

• 综述 •

^{18}F -FDG PET 及 PET/CT 在非小细胞肺癌诊断和分期中的应用价值

刘业六 陈晓峰

【中图分类号】 R734.2;R817.4

影像技术在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的诊断、分期、放疗、确定对治疗的反应、患者的随访、判断复发及预后方面起到了独特的作用,正电子发射型计算机断层扫描(positron emission tomography, PET)是其中最新的无创性生物学显像技术。现代医学的成就已经证明,疾病的本质是一个从基因失调开始,经表达异常、代谢异常、功能失调、形态结构改变直至产生临床表现的一系列过程。PET 利用正常组织与肿瘤组织在生化代谢方面的差异对肿瘤作出诊断,以组织的代谢改变而显像,因而能够从分子水平上灵敏地反映肿瘤的异常代谢变化,在疾病的早期发现异常。在肿瘤正电子成像中最常用的 PET 示踪剂是葡萄糖结构的类似物——氟 ^{18}F 标记的脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)。现将 PET 及 PET/计算机断层扫描(computed tomography, CT)在 NSCLC 诊断和分期中的应用价值综述如下。

1 PET 诊断原理

PET 是一种探测放射性核素标记的示踪剂在体内分布定量信息的无创检查方法。它通过探测器接收正电子核素在体内发生湮灭时发出的方向相反和能量相等的 γ 光子,再经计算机重建成像,从而得到体内示踪剂分布图像。目前用于 PET 的正电子放射性核素有碳 ^{11}C 、氮 ^{13}N 、氧 ^{15}O 、 ^{18}F 等。早在 1931 年 Warburg 等^[1]首先报道恶性肿瘤组织中普遍存在肿瘤细胞分裂增殖加快,肿瘤细胞内的葡萄糖及氨基酸代谢率明显增加,代谢水平明显高于正常细胞,这一结论已被体外及活体实验所证实。 ^{18}F -FDG 与葡萄糖经同一途径被细胞摄取,

在己糖激酶的作用下被磷酸化生成 6-磷酸-FDG,由于肿瘤细胞中缺乏磷酸酶, ^{18}F -FDG 难以参与进一步代谢而被滞留在细胞内,并随时间在肿瘤细胞内明显积聚,病灶部位呈放射性浓聚影像,且浓聚程度与细胞内葡萄糖的代谢水平高低呈正相关。这便是 PET 的显像基础, PET 还可以对局部葡萄糖代谢进行定量和半定量分析,提高诊断的准确性。

近年来发展起来的多功能分子成像系统 PET-CT,结合 PET 与 CT 的优点,同时弥补了 CT 定性困难和 PET 对病灶进行精确定位困难、图像分辨率差的缺陷,实现了解剖结构信息与代谢信息的同机融合影像,不仅对病灶进行定性,同时还给病灶进行定位,极大地提高了诊断效能及准确性,为确定治疗方案提供决策依据,还能为手术、放疗提供精确的生物靶区定位信息,具有极高的诊断效能和临床应用价值。

2 FDG-PET 对肺癌临床分期及诊断的应用价值

对原发性肺癌准确的临床分期是正确制定治疗方案的基础,直接关系到疗效和预后。准确的临床分期可以避免不必要的手术治疗,又可避免某些患者因误诊的过高分期而丧失根治术机会。

无创性检查方法(包括胸部 X 线片、胸部 CT、腹部 CT、脑 CT、磁共振成像 MRI、骨扫描、FDG-PET)是目前绝大部分临床 TNM 分期的依据,参照国际统一的 1997 年 UICC 制定的肺癌 TNM 分期标准,FDG-PET 及 PET/CT 的应用显著提高了临床 TNM 分期的准确性。Seltzer 等^[2]对 274 例确诊或可疑为肺癌的患者进行 FDG-PET 显像,结果表明,44% 的患者改变了肺癌分期,其中分期上调 29%,下调 15%;39% 的患者改变了治疗方式;15% 的患者虽治疗方式相同但改变了具

体的治疗手段。van Tinteren 等^[3]对 188 例疑似为 NSCLC 的患者分别进行非侵入性常规影像检查及联合运用 FDG-PET,结果表明,FDG-PET 使前者开胸机率减少 51%,并避免 20% 不必要的手术治疗。

2.1 FDG-PET 对肺部孤立性结节(singular pulmonary nodule, SPN)良恶性的诊断价值 SPN 是肺部病灶的主要形式,通常直径小于 3 cm。SPN 表现为恶性肿瘤的机率一般为 20%~50%,且很难通过传统非侵入性诊断手段界定其性质,大约有近 50% 的 SPN 最终经手术证实为良性病变。因此正确判定 SPN 的性质具有重要的临床意义。

目前评价 SPN 的方法包括 CT 检查、经胸穿刺抽吸活检(transsthoracic needle aspiration, TTNA)、支气管镜检查(fibre-optic bronchoscopy, FOB)和直视下胸腔镜检查(video-assisted thoracic surgery, VATS)。CT 是检查和评价 SPN 的常规方法,其主要不足是缺乏特异性,导致大量假阳性结果。TTNA、FOB、VATS 均为侵入性检查,且 TTNA 假阴性率为 10%~25%,FOB 活检和刷检对于肺部恶性肿瘤的敏感性仅 70%~80%,且仅对较大的中心型病灶有效而对大部分病例无能为力,VATS 的灵敏性、特异性、准确性均较高,但其创伤较大且有时并不能将病变组织完全切除,增加患者死亡和并发症的可能性。

研究表明 FDG-PET 对 SPN 的诊断有较高价值,它对 SPN 良恶性鉴别诊断的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为 94.6%~95.8%、66.7%~82.0%、89.0%~90.7%、86.0%~94.6%、66.7%~93.0%,明显优于 CT 或 MRI^[4-6]。CT 和 FDG-PET 对照研究结果发现,CT 的敏感性即使可以达到 100%,特异性却只有 52%,而 FDG-PET 虽然敏感性略低(90%),特异性却可以达

到 83% 以上^[7]。FDG-PET 对肺内结节的阴性预测值较高, Gambhir 等^[8]报道为 92%~96%。因此对有 SPN 和局灶性病变者, FDG-PET 检查阴性可避免侵入性检查, 但需采取胸部平片或胸部 CT 随访观察。

FDG-PET 除可以通过其影像学改变来判断肿瘤的良恶性, 还可以根据肿块对¹⁸F-FDG 的标准摄取值 (standard uptake ratio, SUR) 来判定肿瘤的性质及其恶性程度, 以 SUR 值作为良恶性的判别指标, 其临界值尚无统一标准, 通常认为 SUR>2.5 者可以诊断为恶性肿瘤。文献报道 SUR 值的大小与病变的大小无关, 而与 SPN 倍增时间显著相关。通常肿瘤细胞恶性程度越高, 倍增时间越短, 肿瘤细胞生长越活跃, SUR 值越高。Tian 等^[9]对 126 例患者的 130 个肺部肿块进行 FDG-PET 扫描后分析, 恶性肿块、良性肿块的 SUR 值分别为 5.9 ± 3.8 ($n=81$)、 2.8 ± 2.0 ($n=49$), 两者比较有显著的统计学意义 ($P<0.0001$)。

此外, PET/CT 可同时显示 FDG-PET 图像、CT 图像及 PET/CT 的融合图像, 并可分别从冠状面、矢状面、水平面进行全身显像, 结合 SUR 值进行定量分析, 因此能对 SPN 进行精确定位及定性诊断, 明显优于单纯 FDG-PET 和 CT, 有较高的诊断价值。Lardinois 等^[10]对 50 例 NSCLC 患者分别进行 PET-CT、FDG-PET、CT 扫描。结果显示对 T 分期, PET-CT 明显优于后两者: 与 PET 比, $P<0.001$; 与 CT 比, $P=0.001$ 。

由于 FDG 并非肿瘤特异性显像剂, 且葡萄糖代谢增高并非恶性肿瘤所特有的生物学改变, FDG-PET 检查可出现约 5% 假阳性。主要见于肺结核、隐球菌病、组织胞浆菌病、术后改变、肉瘤样病、肉芽肿等炎性病变。Higashi 等^[11]报道,¹¹C-乙酸盐(¹¹C-acetate)PET 对细支气管肺泡癌的敏感性高于 FDG-PET, 对 FDG-PET 起到了补充作用。Demura 等^[12]对 80 例 CT 发现肺内结节性病变的患者进行 FDG-PET 延迟扫描显像, 即注射 FDG 后 1 h 和 3 h 分别进行 PET 扫描, 发现恶性肿瘤的 3 h 的 SUR 值明显提高, 而良性病变则呈下降趋势, 结果显著降低了假阳性率。FDG-PET 诊断 SPN 的假阴性结果较少, 约 5%, 主要见于生长速度缓慢的类癌、部分细支气管肺泡癌和原发癌灶大小

的病例^[13]。Lowe 等^[14]研究显示 FDG-PET 对直径 >1.5 cm 和 0.7~1.5 cm 病变的诊断准确性无明显差异。由于现有 PET 机的空间分辨率的限制、部分容积效应、加上肺内结节随呼吸移动的影响, FDG-PET 对直径 <7 mm 小结节的显示受到限制且出现假阴性结果^[15]。

2.2 FDG-PET 对纵隔淋巴结分期的价值 纵隔淋巴结有无转移是决定临床分期和治疗方法选择的重要依据。在纵隔淋巴结的非侵入性检查中, CT 是最常用的。在已确诊为肺部恶性肿瘤的情况下一般认为判断转移淋巴结的标准是其短径 >1 cm 并且伴有形状变化。但肿大的淋巴结不一定转移, 可能与某些炎症或增生性病变有关, 而且约 15% 的转移淋巴结也无明显体积变化^[16], 因此仅凭形态学诊断有较大的局限性。FDG-PET 由于空间分辨率较差, 无法精确显示肿瘤的大小及解剖位置而无法界定肿瘤的 T 分期, 但对于纵隔淋巴结 N 分期却有明显的优势。由于转移淋巴结与原发病灶具有相似的代谢特性, FDG-PET 通过测定纵隔淋巴结 SUR 值进行定性、定量诊断, 其判断标准不依赖于淋巴结的大小, 而取决于其代谢强度, 从而弥补了 CT 的不足, 能够较准确的进行鉴别。由于 FDG-PET 阴性预测值较高, 对于纵隔淋巴结检查阴性者不必再进行纵隔镜检查。

国外已有很多关于 FDG-PET 对 NSCLC 纵隔淋巴结分期的前瞻性研究文章发表, 结果表明其敏感性、特异性、精确性均较 CT 明显提高。Dwamena 等^[17]用 Meta 分析的方法比较了 FDG-PET 与 CT 诊断 NSCLC 纵隔淋巴结转移的价值。结果显示 FDG-PET (514 例患者) 和 CT (1712 例患者) 总的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值分别为: FDG-PET (79%、91%、92%、90%、93%), CT (60%、77%、75%、50%、85%)。FDG-PET 诊断 NSCLC 纵隔淋巴结转移的准确性明显高于 CT ($P<0.001$)。

此外, PET/CT 同时显示 FDG-PET 图像、CT 图像及 PET/CT 的融合图像, 结合 SUR 值进行定量分析, 可对淋巴结进行定性及精确定位诊断, 进一步提高诊断价值。Antoch 等^[18]27 例 NSCLC 患者分别行 PET/CT、FDG-PET 与 CT 扫描, 结果显示其对 N 分期的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及诊断准确性分别

为: PET/CT 89%、94%、89%、94%、93%; FDG-PET 89%、89%、80%、94%、89%; CT 70%、59%、50%、77%、63%。Lardinois 等^[10]研究也表明对纵隔淋巴结分期 PET/CT 明显优于 FDG-PET ($P<0.05$)。并指出 FDG-PET 在淋巴结转移灶检出方面敏感性及特异性高于 CT 的主要原因: ① FDG-PET 能够检出结构复杂部位的淋巴结转移灶, 如锁骨上窝、肺门、后纵隔等; ② FDG-PET 能够检出直径 <1.0 cm 的转移淋巴结; ③ FDG-PET 能够辨别直径 ≥ 1.0 cm 的非转移淋巴结。

关于 FDG-PET 对纵隔淋巴结分期假阳性和假阴性的研究较少。Takamochi 等^[19]研究表明约有 10% 的假阳性和 14% 假阴性, 假阳性主要见于炎症的反应性淋巴样增生, 假阴性主要见于直径 <7 mm 的淋巴结。但也有部分研究发现 FDG-PET 假阴性结果与淋巴结的大小没有明显关系, 而与葡萄糖载体-1 (glucose transporter-1, Glut-1) 表达水平显著降低有关^[20]。

2.3 FDG-PET 对远处转移的应用价值 准确判断远处转移对 NSCLC 患者的治疗及预后非常重要, 肺癌容易较早发生远处转移, 主要途径是通过淋巴道和血行转移。NSCLC 最常见的转移部位是肾上腺、骨、肝、脑等, 约 40% 的患者确诊时已有远处转移。传统的影像学检查方法包括腹部 CT、超声波、头颅 CT 和 MRI、骨显像常用于临床表现提示有远处转移的 NSCLC 患者, FDG-PET 一次给药即可进行全身显像, 因而非常适合检测 NSCLC 的远处转移。Bury 等^[21]对 FDG-PET 与常规影像学检查如胸部 CT、头颅 CT、MRI 及骨扫描等进行了对比, 发现 FDG-PET 能多检出 6.4% 在常规影像学检查中未被怀疑发生转移的患者, 且 FDG-PET 还排除了 7.3% 常规影像中疑似异常的病例。

PET/CT 一次检查可获得全身的断层图像, 从不同的断面进行观察, 从而获得较准确的信息。Hany 等^[22]对 53 例 NSCLC 患者进行 FDG-PET 和 PET/CT 全身扫描, 结果显示, FDG-PET 和 PET/CT 对远处转移的敏感性和特异性分别为 90%、93% 和 98%、99%。

在 NSCLC 患者中, 约 20% 患者肾上腺出现单发或多发结节, 常见于两种情况: 一是转移, 二是无功能腺瘤。形态学检查对二者的鉴别价值不大。FDG-PET

对诊断 NSCLC 肾上腺转移有较高价值。Erasmus 等^[23]对 27 例肺癌患者进行研究,发现 CT 上共出现 33 个性质不明的肾上腺结节,应用 FDG-PET 检查,灵敏度为 100%,特异性为 80%。Bury 等^[24]用骨显像及 FDG-PET 同时对 110 例 NSCLC 患者进行骨转移检查,结果显示,对有骨转移的 21 例患者,两者均检出了 19 例;对没有骨转移的 89 例,骨显像只判断出 54 例,FDG-PET 则判断出 87 例,FDG-PET 的准确性为 96%,骨显像的准确性只有 66%。FDG-PET 显示骨转移的准确性明显优于骨显像。Palm 等^[25]对 417 例怀疑为肺癌的患者进行 FDG-PET 扫描,结果显示 FDG-PET 诊断脑转移的灵敏度为 82%,特异性为 38%,准确性为 93.5%。但 FDG-PET 在观察一些较小的脑转移灶 <5 mm 或位于高代谢活性的大脑皮层时,较难分辨,宜结合 MRI 显像分析。对肺癌怀疑肝转移患者 FDG-PET 与 CT 相比灵敏度略低而特异性高于 CT 及超声学检查。另外,FDG-PET 还可以在较少发生肿瘤转移的部位发现漏诊病灶,如胸膜、肌肉、软组织等。

3 展望

FDG-PET 可以反映 NSCLC 肿瘤组织的代谢情况,已经成为目前较为成熟的功能性影像诊断技术。FDG-PET 的应用改变了部分 NSCLC 患者的临床分期,从而影响其治疗方案和预后。FDG-PET 图像性质上是功能代谢显像,在肿瘤定性方面有优势,但解剖层次不清,且¹⁸F-FDG 代谢并非肿瘤特异性,因而存在一定的假阳性和假阴性。PET/CT 图像融合技术的发展和新的示踪剂如¹¹C-胆碱、¹¹C-蛋氨酸、¹⁸F-氟-甲基酪氨酸、¹⁸F-氟-胸腺嘧啶(¹⁸F-fluorothymidine, ¹⁸F-FLT)、¹⁸F-氟-硝基咪唑(¹⁸F-fluoromisonidazole, ¹⁸F-FMISO)的开发利用,可望降低 PET 的假阳性和假阴性率,提高诊断的准确性。相信在不久的将来,PET 及 PET/CT 会有更好的应用前景。

参 考 文 献

- Warburg O, Posener K, Negelein E. The metabolism of the carcinoma cell. In: Warburg O, ed. The metabolism of tumors. New York: Richard R. Smith Inc, 1931. 129-169.
- Seltzer MA, Yap CS, Silverman DH, et al. The impact of PET on the management of lung cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med*, 2002, 43(6): 752-756.
- van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002, 359(9315): 1388-1393.
- Dunagan D, Chin R Jr, McCain T, et al. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. *Chest*, 2001, 119(2): 333-339.
- Pitman AG, Hicks RJ, Kalff V, et al. Positron emission tomography in pulmonary masses where tissue diagnosis is unhelpful or not possible. *Med J Aust*, 2001, 175(6): 303-307.
- Lee J, Aronchick JM, Alavi A. Accuracy of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the evaluation of malignancy in patients presenting with new lung abnormalities: a retrospective review. *Chest*, 2001, 120(6): 1791-1797.
- Prauer HW, Weber WA, Romer W, et al. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [¹⁸F]fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. *Br J Surg*, 1998, 85(11): 1506-1511.
- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med*, 2001, 42(5 Suppl): 1S-93S.
- Tian M, Zhang H, Oriuchi N, et al. Comparison of ¹¹C-choline PET and FDG PET for the differential diagnosis of malignant tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(8): 1064-1072.
- Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*, 2003, 348(25): 2500-2507.
- Higashi K, Ueda Y, Matsunari I, et al. ¹¹C-acetate PET imaging of lung cancer: comparison with ¹⁸F-FDG PET and ^{99m}Tc-MIBI SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(1): 13-21.
- Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, et al. ¹⁸F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med*, 2003, 44(4): 540-548.
- Higashi K, Ueda Y, Yagishita M, et al. FDG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*, 2000, 41(1): 85-92.
- Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol*, 1998, 16(3): 1075-1084.
- Coleman RE, Laymon CM, Turkington TG. FDG imaging of lung nodules: a phantom study comparing SPECT, camera-based PET, and dedicated PET. *Radiology*, 1999, 210(3): 823-828.
- Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest*, 2003, 123(1 Suppl): 147S-156S.
- Dwamena BA, Sonnada SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*, 1999, 213(2): 530-536.
- Antoch G, Stataus J, Nemat AT, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology*, 2003, 229(2): 526-533.
- Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 2005, 47(2): 235-242.
- Chung JH, Cho KJ, Lee SS, et al. Overexpression of Glut1 in lymphoid follicles correlates with false-positive (¹⁸F)-FDG PET results in lung cancer staging. *J Nucl Med*, 2004, 45(6): 999-1003.
- Bury T, Dowlati A, Paulus P, et al. Whole-body ¹⁸F-FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*, 1997, 10(11): 2529-2534.
- Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, et al. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology*, 2002, 225(2): 575-581.
- Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol*, 1997, 168(5): 1357-1360.
- Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(9): 1244-1247.
- Palm I, Hellwig D, Leutz M, et al. Brain metastases of lung cancer: diagnostic accuracy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Med Klin (Munich)*, 1999, 94(4): 224-227. (German)

(收稿:2005-12-13 修回:2006-01-05)

(本文编辑 张世雯)