

鼻咽癌不同模式放疗后的 PET/CT 早期评估价值的研究

冯彦林 王颖 张宁 冼伟均 温广华 张洋 陈露斯

【摘要】目的 研究鼻咽癌在适形放疗(CRT)和调强放疗(IMRT)不同模式放疗后 1 周 ^{18}F -FDG PET/CT 显像早期评估的价值。**方法** 对 CRT 组 21 例及 IMRT 组 19 例患者放疗后 1 周进行 PET/CT 显像评估, 分别进行目测分析及测量最大标准化摄取值(SUV_{max}), 并与两年临床随访结果及病理活检结果进行对照。**结果** CRT 组患者 2 年临床随访无肿瘤残留, IMRT 组 17 例患者活检结果无残留、2 例活检结果为阳性; 放疗前 PET/CT 显像 CRT 组与 IMRT 组的 SUV_{max} 分别为 9.57 ± 4.33 、 9.40 ± 3.32 , 两组间差异无统计学意义($t=-0.43$, $P=0.132$); 放疗后 CRT 组与 IMRT 活检阴性组的 SUV_{max} 分别为 2.38 ± 0.34 、 3.10 ± 0.55 , 两组间差异有统计学意义($t=-3.4$, $P=0.002$)。CRT 组目测诊断准确率为 76.2%, 目测假阳性率为 23.8%; IMRT 组目测诊断准确率为 63.2%, 目测假阳性率为 36.8%。**结论** 放疗后 1 周作为 ^{18}F -FDG PET/CT 对鼻咽癌 CRT 后评估时间点是可行的; 放疗后 1 周 IMRT 组的 SUV_{max} 较高, 不是 PET/CT 的最佳评估时间点。

【关键词】 鼻咽肿瘤; 正电子发射断层显像术; 放射疗法, 适形; 放射疗法, 调强适形

Early evaluation value of PET/CT in nasopharyngeal carcinoma after different models of radiotherapy Feng Yanlin*, Wang Ying, Zhang Ning, Xian Weijun, Wen Guanghua, Zhang Yang, Chen Lusi.

*Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China

Corresponding author: Feng Yanlin, Email: fylin@fsyyy.com

【Abstract】 Objective To study the early evaluation value of ^{18}F -FDG PET/CT imaging in nasopharyngeal carcinoma on the 7-day after different models of radiotherapy, including conformal radiotherapy (CRT) and intensity-modulated radiotherapy (IMRT). **Methods** PET/CT imaging was performed in 21 cases of CRT group and 19 cases of IMRT group on the 7-day after radiotherapy. The visual examination was performed and the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) was measured, and the results were compared with the two years clinical follow-up and the result of pathological biopsy. **Results** Two years clinical follow-up of the CRT group confirmed there was no residual tumor. There was no residual tumor in 17 cases and 2 cases were positive of the IMRT group confirmed by biopsy. The SUV_{max} of the CRT group and the IMRT group were 9.57 ± 4.33 and 9.40 ± 3.32 respectively before radiotherapy without significant difference ($t=-0.43$, $P=0.132$). SUV_{max} of the CRT group and the negative patients confirmed by biopsy of the IMRT group were 2.38 ± 0.34 and 3.1 ± 0.55 respectively after radiotherapy with significant difference ($t=-3.4$, $P=0.002$). The accuracy rate and the false positive rate of visual examination of the CRT group were 76.2% and 23.8% respectively. The accuracy rate and the false positive rate of visual examination of the IMRT group were 63.2% and 36.8% respectively. **Conclusions** One week after nasopharyngeal carcinoma CRT is the feasible time-point for ^{18}F -FDG PET/CT assessment. SUV_{max} of the IMRT group on 7-day after radiotherapy was higher than that in CRT group, so this time-point is not the best evaluation time-point of the PET/CT.

【Key words】 Nasopharyngeal neoplasms; Positron emission tomography; Radiotherapy, conformal; Intensity modulation radiation therapy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.04.004

基金项目: 佛山市医学科技攻关项目(20111021010125)

作者单位: 528000, 佛山市第一人民医院核医学科(冯彦林, 王颖, 冼伟均, 温广华), 放疗科(张宁, 张洋, 陈露斯)

通信作者: 冯彦林(Email: fylin@fsyyy.com)

放疗是鼻咽癌的首选治疗方法, 鼻咽癌常规放疗后约超过 10% 的患者有鼻咽部肿瘤残留, 对于残留肿瘤组织及时追加照射剂量是改善局部控制率

和总生存率的有效方法,而且一次性放疗治愈鼻咽癌可显著提高患者的生存质量,第2疗程放疗患者大多并发严重的后遗症。20世纪90年代中期以来,适形放射治疗(conformal radiotherapy, CRT)成为鼻咽癌常规放疗最主要的方式。调强放射治疗(intensity modulation radiation therapy, IMRT)是近年来发展并逐渐成熟的放疗新技术。IMRT技术可调节每个照射野内不同位置的射线强度,使不同照射野的剂量分布不均匀,从而对不同照射野的放射剂量进行非常精确地控制,实现差异化照射。IMRT技术通过改善靶区剂量分布提高疗效,同时通过显著降低靶区外正常组织及重要器官的照射剂量,减少不良反应及后遗症的发生。与传统的鼻咽癌放疗技术相比,IMRT技术在剂量学上优势明显,且目前国内大多数肿瘤中心均采用高于常规分割的剂量给予方式,这些差异均可使放疗后PET/CT显像早期疗效评估存在差异。本研究旨在探讨鼻咽癌在CRT和IMRT不同模式放疗后一周PET/CT早期评估的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

CRT组:2005年至2010年来我院就诊,均经病理组织学确诊的初治鼻咽癌患者21例,并随访2年,其中1例为低分化鳞癌,20例为非角化性癌。在21例鼻咽癌患者中,男性19例、女性2例,年龄26~68岁,中位年龄49岁。按照鼻咽癌08广州分期标准:I期0例,II期3例,III期9例,IVa期9例。

IMRT组:2011年6月后来我院就诊,经病理组织学确诊的初治鼻咽癌患者19例。所有患者放疗结束后2~3周内完成鼻咽纤维镜检查。在19例鼻咽癌患者中,男性12例、女性7例,年龄28~59岁,中位年龄46岁。按照鼻咽癌08广州分期标准:I期0例,II期6例,III期9例,IVa期4例。

1.2 方法

1.2.1 放射治疗

所有患者均进行6MV-X线照射,CRT组鼻咽癌灶的总剂量为70 Gy,颈部阳性淋巴结的总剂量为66~70 Gy,颈部阴性淋巴结引流区做预防照射的总剂量为50~56 Gy,常规分割2.0 Gy/次。IMRT组

原发灶及转移淋巴结给予的总剂量为70 Gy,剂量分割2.12 Gy/次,高危区的总剂量为59.4 Gy,剂量分割1.8 Gy/次,低危区的总剂量为50.4 Gy,剂量分割1.8 Gy/次。

IMRT靶区勾画在CT平扫+增强扫描3 mm图像基础上,GTV参考MRI及PET/CT显像进行勾画,临床靶体积(clinical tumor volume, CTV)根据GTV的范围及肿瘤生物学行为确定,约在GTV边缘外扩1 cm,计划靶体积(planning target volume, PTV)在CTV基础上外扩3 mm。

所有患者按我院鼻咽癌临床路径实施规范化治疗,5次/周,1次/日。放疗期间对症处理放射性咽炎、放射性皮炎及骨髓抑制等,必要时给予抗感染及营养支持。

1.2.2 PET/CT显像

采用Philips公司生产的GEMINI型PET/CT仪,MX8000两排螺旋CT。¹⁸F-FDG由广州原子高科同位素中心提供,放化纯度>95%。所有患者禁食6 h以上,空腹血糖<7.0 mmol/L,肘静脉注射5.55 MBq/kg ¹⁸F-FDG,平静休息60 min后行头部和颈部CT平扫和PET显像,图像同机融合分析。PET数据采集采用三维采集模式,3 min/床位,数据经CT衰减校正,迭代法重建图像;CT扫描参数:120 kV,200 mAs,螺距1.0,重建层厚5 mm。

所有患者均在放疗前10 d内及放疗后第7天在我科完成PET/CT显像。所有患者均签署知情同意书。

1.2.3 随访及放疗后病理活检方法

CRT组患者均在门诊随访2年以上,随访内容主要包括临床常规检查、鼻咽纤维镜检查及MRI检查。

IMRT组患者均在放疗结束后2~3周内在本院完成鼻咽纤维镜检查,并参照PET/CT显像及鼻咽纤维镜检查结果所示,在目标区域表面钳取组织病理活检,至少选取3处以避免假阴性,组织病理活检区域首选¹⁸F-FDG PET/CT显像异常高代谢区,其次为黏膜异常增厚部位,或纤维镜下异常隆起部位,或原发灶区域。

1.2.4 目测诊断标准及最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})的测量

PET/CT图像由2名中高级核医学科医师独立

阅片并进行诊断,以目测原发病灶区连续2层或2个层面以上出现放射性分布明显高于周围或对侧组织为阳性,等于或低于周围或对侧组织为阴性,对存在不同诊断意见的患者进行讨论并得出一致意见。

所有病理活检均在本院完成,所有标本由2名有经验的病理科医师单独进行诊断,对有不同意见的标本重新评估直至取得一致结果。放疗后病理结果:以镜下见异型细胞为阳性,未见异型细胞为阴性。

SUV_{max}的测定:病灶内勾画ROI后由工作站自动计算得出。

1.2.5 统计学分析

研究所得数据均采用SPSS 17.0软件进行统计学处理,两组数据的均数比较采用 t 检验,四格表资料差别检验采用Fisher精确概率检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究中,放疗前PET/CT显像CRT组与IMRT组的平均SUV_{max}分别为 9.57 ± 4.33 、 9.40 ± 3.32 ,两者差异无统计学意义($t=-0.43$, $P=0.132$)。

CRT组21例患者放疗后1周PET/CT显像目测判断:16例阴性,5例阳性,SUV_{max}为 2.38 ± 0.34 ,两年临床随访,21例患者均无残留及复发;诊断准确率为76.2%,假阳性率为23.8%。IMRT组19例患者放疗后1周PET/CT显像目测判断:10例阴性,9例阳性;放疗后进行组织病理活检,17例为慢性黏膜炎,2例活检阳性;对照病理结果发现,目测诊断准确率为63.2%,目测假阳性率为36.8%。活检阴性的17例患者的SUV_{max}为 3.10 ± 0.55 。IMRT组2例活检阳性患者放疗后1周PET/CT显像的SUV_{max}分别为3.8和10.5,2例均行IMRT补量,总剂量为10 Gy/5f,3个月后进行磁共振复查,病灶均消失,门诊随访未见明显异常。

CRT及IMRT后1周进行PET/CT显像的目测评估效能比较,两者间差异无统计学意义($\chi^2=2.434$, $P=0.302$)。放疗后,IMRT组病理活检阴性患者的SUV_{max}明显高于CRT组,两者间差异有统计学意义($t=-3.4$, $P=0.002$)。典型病例见图1~图3。

3 讨论

研究报告显示,鼻咽癌常规放疗后5年生存率

约为70%,IMRT则可以进一步提高放疗效果,国内外研究报道其局部控制率和区域控制率约为90%^[1]。尽管如此,仍有少部分患者放疗后存在肿瘤残留,对这部分患者进行筛选并及时进行早期推量照射能明显改善预后,如错过一次治愈的机会,再程放疗难度增大、效果差,且多并发严重后遗症,而一程放疗患者后遗症大多轻微^[2]。目前鼻咽癌放疗后肿瘤残留筛查缺乏有效手段,CT和MRI是目前临床鼻咽癌诊断及随访的主要影像学检查方法,其判断评价恶性肿瘤疗效主要以治疗后肿瘤大小的变化为标准,但鼻咽癌放疗后会局解解剖结构变得复杂,纤维化瘢痕形成及周围正常组织的炎症水肿会掩盖肿瘤形态学上的改变,从而限制了解剖成像对局部肿瘤残留的早期诊断。治疗后肿瘤形态学变化滞后于肿瘤细胞的代谢变化,因而早期评估肿瘤代谢信息的改变相比解剖成像具有更高的灵敏度和特异度。罗耀武等^[3]报道,鼻咽癌放疗后患者出现的¹⁸F-FDG PET显像假阳性者为慢性炎症或肉芽肿,因此,CT及MRI等解剖成像显示病灶消退不明显的,PET显像有助于鉴别肿瘤残留还是组织纤维化。黎功等^[4]对21例鼻咽癌患者放疗后1~2周进行PET/CT显像,研究结果:治疗后病变区SUV ≥ 4 肿瘤细胞残留可能性大,而SUV < 4 一般无肿瘤细胞残留。

虽然对鼻咽癌放疗后PET/CT早期评估时间点仍存在争议,但前期的动物实验已经初步证实,放疗后1周PET评估CRT的疗效是可行的^[5-6]。临床初步研究也证实,12例患者CRT后1周PET/CT显像的SUV_{max}与13例放疗后5个月无复发患者的PET/CT显像的SUV_{max}差异无统计学意义。本研究中,CRT组及IMRT组早期PET/CT显像目测评估效能虽然差异无统计学意义,但由于患者较少,放疗后阳性患者更少,未采用受试者工作特征曲线分析2种放疗模式放疗1周后是否残留的SUV_{max}阈值点,但可以看出,目测分析法在2种模式放疗结果判断中均有一定的假阳性,尤其在采用IMRT后目测评估要综合分析,谨慎诊断。2组患者中存在假阳性的原因主要为放疗后炎症的非特异性摄取所致,CRT组假阳性率较低,其主要原因为CRT后炎症反应消退较IMRT组患者快。

在本研究中,放疗前两组患者的SUV_{max}无显著差异,放疗后差异显著。由于CRT组放疗后均

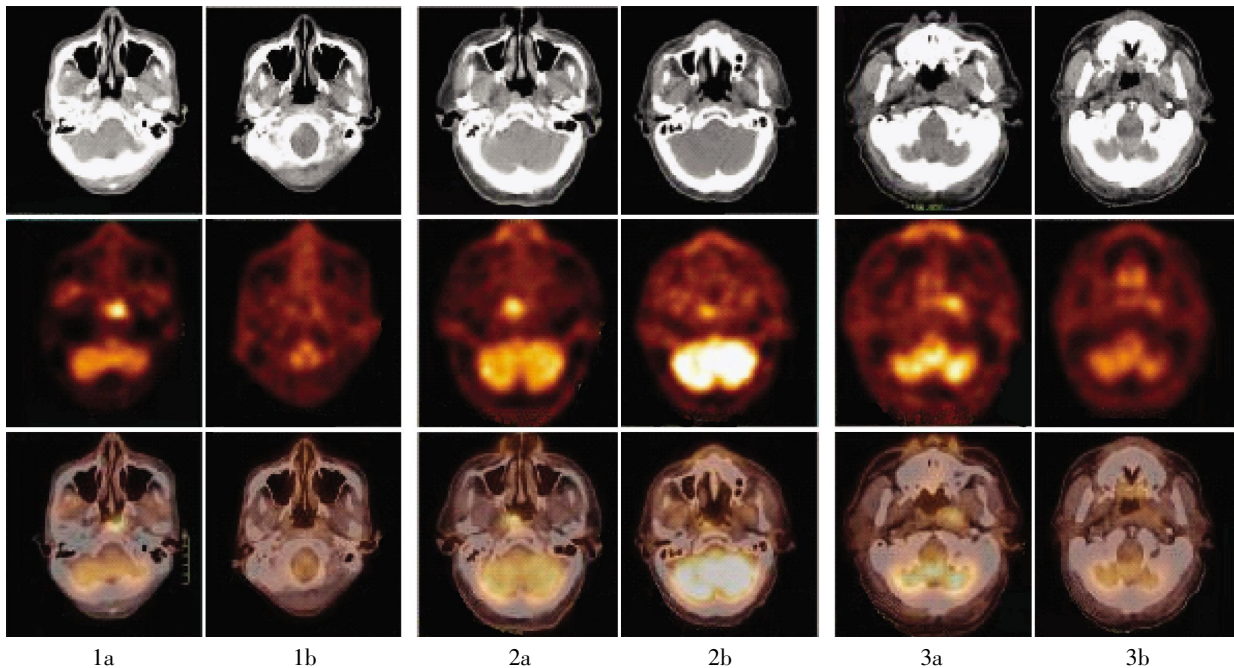


图 1 CRT 组真阴性患者 PET/CT 显像 图中, 1a 为放疗前 PET/CT 显像, $SUV_{max}=7.5$; 1b 为放疗后 1 周 PET/CT 显像, 可见放疗后原鼻咽后壁肿瘤消退良好, 目测分析局部未见放射性分布浓聚影, $SUV_{max}=2.1$ 。CRT: 适形放射治疗; SUV_{max} : 最大标准化摄取值。 **图 2** IMRT 组真阳性患者 PET/CT 显像 图中, 2a 为放疗前 PET/CT 显像, $SUV_{max}=8.1$; 2b 为放疗后 1 周 PET/CT 显像, 目测分析可见右侧顶后壁局限性放射性分布浓聚灶, $SUV_{max}=2.7$ 。IMRT: 调强放射治疗; SUV_{max} : 最大标准化摄取值。 **图 3** IMRT 组假阴性病例 PET/CT 显像 图中, 3a 为放疗前 PET/CT 显像, $SUV_{max}=5.4$; 3b 为放疗后 1 周 PET/CT 显像, 可见放疗后原左侧鼻咽部病灶部位仍可见少许软组织密度影, 咽隐窝明显变浅, 局部放射性分布明显高于对侧, 边缘较模糊, $SUV_{max}=3.5$ 。IMRT: 调强放射治疗; SUV_{max} : 最大标准化摄取值。

Fig. 1 PET/CT imaging of true-negative cases in conformal radiotherapy group **Fig.2** PET/CT imaging of true-positive cases in intensity modulation radiation therapy group **Fig.3** PET/CT imaging of false-negative cases in intensity modulation radiation therapy group

为阴性患者, 因此将 IMRT 组放疗后阴性患者的 SUV_{max} 与 CRT 组进行比较, 放疗后 IMRT 组的 SUV_{max} 显著高于 CRT 组 ($t=-3.4, P=0.002$)。分析其可能的原因为, IMRT 与常规放射技术 (二维放射治疗和三维 CRT) 相比, 靶区剂量的适形性提高, 但不均匀性则更为明显, 虽然 IMRT 与常规放疗给予靶区内的总剂量相当, 但 IMRT 改善了剂量分布, 使照射剂量更有效地集中在靶区内^[7], 其有效生物剂量优于常规放疗。由于恶性肿瘤具有向周围组织浸润生长的特征, 勾画 CTV 时, 在 GTV 的基础上外扩约 1 cm, 以确保影像学上不可见的肿瘤亚区包含在靶区内; 同时由于日常摆位误差通常介于 3~5 mm, 勾画 PTV 一般在 CTV 基础上再均匀外扩约 3~5 mm, 因此 PTV 不可避免地包含部分正常组织, 同时采取高于常规分割的剂量给予方式, 可使得靶区内组织受到照射的强度增加, 在提高杀灭肿瘤组织效果的同时, 可能对靶区内

及紧邻靶区的正常组织也造成更严重的放射损伤。减少靶区内、甚至正常组织中的高剂量具有一定难度, 高剂量区域很可能导致放疗后早期局部黏膜炎症的加重且消退时间延长, 使组织的非特异性摄取 ^{18}F -FDG 增加, 从而使 IMRT 组具有更高的 SUV_{max} 。另据相关文献报道, IMRT 有超过 75% 的患者发生严重放射性黏膜炎^[1], 香港的一项研究亦显示, IMRT 后高达 78% 的患者发生 3 级黏膜急性反应^[8]。

IMRT 开展时间尚短, 国内外尚缺乏 PET/CT 早期评估的相关文献资料, 且早期评估时间点存在争议, 但 IMRT 是放疗的主要发展方向之一, IMRT 的 PET/CT 早期评估的显像时间点尚需进一步研究探讨, 根据放疗后炎症的消退时间推测其较佳的评估时间点应在放疗后 2~3 周; 放疗后 SUV_{max} 诊断阈值点的判断也需要加大样本量的分析。

(下转第 246 页)