CT 图像融合技术在非小细胞肺癌适形放射治疗中的应用价值

蔡晓君 秦颂兵 徐晓婷 周菊英

【摘要】 三维适形放疗(3D-CRT)是非小细胞肺癌(NSCLC)的重要放射治疗技术,在制定 NSCLC 的 3D-CRT 治疗计划过程中,应用 PET-CT 图像融合技术,对靶区勾画、放疗计划的优化、放疗疗效评价及随访等方面具有重要意义。

【关键词】 体层摄影术,发射型计算机;体层摄影术,X线计算机;癌,非小细胞肺;放射疗法,适形

The value of PET-CT fusion in three-dimensional conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer

CAI Xiao-jun, QIN Song-bing, XU Xiao-ting, ZHOU Ju-ying

(Department of Radiotherapy Oncology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

【Abstract】 Three dimensional conformal radiotherapy is the important radiotherapy technique for non-small cell lung cancer. In the course of making the plan of the three dimensional conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer, PET-CT has played an important role in the delineation of tumor target volume, optimization of radiation planning, evaluation of radiation effect and the treatment monitoring.

【Key words】 Tomography, emission-computed; Tomography, X-ray computed; Carcinoma, non-small cell lung; Radiotherapy, conformal

放射治疗是肺癌的重要治疗手段,但长期以来疗效并没有新的突破。三维适形放射治疗(three

dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)技术应用以来,由于放疗剂量的提升,在一定程度上提高了放射治疗的疗效,但这种精确放疗的实施要以准确的诊断和分期、尽可能精确的靶区勾画为基础,

作者单位: 215006, 苏州大学附属第一医院放疗科

通讯作者: 周菊英 (E-mail: zhujuying@sohu.com)

由此,以PET为代表的功能性影像与CT的融合日益受到了人们的关注。在制定非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的3D-CRT计划过程中应用PET-CT图像融合技术,既可以发挥PET在NSCLC诊断、临床分期方面的优势,又可以发挥CT显示解剖结构方面的优势,使靶区勾画的准确性提高,同时正常组织和危险器官能得到更为有效的保护。

1 PET-CT 图像融合导致诊断、分期改变对 3D-CRT 方案的影响

PET-CT在NSCLC的临床诊断和分期中的应用价值极大,主要表现在PET-CT具有较CT更高的敏感性和特异性,即能反映组织细胞代谢,早期发现肿瘤病灶,使诊断的准确率明显升高。在对NSCLC病灶的诊断和分期中,PET-CT较CT的优势主要集中在肺内转移、纵隔及锁骨上区淋巴结转移、胸膜转移及骨转移等方面,归纳起来有以下几点:①转移灶与周围组织的密度相当,在CT上容易造成漏诊,如骨转移,CT只能对骨质破坏或形成的肿块加以诊断,对于骨质结构未发生改变者易漏诊,而PET-CT恰恰能弥补CT的不足,可早期发现骨转移灶,从而调整放疗计划;②CT诊断淋巴结转移的标准是以淋巴结 $>10\text{ mm}$ 同时伴有形状变化来判断的,有相当数量的淋巴结 $<10\text{ mm}$,在CT上达不到诊断标准,但PET-CT通过显示浓聚灶而得以诊断,减少了漏诊,提高了控制率;③肿瘤组织与周围良性病理改变类似,如胸膜转移,对于胸膜增厚或粘连及胸腔积液在CT上与胸膜转

移难以鉴别,而PET-CT克服了此类不足,从而可修正靶区边界,使其更精确;④肿大的淋巴结鉴别诊断,PET-CT能排除CT诊断为转移的、或因其他原因而增大的淋巴结,从而可缩小照射体积,防止正常组织受到过度照射;⑤在解剖结构复杂的部位,CT容易造成一些病灶的漏诊,而PET-CT显示高代谢灶,容易诊断。

Bury等^[1]报道,在129例NSCLC中,PET-CT灵敏度为100%,特异度为95%,准确率为96%;对109例患者进行前瞻性研究发现,PET-CT检出远处转移灶的灵敏度、特异度和准确率分别为100%、94%和96%,均高于单纯CT的检出率,PET-CT还更正了30%患者的诊断和临床分期,改变了20%的治疗策略。因此,根据PET-CT对NSCLC的诊断和分期更准确,提高了3D-CRT计划制定的精确性,从而对周围正常组织保护得更好,也减少了放射性肺炎的发生。

2 PET-CT 图像融合对于 NSCLC 的 3D-CRT 计划靶区勾画的影响

勾画靶区是制定放疗计划的基础步骤,也是最为重要的一步。靶区勾画存在误差,将直接影响到肿瘤的治疗效果和并发症的发生及其严重程度,失去3D-CRT的优势。通过PET-CT检查,既可以准确显示肿瘤的范围,准确测量大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV),又能清楚地显示累及的邻近组织情况,而且PET提供的功能信息有助于精确靶区,改进和调整放疗方案,详见表1实例。

Erdi等^[2]认为,有些患者放疗的计划靶体积

表1 PET-CT 图像融合制定 NSCLC 3D-CRT 计划的研究实例

研究者	发表时间(年)	病例数(例)	研究结果
Bradley ^[4]	2004	26	8例分期改变,2例发现远处转移;14例放疗体积改变,其中3例靶体积减小,11例增大。
Mah ^[5]	2002	30	病例为难于确定肿瘤边界的患者。7例放疗方案由根治转变为姑息。24%~70%病例的PTV减小,30%~76%病例的PTV增加;脊髓受量减小,肺的受量不增加。
Erdi ^[2]	2002	11	7例PTV平均增加了19%,4例平均下降了18%。
Caldwell ^[3]	2001	30	47%患者的GTV减小,53%患者的GTV增加。GTV在不同勾画者间的差异很大,PET-CT能明显减小差异。
Vanupsel ^[6]	2000	73	62%患者的治疗体积改变。进行剂量研究的10例患者中,PTV平均减少(29±18)%,V ₂₀ 减小(27±18)%。

表中,GTV:大体肿瘤体积;PTV:计划靶体积;V₂₀:肺受照量 $\geq 20\text{ Gy}$ 的肺体积。

(planning target volume, PTV) 增加是因为 PET-CT 可以准确地显示转移的淋巴结, 从而将阳性的淋巴结包括在内; 有些 PTV 减小则是因为可以将不张肺组织或其他非肿瘤性病变排除在外, 治疗体积因此而减小。当然, 如果 PET 融合图像确定的靶区小于单纯 CT 确定的靶区时, 确定治疗策略要谨慎, 因为上述这些研究大多是回顾性的, 没有影像学与病理学证实相结合的对照研究。因此, 目前研究者的一般策略是将 PET 融合图像确定的较小的靶区作为追加剂量的区域, 这种策略也适用于其他肿瘤类型。在采用 CT 进行靶区勾画时, 不同的放射治疗科或放射科医师之间往往发生较大的差异, 而如果采用 CT-PET 融合图像, 则可减少这种差异。Caldwell 等^[3] 分析 3 位放射治疗医师对 30 例 NSCLC 患者 3D-CRT GTV 勾画的结果, 发现在 77% (23/30) 的患者中应用 PET-CT 融合图像进行靶区勾画, 可减少不同医师之间勾画 GTV 的差异: 采用 CT 勾画时, GTV 最大平均差异比例为 2.31, 差异系数为 0.34; 而采用融合图像时则为 1.56 和 0.22 ($P < 0.01$)。因此, 应用 PET-CT 进行图像融合制定 3D-CRT 计划, 既可以弥补 CT 显示病变分期方面的不足, 又能发挥 CT 在显示解剖结构清晰的优势, 提高靶区勾画的准确性。

3 PET-CT 的乏氧与增殖显像对 3D-CRT 方案的影响

乏氧易使肿瘤细胞产生放射抗拒、导致肿瘤进展、激活血管内皮生长因子、产生耐药的基因扩增等, 即使病理组织类型和大小相似的肿瘤, 氧分压与生存率和复发率仍呈显著相关, 可见肿瘤乏氧会影响辐射敏感性和治疗效果, 因此放疗前评价肿瘤细胞的缺氧状态非常重要。以往常用氧电极测量技术来检测肿瘤细胞的乏氧状态, 但该技术要求很高, 且为创伤性的, 仅限于浅表性肿瘤, 而 PET-CT 可以利用非创伤性放射性核素标记乏氧显像剂 (如 ^{18}F -氟米索硝唑) 进行 PET 检查。 ^{18}F -氟米索硝唑可与乏氧细胞特异性结合, 选择性浓聚于肿瘤乏氧组织, 其浓聚程度与组织氧浓度呈反比, 利用乏氧显像指导勾画放疗靶区, 对乏氧区给予机体能耐受的较大的放疗剂量, 可以提高肿瘤放疗效果。另外, Foo 等^[7] 研究发现, NSCLC 肿瘤细胞在治疗前后对 ^{18}F -氟米索硝唑的摄取反应差异极大, 可以

用来评估疗效。Dehdashti 等^[8] 对 19 例经病理确诊为 NSCLC 的患者在放疗前进行 ^{60}Cu -甲基缩氨基硫脲的 PET 监测, 其中有 14 例患者的放疗疗效得到肯定的评价。因此, 在 NSCLC 患者中, 利用 PET-CT 确定肿瘤乏氧体积及乏氧水平, 对于 3D-CRT 靶区的规划、计划剂量的设定、疗效预测、复发判断等很有帮助。

肿瘤细胞增殖活性是反映肿瘤细胞恶性生物学行为的重要指标之一, 也与放疗方法的选择密切相关。若以放疗前测定肿瘤细胞的增殖活性或测定肿瘤内增殖细胞活性状态的分布等资料来设计放疗的时间剂量分割及肿瘤内剂量的分布, 从理论上可以提高肿瘤的控制率和降低正常组织的放射性损伤。在 NSCLC 的诊断中, 最近研发的 ^{18}F -氟胸苷是反映肿瘤组织细胞增殖的最佳正电子放射性药物。 ^{18}F -氟胸苷在细胞内的积聚依赖于胸苷激酶 1 的存在, 该酶与细胞增殖密切相关。研究表明, 在正常细胞中, 胸苷激酶 1 的表达是严格调控的, 通常在 G_1 期和 S 期胸苷激酶 1 是增加的, 而在恶性肿瘤细胞中胸苷激酶 1 的表达更高, 并且是持续表达。在 NSCLC 中, ^{18}F -氟胸苷摄取与 Ki-67 (一种细胞增殖标志物) 的活性呈正相关, PET-CT 通过反映胸苷激酶 1 的活性能够更好地反映肿瘤组织的细胞增殖状况, 从而对肿瘤的良好鉴别、转移灶的寻找、抗增殖治疗疗效的评估及预后做出准确的判断^[9], 使临床可以按照增殖细胞的分布正确选择放疗靶区, 按照增殖的速度判断肿瘤细胞对射线的敏感性, 选择不同的传能线密度的射线束在放射治疗过程中动态观察细胞的增殖情况及时调节治疗剂量, 修正放疗计划, 放射治疗后还能通过监测 ^{18}F -氟胸苷显像评价疗效。

4 PET-CT 的不足

在 NSCLC 的诊断、分期及疗效评价等方面, PET-CT 具有其特有的优势, 但是也存在一些不足之处: ①由于受到空间分辨率的限制, PET-CT 对小于 5 mm 的原发灶和淋巴结内的微转移灶不敏感, 造成假阴性结果, 使肿瘤控制率下降; 而在活动性肺结核、肉芽肿等组织中的 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖高摄取可能造成假阳性, 使正常组织剂量过高, 加大了放射性肺炎的发生率^[10, 11]; ②标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV) 能鉴别诊断良、恶

性病变,但 SUV 除与肿瘤代谢活跃程度有关外,还与肿瘤细胞的分化程度有关,分化相对较好的肿瘤组织其代谢活性与正常组织相似, SUV 可无明显增高,而且它还受患者体重和血糖水平等因素的影响^[11],由此造成假阴性;③生理状态下¹⁸F-氟脱氧葡萄糖在脑皮质、尿道和胃肠道内聚集,因此如果这些器官发生了肿瘤,诊断将存在一定困难^[10];④确定 GTV 时,由于注射显像剂的多少和计数时间的长短不同都会影响图像的质量,使病灶边界的确定存在一定的误差,靶区可能因此扩大或缩小,失去 3D-CRT 的优势;⑤目前 PET-CT 检查的费用尚高,只适用于一般检查手段诊断困难的患者;⑥最后,由于 PET 采集速度相对较慢,会受到人体生理性活动如呼吸、心跳、胃肠蠕动及吞咽动作的影响,因此往往存在因时相误差而导致的定位错误,尤其当病灶位于肺底,常常造成假阳性或假阴性的诊断结果,使得放疗靶区过大或缩小,从而增加了放射性肺炎的发生率或不能更好的控制肿瘤。目前,关于特定呼吸状态下扫描或呼吸门控、心跳门控的应用已处在研究试验中。Nehmeh 等^[12,13]报道,利用呼吸门控, PET-CT 融合图像上病灶的边界差异可降低到 5 mm 以下,明显克服了下肺病灶图像融合精度不高的缺陷,可使肿瘤总体积缩小 28%, SUV 增加 56.5%。

总之, PET-CT 是知识融合、学科融合、信息融合的一个产物。 PET-CT 将形态学与功能图像相融合,使二者的信息能够互补,明显提高 NSCLC 的诊断、分期,更精确的显示靶区,从而指导放疗方案的制定,并根据疗效及随访资料及时调整或改进放疗计划,减少放射性肺炎的发生及严重程度,提高生存率及生存质量,真正发挥出 3D-CRT 的优势。虽然 PET-CT 的应用仅仅数年,但 PET-CT 在治疗方面已经成为 3D-CRT 等放疗新技术中不可缺少的“武器”,为放射治疗个体化设计提供了可靠依据,使 NSCLC 患者从中受益。

参 考 文 献

[1] Bury T, Dowlati A, Paulus P, et al. Whole-body ¹⁸F-FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer[J]. Eur Respir J, 1997, 10(11): 2529-2534.

- [2] Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography(PET)[J]. Radiother Oncol, 2002, 62(1):51-60.
- [3] Caldwell CB, Mah K, Ung YC, et al. Observer variation in contouring gross tumor volume in patients with poorly defined non-small-cell lung tumors on CT: the impact of ¹⁸F-FDG-hybrid PET fusion[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(4): 923-931.
- [4] Bradley J, 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.
- [5] Mah K, Caldwell CB, Ung YC, 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.
- [6] Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer [J]. Radiother Oncol, 2000, 55(3): 317-324.
- [7] Foo SS, Abbott DF, Lawrentschuk N, et al. Functional imaging of intratumoral hypoxia[J]. Mol Imaging Biol, 2004, 6(5): 291-305.
- [8] Dehdashti F, Mintun MA, Lewis JS, et al. In vivo assessment of tumor hypoxia in lung cancer with ⁶⁴Cu-ATSM[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(6): 844-850.
- [9] Vesselle H, Grierson J, Muzi M, et al. In vivo validation of 3'-deoxy-3'-[(18)F] fluorothymidine ([¹⁸F]FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of [¹⁸F]FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(11): 3315-3323.
- [10] Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography[J]. N Engl J Med, 2000, 343(4): 254-261.
- [11] Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging[J]. Radiology, 2005, 236(3): 1011-1019.
- [12] Nehmeh SA, Erdi YE, Rosenzweig KE, et al. Reduction of respiratory motion artifacts in PET imaging of lung cancer by respiratory correlated dynamic PET: methodology and comparison with respiratory gated PET [J]. J Nucl Med, 2003, 44 (10): 1644-1648.
- [13] Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, et al. Effect of respiratory gating on reducing lung motion artifacts in PET imaging of lung cancer[J]. Med Phys, 2002, 29(3): 366-371.