

¹⁸F-DG-PET术前评估骨与软组织肿瘤治疗效果的Meta分析☆

姬涛¹, 朱赛楠², 郭卫¹, 汤小东¹, 唐顺¹

Meta analysis of ¹⁸F-deoxyglucose-positron emission tomography value in evaluation of response to therapy for primary bone and soft tissue sarcomas

Ji Tao¹, Zhu Sai-nan², Guo Wei¹, Tang Xiao-dong¹, Tang Shun¹

Abstract

BACKGROUND: ¹⁸F-deoxyglucose-positron emission tomography (¹⁸FDG-PET) can be used for bone and soft tissue malignant tumor identification, lesion location, degree of malignancy evaluation, biopsy site identification, effect and prognostic assessment.

OBJECTIVE: To assess the value of ¹⁸FDG-PET in the evaluation of preoperative therapy response of bone and soft tissue sarcomas by systematic review and meta-analysis.

METHODS: Databases of PubMed, Embase, Cochrane, CNKI, WanFang and VIP databases were searched for articles about PET application in diagnosis and treatment of bone and soft tissue malignant tumor.

RESULTS AND CONCLUSION: Nine non-randomized controlled clinical studies which met the inclusion criteria were included for Meta analysis. Qualitative analysis found recommendation grade B in three studies and C in seven studies. No bias was found in the nine studies. Pooled sensitivity and specificity of cut point 0.5 (SUV2/SUV1) for the prediction of tumor necrosis $\geq 90\%$ were 0.82 (95% confidence interval, 0.72-0.89) and 0.61 (95% confidence interval, 0.49-0.71) respectively. The summary receiver operating characteristic curve (SROC) was 6.17 with 95% confidence interval of 2.84-13.39. Our results indicate that the SUVmax ratio before and after preoperative treatment can predict therapy response with compared high sensitivity, however lack of specificity. Evaluation of preoperative therapy should be determined with combination of ¹⁸FDG-PET and others.

Ji T, Zhu SN, Guo W, Tang XD, Tang S. Meta analysis of ¹⁸F-deoxyglucose-positron emission tomography value in evaluation of response to therapy for primary bone and soft tissue sarcomas. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(30): 5569-5572. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: ¹⁸F-DG-PET 可为骨和软组织肿瘤的良恶性鉴别, 病变定位, 恶性程度评价, 活检部位的确定, 治疗效果评估和判断预后提供重要信息。

目的: 采用 Meta 分析方法评价 ¹⁸F-DG-PET 在术前骨与软组织肿瘤治疗疗效评估方面的应用价值。

方法: 检索 PubMed、EMBASE、Cochrane、CNKI、万方数据库及维普中文科技期刊数据库获得 PET 用于骨与软组织肿瘤诊治方面的临床研究。

结果与结论: 对符合纳入标准的 9 项临床非随机对照研究进行 Meta 分析, 文献质量评价循证医学推荐级别 3 项研究为 B 级, 6 项为 C 级, 检验提示无发表偏倚。将治疗前后最大标准摄取值 SUV2/SUV1 ≤ 0.5 作为预测术后肿瘤坏死率 $\geq 90\%$ 的敏感性和特异性分别为 0.82(95%CI, 0.72-0.89)和 0.61(95%CI, 0.49-0.71)。SROC 为 6.17(95%CI, 2.84-13.39)。说明将化疗前后最大标准摄取比值作为评价术前疗效的敏感性较好, 但缺乏特异性; 应综合 ¹⁸F-DG-PET 检查结果与其他辅助检查结果对术前疗效进行综合评估。

关键词: 软组织肉瘤; 骨肿瘤; FDG-PET; 诊断价值; Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.30.015

姬涛, 朱赛楠, 郭卫, 汤小东, 唐顺. ¹⁸F-DG-PET 术前评估骨与软组织肿瘤治疗效果的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(30):5569-5572. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography PET) 是近年来发展迅速的一种功能性影像学检查手段。研究表明, ¹⁸氟-脱氧葡萄糖 (¹⁸F-deoxyglucose, ¹⁸FDG)-PET 对于骨和软组织肿瘤的良恶性鉴别, 病变的定位, 恶性程度评价, 活检部位的确定, 治疗效果评估和判断预后等方面可以提供重要的信息^[1-2]。PET 对于骨与软组织肿瘤的术前疗效评估有着传统影像学检查如 CT、MRI 等无法比拟的优势, 特别是在评价术前治疗疗效方面有

着显著优势^[3]。但对于 ¹⁸F-DG-PET 在疗效评价方面的价值尚缺乏一致意见, 这需要科学的临床研究验证, 目前仅有临床病例研究报告, 缺乏循证医学等级较高的研究。本文拟通过 Meta 分析方法将 2000-01/2009-08 报道的关于 PET 用于骨与软组织肿瘤疗效评估的文献进行分析, 明确其用于评估术前治疗 (主要为术前化疗) 疗效评估的价值。

1 资料和方法

1.1 文献检索 检索 PubMed、EMBASE、Cochrane、CNKI、维普中文科技期刊数据库。

¹Musculoskeletal Tumor Center, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China; Department of Statistics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Ji Tao ☆, Doctor, Attending physician, Musculoskeletal Tumor Center, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China
sarcomasurgeon_cn@yahoo.com.cn

Correspondence to: Guo Wei, Professor, Doctoral supervisor, Musculoskeletal Tumor Center, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China
bonetumor@163.com

Received: 2011-02-26
Accepted: 2011-05-14

¹ 北京大学人民医院骨与软组织肿瘤治疗中心, 北京市 100044; ² 北京大学第一医院医学统计室, 北京市 100034

姬涛☆, 男, 1980年生, 黑龙江省哈尔滨市人, 汉族, 2009年北京大学医学部毕业, 博士, 主治医师, 主要从事骨与软组织肿瘤临床与基础研究。
sarcomasurgeon_cn@yahoo.com.cn

通讯作者: 郭卫, 教授, 博士生导师, 北京大学人民医院骨与软组织肿瘤治疗中心, 北京市 100044
bonetumor@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225(2011)30-05569-04

收稿日期: 2011-02-26
修回日期: 2011-05-14
(20110226015/GW-W)

索文献截止时间2000-01/2009-08。英文检索式为“positron emission tomography”(text word or medical subject heading (MeSH)) and “sarcoma”(text word or MeSH); 中文检索式为“PET, 骨肿瘤, 软组织肉瘤”。

原文获取途径包括: ①检索电子期刊全文数据库获取。②直接给作者写信索取。会议记录和专题论文集等未纳入本次实验检索范围。

1.2 文献筛选

入选标准: 评价¹⁸F-DG-PET用于骨与/或软组织原发肿瘤疗效评估的临床研究, 有术后坏死率作为化疗效果评估作为参照的研究。

排除标准: 应用¹⁸F-DG以外其他放射性物质标记, 个案报道, 综述, 动物实验。最终得到全文的入选文献进行分析。

1.3 质量评估 临床研究质量评价参照

Cochrane系统评价手册所表述的质量评价标准及文献报道的改良后的评价体系对文献质量进行评价, 由2名评价者分别独立进行质量评价。包括3个方面: 内部有效性验证(9项), 外部有效性验证(5项)和PET检查描述(6项)。应用最新的2009-03循证医学等级评价指南Oxford Center for Evidence-based Medicine Levels of Evidence(URL: <http://www.cebm.net/?o=1025>)对文献进行循证医学等级评估, 等级为1b, 2b, 3b和4的研究纳入本次分析。

1.4 资料抽提 研究包括的基本情况: 病例数, 年龄, 性别, 肿瘤类型(分骨和软组织), 肿瘤部位(分四肢和躯干), 有效病例数, 术前治疗

方案, 病理评价方法, 化疗前后最大标准摄取值(Standard Uptake Value, SUVmax), 术后标本坏死率。敏感性计算方法为: 真阳性例数×100%/(真阳性例数+假阴性例数), 特异性计算方法为: 真阴性例数×100%/(假阳性例数+真阴性例数)。

1.5 Meta分析数据分析 采用Met-Disc软件进行Meta分析。对于本文的第3, 5, 6研究中的2×2表中因为均出现了有单个格子的频数为0的情况, 因此对这3个格子的频数均加上0.5后进行计算和分析。采用 χ^2 检验进行异质性检验, 若 $P \geq 0.1$ 则无异质性。采用spearman相关估计阈值效应。计算合并灵敏度、特异度。采用Mantel-Haenszel法计算合并优势比(DOR)。采用加权最小二乘法(Weighted Least Squares)拟合SORC曲线, 计算曲线下面积AUC和Q值(灵敏度=特异度时的真阳性率), 这两个指标用来综合评估SUV2/SUV1 ≤ 0.5作为预测化疗后肿瘤组织坏死率 ≥ 90%的能力。

2 结果

2.1 文献筛选结果 共检索到589篇文献, 其中英文文献558篇, 中文文献15篇, 其他语种文献16篇。通过阅读文题和摘要(其他语种文献, 阅读摘要后决定是否纳入), 507篇因各种原因而被排除, 82篇文献经初筛纳入。进一步阅读全文, 最终纳入9篇文献^[4-12], 全部为英文文献, 见表1, 文献具体筛选情况见图1。

表1 本实验收录文献的一般资料

作者	国籍	发表时间(年)	n	年龄(岁)	男/女	肿瘤类型(骨/软组织)	部位(躯干/四肢)	有效病例	术前治疗
Hawkins	美国	2005	36	19(6~45)	-	35/1	13/23	34	化疗、放疗
Hawkins	美国	2009	40	15(7~31)	-	40/0	0/10	40	化疗
Chigi	意大利	2009	9	46(16~64)	3/6	0/9	1/8	9	化疗、放疗
Been	荷兰	2007	10	51(27~71)	6/4	0/10	0/10	10	化疗(高温灌注)
Benz	德国	2008	20	49(19~86)	10/10	0/20	4/16	20	化疗
Hamada	日本	2009	11	17(10~68)	7/4	11/0	2/9	9	化疗
Hawkins	美国	2002	33	13(6~19)	22/11	33/0	4/29	26	化疗
Iagaru	美国	2008	14	36(18~56)	8/6	8/6	3/11	14	化疗
Evilevitch	美国	2008	15	17(7~31)	9/6	15/0	1/14	15	化疗

2.2 文献质量评估结果 所有文献均进行了内部及外部有效性检验, 内部有效性检验见表2。仅有1项研究病例数少于10例。6项研究(60%)中坏死率检查相对于PET检查结果为盲性检查。9项研究中有7项(70%)为前瞻性研究。循证

医学等级2b级为3项(30%), 其余为4级。对于各项研究的外部有效性检验方面, 见表3, 仅有2项研究明确提出为连续性病例研究, 5项(50%)研究明确提出了入选标准, 3项(30%)研究明确提出了排除标准。所有研究均详细描述了PET

检查的操作流程。

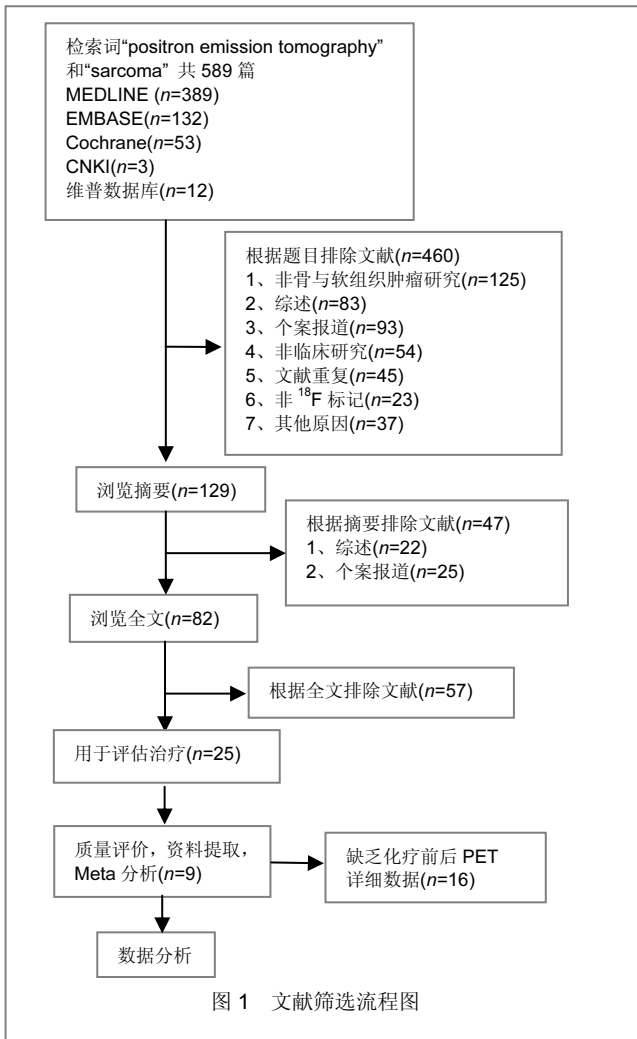


图 1 文献筛选流程图

表 2 纳入 9 项相关研究的质量评估(内部有效性)

研究项目	有效病例是否 ≥10	标准化坏死率评估	所有病例均有坏死率评估	PET 与坏死率盲性	研究方式	有无缺失数据	循证医学等级	推荐等级
1	是	是	不是	未提供	前瞻性	无	2b	B
2	是	是	是	未提供	前瞻性	无	2b	B
3	否	是	不是	提供	前瞻性	无	4	C
4	是	是	是	坏死率	前瞻性	无	2b	B
5	是	是	是	提供	前瞻性	无	4	C
6	是	是	是	未提供	回顾性	有	4	C
7	是	是	不是	未提供	回顾性	有	4	C
8	是	是	是	提供	回顾性	无	4	C
9	是	是	是	提供	前瞻性	无	4	C

2.3 数据分析结果 所有研究均提供了SUV2/SUV1值与标本坏死率之间的关系, 文献[3-8]提供了其研究样本每个病例的化疗前后SUVmax及对应的坏死率, 共87例。文献质量评价循证医学推荐级别3项研究为B级, 6项为C级。灵敏度、特异度和DOR值的异质性检验结果P均大于0.1, 则研究间无异质性。将SUV2/SUV1 ≤ 0.5作为预测术后肿瘤坏死率 ≥ 90%的各研究的联合灵敏度和特异度及其

95%CI分别为0.81(95%CI, 0.72~0.89)和0.61(95%CI, 0.49~0.71)。诊断优势比为6.62 (3.33~ 13.18), 见表4, SROC曲线下面积0.784, Q值为0.722, 见图2。

表 3 纳入 9 项相关研究的质量评估(外部有效性和 PET 检查标准)

研究项目	疾病谱	是否为连续性研究	病例入选标准	病例排除标准	能否提供四格表数据	是否详细描述 PET 检查方法	治疗前后 PET 检查一致性	是否为标准 PET 检查	PET 检查独立进行	排除患者	可重复性说明
1	单一	不确定	有	无	能	是	一致	是	是	无	无
2	单一	不确定	有	有	能	是	一致	是	是	无	无
3	多种	是	无	无	能	是	一致	是	是	有	无
4	多种	不确定	无	无	能	是	一致	是	是	是	无
5	多种	不确定	有	有	能	是	一致	是	是	是	无
6	单一	不确定	无	无	能	是	一致	是	是	是	无
7	单一	不确定	无	无	能	是	一致	是	是	是	有
8	多种	不确定	无	无	能	是	一致	是	是	是	无
9	单一	不确定	有	无	能	是	一致	是	是	是	无

表 4 各项研究中 SUV2/SUV1 与坏死率关系的数据统计

研究编号	SUV2/SUV1 > 0.5		SUV2/SUV1 ≤ 0.5		敏感度 (95%CI)	特异度 (95%CI)	DOR (95%CI)
	≥90%	<90%	≥90%	<90%			
1	4	2	20	6	0.83 (0.63~0.95)	0.25 (0.03~0.65)	1.67 (0.24~11.45)
2	2	10	17	11	0.89 (0.67~0.99)	0.48 (0.26~0.70)	7.73 (1.42~42.18)
3	0	3	4	1	0.90 (0.37~1.00)	0.70 (0.21~0.98)	21.00 (0.64~690.00)
4	1	5	2	2	0.67 (0.09~0.99)	0.71 (0.29~0.96)	5.00 (0.27~91.52)
5	0	9	6	4	0.93 (0.50~1.00)	0.68 (0.38~0.89)	27.44 (1.25~601.58)
6	0	4	4	1	0.90 (0.37~1.00)	0.75 (0.29~0.98)	27.00 (0.85~856.54)
7	3	5	14	4	0.82 (0.57~0.96)	0.56 (0.21~0.86)	5.83 (0.95~35.72)
8	3	7	3	1	0.50 (0.12~0.88)	0.88 (0.47~1.00)	7.00 (0.50~97.75)
9	3	5	5	2	0.63 (0.24~0.91)	0.71 (0.29~0.96)	4.17 (0.47~36.74)
总计	16	50	75	32	0.82 (0.72~0.89)	0.61 (0.49~0.71)	6.17 (2.84~13.39)

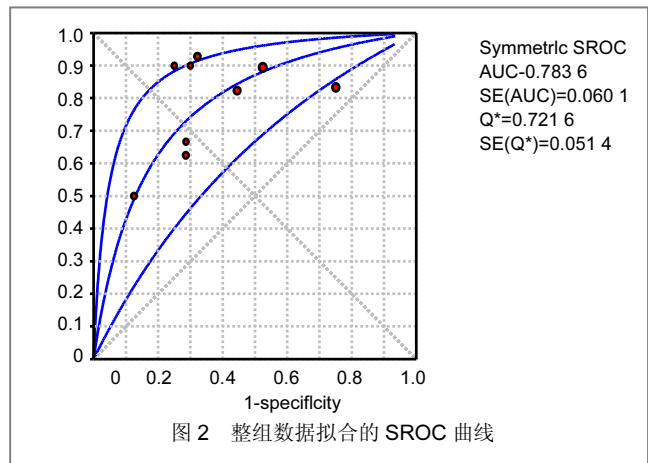


图 2 整组数据拟合的 SROC 曲线

3 讨论

Bastiaannet等^[13]就PET用于骨与软组织肿瘤诊断研究方面进行过Meta分析,该系统分析得出结论是PET不仅可以鉴别良恶性骨与软组织肿瘤,还可以判断骨与软组织肿瘤的恶性程度。研究者建议将PET作为临床常规检查手段用于诊断及疗效评价方面。后来陆续有PET用于评估术前化疗疗效的研究,并且将该评价方法与其他检查手段进行比较。Franzius等^[14]认为FDG-PET较骨扫描用于评估骨肿瘤术前化疗疗效评价更为准确。有研究进一步指出,PET检查结果可以作为判断患者预后的一项重要指标,这些研究中还发现化疗前后SUVmax值变化程度与术后复发有这较强的相关性^[4,15]。其他治疗方法通过PET评估也得到了相同的结论,其中包括放疗、肢体隔离高温灌注治疗等^[4,6-7]。本实验对9项研究进行了系统分析,分析结果显示FDG-PET可以用于术前评估治疗效果,SUVmax变化程度与术后肿瘤坏死率有着较高的相关性,SUV2/SUV1 \leq 0.5对于预测化疗后肿瘤组织坏死率 \geq 90%的特异性和准确率分别为0.82(95%CI, 0.72~0.89)和0.61(95%CI, 0.49~0.71),提示灵敏度较好,而特异度一般,SROC曲线下面积0.784和Q值0.722提示用SUV2/SUV1 \leq 0.5有一定的预测化疗后肿瘤组织坏死率 \geq 90%的能力。

术前化疗或其他术前辅助治疗疗效的评估对于手术方式及术后治疗方案的制定十分重要,目前常用的术前化疗评估方法包括骨扫描、血管造影和动态增强MRI,但这3种检查方法均是间接反映肿瘤成分活跃程度,骨扫描通过骨代谢情况,血管造影及动态增强MRI是通过肿瘤供血情况反映肿瘤生长。较这些方法,PET可以直接反映肿瘤细胞的代谢活性^[12]。但应注意PET用于疗效评估存在的一些问题,如Igaru等^[11]推测个别坏死率 $>$ 90%的病例化疗后出现SUVmax高于术前的现象是由于某些化疗药物,如异环磷酰胺引起的炎症反应所致。一般目前采用肿瘤组织内SUVmax作为评价指标,这就可能造成化疗后的SUVmax反应的是肿瘤组织内化疗所致炎症区,而没有准确地反映肿瘤成分变化情况。在本次系统回顾中,有具体数值的87例中有4例(4.6%)是坏死率 $>$ 90%,而化疗后SUVmax值较化疗前升高,对于化疗后炎症改变对化疗效果评估的影响需要进一步研究。PET用于评估骨与软组织肿瘤术前治疗仍缺乏大规模临床试验和确实的结论,系统分析有益于得到更为可信的临床证据。

事实上,系统评价作为一种研究方法,它纳入的临床研究可以是随机对照试验,也可以是非随机对照试验。而且非随机对照试验系统评价已开展了近20年。非随机对照试验的系统评价应用范围包括诊断性试验的

评价。在进行非随机对照系统回顾时应注意进行严格的文献筛选和质量控制,因为其结果易受偏倚及混杂因素的影响,简单地计算合并效应可能导致不正确甚至是错误的结论。此外,本文纳入的研究从2000/2009年间隔时间较长,在此期间PET-CT技术也在不断进步,这在一定程度上也可能影响本研究结果。

将SUV2/SUV1 \leq 0.5作为预测术后肿瘤坏死率 \geq 90%的敏感性较高,但特异性一般。这需要考虑两方面因素,一是将0.5作为界值点是否合理,因为可能将该界点提高后,在牺牲一定敏感性的基础上获得较高的特异性。目前大多数相关研究均以0.5作为界点,其合理性仍需进一步研究。另外一方面是因为前面讨论中提到的PET检查的不足,就是容易受到炎症反应的影响,从而导致该检查手段的特异性不高,这个问题也存在于PET用于肿瘤诊断过程中。所以应当将各种疗效评估结果综合考虑,这样才能做出更为准确的疗效评估。

4 参考文献

- [1] Aoki J, Endo K, Watanabe H, et al. FDG-PET for evaluating musculoskeletal tumors: a review. *J Orthop Sci.* 2003;8(3):435-441.
- [2] Peterson JJ. F-18 FDG-PET for detection of osseous metastatic disease and staging, restaging, and monitoring response to therapy of musculoskeletal tumors. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2007;11(3):246-260.
- [3] Giannopoulos C. The role of SPET and PET in monitoring tumour response to therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(8):1173-1200.
- [4] Hawkins DS, Schuetz SM, Butrynski JE, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8828-8834.
- [5] Hawkins DS, Conrad EU 3rd, Butrynski JE, et al. [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography response is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults. *Cancer.* 2009;115(15):3519-3525.
- [6] Ghigi G, Micera R, Maffione AM, et al. 11C-methionine vs. 18F-FDG PET in soft tissue sarcoma patients treated with neoadjuvant therapy: preliminary results. *In Vivo.* 2009;23(1):105-110.
- [7] Been LB, Suurmeijer AJ, Elsinga PH, et al. 18F-fluorodeoxythymidine PET for evaluating the response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcomas. *J Nucl Med.* 2007;48(3):367-372.
- [8] Benz MR, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, et al. Combined assessment of metabolic and volumetric changes for assessment of tumor response in patients with soft-tissue sarcomas. *J Nucl Med.* 2008;49(10):1579-1584.
- [9] Hamada K, Tomita Y, Inoue A, et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Ann Nucl Med.* 2009;23(1):89-95.
- [10] Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU 3rd, et al. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer.* 2002;94(12):3277-3284.
- [11] Igaru A, Masamed R, Chawla SP, et al. F-18 FDG PET and PET/CT evaluation of response to chemotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *Clin Nucl Med.* 2008;33(1):8-13.
- [12] Ye Z, Zhu J, Tian M, et al. Response of osteogenic sarcoma to neoadjuvant therapy: evaluated by 18F-FDG-PET. *Ann Nucl Med.* 2008;22(6):475-480.
- [13] Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(1):83-101.
- [14] Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, et al. Evaluation of chemotherapy response in primary bone tumors with F-18 FDG positron emission tomography compared with histologically assessed tumor necrosis. *Clin Nucl Med.* 2000;25(11):874-881.
- [15] Schuetz SM, Rubin BP, Vernon C, et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2005;103(2):339-348.