

文章编号: 1001-098X(2005)03-0097-04

·核医学·

PET-CT在非小细胞肺癌中的应用

陈香 赵军

摘要 PET-CT实现了功能影像和结构影像的同机图像融合, 诊断灵敏度及准确性好, 对淋巴结分期准确, 可以鉴别病灶的良恶性以及判断治疗后残存肿瘤的活力, 使肺癌诊断的定性、定位、定量及定期更准确。本文综述PET-CT在非小细胞肺癌患者诊断和分期、疗效观察、治疗决策及放疗计划制订中的应用及存在的问题。

关键词 正电子体层显像; 计算机体层显像; 非小细胞肺癌; ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖
中图分类号 R817.4 文献标识码 A

The application value of PET-CT imaging in non-small cell lung cancer

CHEN Xiang, ZHAO Jun

(Department of Nuclear Medicine & PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200233, China)

Abstract The recent development of an integrated PET-CT scanner for the simultaneous acquisition of anatomic (CT) and functional (PET) data in one device offers several advantages such as high sensitivity and accuracy of diagnosis. Its capability of accurate staging of lymph nodes, differentiation of lung lesions and evaluation of the tumor cell's activity makes the determination of lung lesion's characteristic, location, quantitation and staging more accurate. This article reviewed on the value and existing problems of PET-CT imaging in non-small cell lung cancer (NSCLC) for the diagnosis, staging, evaluation of therapeutic effects, determination of treatment strategy and the making of radiation treatment planning.

Key Words positron emission tomography; computed tomography; non-small cell lung cancer; ^{18}F -fluorodeoxyglucose

世界卫生组织2000年报道, 肺癌的发病率和死亡率均居癌症首位, 为全球最主要的癌症。肺癌也是我国的第一大癌症, 超过癌症死因的20%, 且发病及死亡率增长迅速。准确判断肺癌临床分期对治疗计划的制订具有重要意义。近年来的研究证明, PET是评价肺癌患者有效的非侵入性检查方法之一, 但PET对病灶的精确定位有一定限制。PET-CT实现了CT解剖结构与PET功能信息的同机图像融合, 可以对病灶进行精确定位。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要病理类型, 占80%, 本文主要综述PET-CT在NSCLC患者中的应用价值。

1 PET-CT在肺癌诊断和分期中的应用

Herder GJM等^[1]报道, 36%的NSCLC患者采用胸廓切开术是无功而返, 其中23%(33/144例)为

病变不可切除, 13%(19/144例)为良性病变, 因此NSCLC术前的正确分期非常重要。CT是肺癌诊断和分期最常用的一种显像方法, 但由于其主要依据形态学改变来判断病变, 对小的淋巴结转移灶的诊断存在缺陷; PET反映肿瘤的生物特性(代谢、血流、增殖能力等), 其检测灵敏度和特异性均有所提高, 但因缺乏清晰的解剖结构对比, 对病灶的定位能力有一定不足, PET-CT则集中了PET和CT的优势, 将显著提高诊断和分期的准确性^[2]。

肌肉的活动及棕色脂肪组织均会引起放射性示踪剂的浓聚而带来PET的假阳性。颈部的淋巴结是肺癌转移的一个很重要的部位, 而单独的PET对颈部的放射性浓聚灶是生理性摄取还是淋巴结转移很难正确判断。Cohade C等^[3]报道, 应用 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)行PET-CT可以鉴别锁骨上区的脂肪、肌肉及心脏外的脂肪: 347例患者的359次PET-CT发现有49例(14.1%)锁骨上区有异常 ^{18}F -FDG摄取, 其中14例

(4.0%)为脂肪组织引起的¹⁸F-FDG摄取,其标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)与转移淋巴结的SUV无显著性差异。

1.1 原发肿瘤分期(T分期, the primary tumor, T-factor)

T分期主要依靠能提供精细解剖结构的CT, PET可反映肿瘤的代谢情况,在鉴别病变的良恶性方面具有优势。PET-CT根据CT的解剖信息评价肺癌对胸壁、周围血管支气管及纵隔的侵犯,又结合PET提供的生物学信息提高了对T分期的准确性。Lardinois D等^[4]报道,40例NSCLC病灶用整合型PET-CT诊断准确率为88%,优于CT、PET、PET和CT联合诊断,分期不准确的比例PET-CT只有2%;另外,PET-CT对胸壁和纵隔受侵犯情况的检测也优于其他三种方法。Antoch G等^[5]的研究结果也同样显示PET-CT对肺癌T分期的评价比单独的PET或CT更精确,PET-CT准确分期16例患者中的15例,而PET和CT均仅准确分期12例。

1.2 淋巴结分期(N分期, locoregional lymph nodes, N-factor)

研究表明,PET在淋巴结分期上优于CT,后者主要依靠淋巴结的大小判断转移,一般以10mm为标准,而有的转移淋巴结体积并不增大,或者增大的淋巴结并非为转移所致,因而CT的诊断价值受到一定程度的限制。不过,单纯PET对淋巴结的准确定位存在困难,肺门区的异常放射性浓聚的淋巴结很难区分究竟是N1还是N2,对伴有肺不张或术后解剖结构改变的患者淋巴结的准确定位就更为困难。国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, UICC)公布的肺癌TNM分期(tumor-node-metastasis system)对手术方案的制订具有重要价值。肿瘤转移至同侧肺门为N1期,转移至同侧纵隔内为N2期。对T1M0患者来说,N1、N2的确定分别为肿瘤IIa、IIIa期,两者的治疗方案不同,对患者预后的影响也有很大差异。PET-CT可以对淋巴结进行精确定位,提高对N1和N2的分辨力,使其对淋巴结的分期更准确。Lardinois D等^[4]研究结果亦证实PET-CT对淋巴结的分期优于单独的PET、CT、PET和CT联合分析,准确性依次为81%、49%、59%。Antoch G等^[5]的研究也同样得出PET-CT在淋巴结分期上优于单独应用的PET或CT的结论,PET-CT、PET、CT淋巴结分期的特异

性分别为94%、89%、59%,不过他们的结果中PET-CT与PET之间的差别无显著性意义。

1.3 胸外转移(M分期, extrathoracic metastases, M-factor)

PET全身显像是发现NSCLC胸外转移的一种很有效的方法,在识别肾上腺、肝脏转移上优于CT,探测骨转移优于骨显像^[6]。PET-CT可以对PET发现的异常浓聚区进行准确定位,并结合CT对应部位结构的改变综合分析PET结果,减少PET的假阳性(如新鲜骨折或生理性摄取等)。另外,有些转移灶PET阴性而CT阳性,PET-CT的应用可减少单纯PET的假阴性。Lardinois D等^[4]发现,PET和PET-CT均能发现未知的远处转移病灶8例,但PET只能正确定位其中的6例,另2例联合PET和CT分析也未能定位,而PET-CT对这2例都可以明确定位。Antoch G等^[5]研究结果显示,CT检测出4例患者的14个转移灶,而PET-CT检测出4例患者的17个转移灶。

2 PET-CT对患者临床治疗决策的影响

对于NSCLC患者,其治疗原则根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分类,临床分期处于I~II期者,首选根治性手术;处于IIIa期者,力争手术治疗,最大可能行根治手术;处于IIIb~IV期,不宜手术。所以,对NSCLC的术前分期评估直接影响治疗方式的选择。而对NSCLC的分期,PET-CT可以准确定位转移淋巴结,识别肿瘤对周围胸壁、血管或纵隔等的侵犯,鉴别肿瘤和瘤周炎症或肺不张等,使诊断分期更准确,可使一部分NSCLC患者的分期上调(发现CT未发现的转移病灶)或下调(排除CT上可疑的病灶)。Antoch G等^[5]对27例NSCLC患者的研究结果显示,1例患者(5%)的分期上调,7例患者(26%)分期下调,影响了5例患者(19%)的治疗计划。Keidar Z等^[7]研究发现,PET-CT提高了对肺癌复发的检出率并能对发现的异常¹⁸F-FDG浓聚准确定性定位,最终改变了29%患者(12/42例)的治疗计划。

3 PET-CT对肺癌复发的评价

肺癌经过手术、放疗、化疗等各种治疗后是否有残留、复发和转移,对于判断治疗效果及预后十分重要,而肺癌经治疗后往往形成纤维化、坏死及

瘢痕组织,单纯依靠CT、MRI等从形态学特征上与肿瘤的残留、复发相鉴别有一定困难。PET利用肿瘤组织葡萄糖代谢旺盛、坏死纤维化组织葡萄糖代谢极低甚至没有的特点,能较好地进行鉴别,但对病灶的定位能力有限。PET-CT在检测肺癌复发中则具有优势。Keidar Z等^[7]报道, PET-CT诊断NSCLC复发的灵敏度、特异度、阳性预测价值、阴性预测价值分别为96%、82%、89%、93%,而PET联合CT的诊断结果分别为96%、53%、75%、90%。PET-CT可提供额外信息,包括定位更精确、鉴别生理性和病理性摄取,发现一些单独CT会遗漏的病灶。

4 PET-CT对放疗的指导作用

肿瘤靶区勾画是放疗中的关键步骤之一,CT是目前放疗定位的主要方法,但对肺癌合并阻塞性肺炎、肺不张和胸腔积液者应用CT确定肿瘤边界有一定困难。PET-CT同时提供有关肿瘤的解剖和功能信息,为肿瘤靶区的勾画提供更加全面和准确的信息,在一定程度上减少了不同观察者靶区勾画的差异,提高靶区勾画的准确性和一致性。Caldwell CB等^[8]报道了不同医师对30例NSCLC患者勾画的肉眼靶区,结果显示CT勾画靶区最大和最小比为2.31:1, PET-CT勾画的为1.56:1。这种勾画的差异很大程度上源于不同医师对肺不张内是否存在有活力的肿瘤组织以及淋巴结是否有转移的判断存在分歧。PET-CT可分辨CT上发现的肺不张内是否存在有活力的肿瘤组织,并识别CT上未能发现的淋巴结和肺内转移,使NSCLC患者的诊断更明确。Erdi YE等^[9]对11例NSCLC患者的放疗计划进行了研究,结果显示7例患者的计划靶体积由于包括了CT未发现的转移病灶而提高了19%(5%~46%),4例因避开肺不张等原因而下降了18%(2%~48%)。Ciernik IF等^[10]报道了PET-CT对6例肺癌患者放疗计划影响,结果显示1例肉眼靶区增大,4例减小。放疗肿瘤未控、复发和转移的根源在于肿瘤内存在对放射性抵抗的乏氧细胞,其等效致死量是富氧细胞的2~3倍,采用放射性核素标记的乏氧显像剂进行PET检查可以确定乏氧体积及乏氧水平,有助于调强放疗生物靶体积的制订。

5 PET-CT在肺癌患者应用中的一些问题

5.1 呼吸运动的影响

呼吸运动所致伪影是PET-CT常见的伪影之一。Goerres GW等^[11]发现,呼吸伪影对肺外周和基底部病变的影响明显大于对肺顶部和肺中央病变的影响,还发现呼吸伪影的存在可能使邻近横膈的病变定位误差>10mm,从而导致把病变错误定位于肝脏,同样肝脏转移灶也可能被误定位于肺底^[12]。采用呼吸控制模式可以提高图像融合质量,目前研究认为用正常呼气末的吸气控制的模式效果最佳^[13],不过对于不配合的患者或重病患者这种呼吸模式的应用有困难,因此建议采用有限制的吸气^[14]。Osman MM等^[15]报道,呼吸运动伪影虽然常见,但易于识别,一般不会影响临床诊断,例如⁶⁸Ge校正的图像没有这种伪影,参考非衰减校正的PET图像将有助于伪影的鉴别和结果的正确判断。

最近已有关于呼吸门控(四维采集)PET-CT的研究报道,其融合图像的质量更佳,对肿瘤的定位及肿瘤的精确放疗具有重要价值^[16]。

5.2 CT造影剂的影响

临床上CT诊断通常使用静脉造影剂增强,增强CT使血管和周围组织分界更清、肿瘤和正常组织的对比度更高,诊断更准确。PET-CT使用造影剂同样有助于更好的诊断。Antoch G等^[17]在临床应用PET-CT中发现,11%患者的病变检测和定性因应用增强CT而得到提高。然而,由于应用CT作衰减校正,造影剂的使用会带来PET校正的误差。Nakamoto Y等^[18]研究认为,造影剂浓聚的部位误差更大,因此增强的部位常会被过度校正。他们在PET-CT研究中发现,当造影剂在体内处于动脉相和静脉相的交界时相时行CT扫描,多数组织中造影剂对¹⁸F-FDG浓聚校正的影响并不大,因此临床可采用此方法减少造影剂对PET校正的影响,但是血液中造影剂的存在仍可使校正后肿瘤/靶本底比值减低,这可能会对肺部病变的诊断,特别是定量分析产生影响。

5.3 假阳性

¹⁸F-FDG对肿瘤而言是一种非特异性显像剂,结核、炎症、结节病、寄生虫病(如肺吸虫)等均可引起PET的假阳性,在诊断时应引起足够重视,双时相显像或多种显像剂联合显像有助于良恶性病变的鉴别诊断。Hara T等^[19]研究发现,14例结核患者¹⁸F-FDG的SUV随着病灶体积的增大而增高,而¹¹C-胆碱的SUV一直稳定在2左右,但97例肺

癌患者两种显像剂的 SUV 均升高。新近的手术切口、活检部位、胸腔穿刺处或病灶放疗后早期等,由于组织增生及炎症反应可有 ^{18}F -FDG 浓聚,详细了解病史有助于减少诊断的假阳性,放疗后患者一般建议放疗结束后 2~3 月接受 PET 检查。

5.4 假阴性

有些低度恶性的肿瘤或较小转移灶的 ^{18}F -FDG 代谢不一定增高,可出现假阴性结果,如细支气管肺泡癌(结节型)、类癌或 < 7mm 的小病灶等。Lardinois D 等^[4]的研究发现,有 3 例患者的 2 个微转移灶和一个小于 5mm 的淋巴结未能被 PET-CT 检出。对于肺内散在多发的小结节,借助 PET-CT 中 CT 的图像可避免一部分漏诊,因此必须重视诊断性 CT 的应用,以减少假阴性的结果,必要时可行增强 CT 扫描^[18]。新型 PET 显像剂的开发亦很重要, Pieterman RM 等^[20]对 17 例胸部恶性肿瘤患者对比研究了 ^{11}C -胆碱和 ^{18}F -FDG 这两种显像剂,结果显示, ^{11}C -胆碱较 ^{18}F -FDG 可检出更多的脑内转移灶(23/23 vs 3/23)。对于 ^{18}F -FDG PET 检测灵敏度相对较低的类癌、小细胞性癌等神经内分泌肿瘤,受体型显像剂有可能会提高诊断的特异性。

目前的有限文献资料表明, PET-CT 在肺癌诊断和分期、疗效观察、治疗决策的影响及放疗计划的制订中优于单独的 PET 或 CT,但呼吸运动和造影剂的使用对 PET-CT 可引起一定伪影,在应用过程中需引起重视。PET-CT 在 NSCLC 应用中的价值仍需要开展多中心研究,积累更多的临床病例,总结经验,充分发挥 PET-CT 在肺癌中的应用价值,更好为人类健康服务。

参 考 文 献

- 1 Herder GJM, Verboom P, Smit EF, et al. Practice, efficacy and cost of staging suspected non-small cell lung cancer: a retrospective study in two Dutch hospitals[J]. *Thorax*, 2002, 57 (1): 11-14.
- 2 Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, et al. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results[J]. *Radiology*, 2002, 225(2): 575-581.
- 3 Cohade C, Osman M, Pannu HK, et al. Uptake in supraclavicular area fat("USA-Fat"): description on ^{18}F -FDG PET-CT[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 170-176.
- 4 Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron emission tomography and computed tomography[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(25): 2500-2507.
- 5 Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET-CT in preoperative staging[J]. *Radiology*, 2003, 229(2): 526-533.

- 6 Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET[J]. *Radiology*, 1999, 212(3): 803-809.
- 7 Keidar Z, Haim N, Guralnik L, et al. PET-CT using ^{18}F -FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(10): 1640-1646.
- 8 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 ^{18}F -FDG-hybrid PET fusion[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(4): 923-931.
- 9 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.
- 10 Ciernik, IF, Dizendorf 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 Goerres GW, Kamel E, Seifert B, et al. Accuracy of image coregistration of pulmonary lesions in patients with non-small cell lung cancer using an integrated PET-CT system[J]. *J Nucl Med*, 2002, 43 (11): 1469-1475.
- 12 Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, et al. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET-CT: frequency in 300 patients[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 240-243.
- 13 Goerres GW, Kamel E, Heidelberg TN, et al. PET-CT image coregistration in the thorax: influence of respiration[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(3): 351-60.
- 14 Beyer T, Blodgett T, Blodgett T, et al. Dual-modality PET-CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30 (4): 588-596.
- 15 Osman, MM, Cohade C, Nakamoto Y, et al. Respiratory motion artifacts on PET emission images obtained using CT attenuation correction on PET-CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30 (4): 603-606.
- 16 Nehmeh SA, Erdi YE, Pan T, et al. Quantitation of respiratory motion during 4D-PET-CT acquisition[J]. *Med Phys*, 2004, 31(6): 1333-1338.
- 17 Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, et al. To enhance or not to enhance? ^{18}F -FDG and CT contrast agents in dual-modality ^{18}F -FDG PET-CT[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(1): 56s-65s.
- 18 Nakamoto Y, Chin BB, Kraitchman DL, et al. Effects of nonionic intravenous contrast agents at PET-CT imaging: phantom and canine studies[J]. *Radiology*, 2003, 227(3): 817-824.
- 19 Hara T, Kosaka N, Suzuki T, et al. Uptake rates of (18F)-fluorodeoxyglucose and (11C)-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study[J]. *Chest*, 2003, 124(3): 893-895.
- 20 Pieterman RM, Que TH, Elsinga PH. Comparison of (11C)-choline and (18F)-FDG PET in primary diagnosis and staging of patients with thoracic cancer[J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(2): 167-172.

(收稿日期: 2004-11-21)