

PET 肿瘤筛查：一项存在争议的检查方法

苏鸣岗 谭天秩

【摘要】 恶性肿瘤已成为目前危害人类生命健康的最严重疾病之一，早期发现及治疗是改善预后的关键。肿瘤筛查是早期发现肿瘤和癌前病变的重要途径。随着人们对肿瘤筛查手段要求的提高，PET 这一高端影像学检查技术已越来越多地应用于肿瘤筛查。虽然大量数据显示 PET 可在人群中发现一些亚临床的恶性肿瘤，但在当代医疗实践中，PET 用于肿瘤筛查依然存在很大的争议。该文旨在分析 PET 在目前肿瘤筛查方面的应用现状和存在的问题，以及对肿瘤筛查的意义和价值。

【关键词】 正电子发射断层显像术；肿瘤；普查

PET in cancer screening: a controversial imaging SU Ming-gang, TAN Tian-zhi. Department of Nuclear Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: TAN Tian-zhi, Email: ttianzhi1931@163.com

【Abstract】 Malignancy has been one of the most dangerous threats to human health. Early diagnosis and treatment are key factors for improving prognosis. Cancer screening is an important way to detect early-stage cancer and precancerous lesion. PET has been used increasingly in cancer screening in accordance with the requirement of the public. Though a great number of data show that PET can find some subclinical malignancy, yet as a cancer screening modality, PET is still controversial in contemporary medical practice. The aim of this article is to review the application status and existing problem of PET in cancer screening, and to offer some recognition and view about cancer screening.

【Key words】 Positron-emission tomography; Neoplasms; Mass screening

1 概述

恶性肿瘤是目前危害人类生命健康的最严重疾病之一，随着环境污染的加重，个人不良习惯(如吸烟等)的增多，以及膳食结构的不合理，肿瘤的发生率逐年递增，早期发现并治疗成为改善预后的关键。

肿瘤筛查是早期发现肿瘤和癌前病变的重要途径，即通过研究某一组通常无症状的人群，来发现那些极有可能存在或发展成某一特定肿瘤的个体。肿瘤筛查的目标肿瘤应满足以下几个条件：①对人类健康造成很大影响；②有一段长的无症状期；③由于筛查的目的是消除或至少明显推迟肿瘤所导致的死亡，因此要求当前存在有效改善预后的治疗方案；④发病率较高值得筛查。同时，筛查方法也应满足以下几点要求：①能够发现所有或绝大多数已

患目标疾病的患者(真阳性结果)，尽可能多地减少假阳性结果；②花费低、安全、有效，并且容易应用到目标高危人群中；③通过筛查发现的患病人群的潜在受益应该能够抵消该项检查的花费，以及那些未患病人群在该项检查中所遭受的不便和潜在的危害。因此，一种新的肿瘤筛查技术应致力于对那些早期发现可以降低病死率的恶性肿瘤的筛查。这种主张基于一个前提，即位于疾病早期的患者可行根治性治疗。在评价任何一种新型筛查方法的效能时，应重点关注相关问题，即：该方法在发现或评估疾病方面是否精确和可重复；在发现疾病和预测死亡率或其他临床事件方面，该方法是否优于当前已经存在的其他筛选方法；该方法是否可以减少病死率、改善生活质量；该方法是否可以在避免患者不必要风险的情况下降低医疗费用^[1]。

近几年随着我国经济的快速发展，人民生活与知识水平有了明显的提高，医疗保健观念也发生了很大变化，人们对肿瘤筛查的需求随之增多，对筛查手段的要求也在逐年提高。PET 这一高端影像学

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.06.009

作者单位：610041 成都，四川大学华西医院核医学科

通信作者：谭天秩(Email: ttianzhi1931@163.com)

检查技术已越来越多地用于肿瘤筛查。

2 国内现状

我国有关 PET 在全身肿瘤筛查方面的应用报道较少,且绝大多数报道的样本量均不及千人,这些报道显示 PET 或 PET-CT 发现恶性肿瘤的几率大多介于 1.0%~2.2%^[2-5]。虽然也有高达 6.8% 的报道,但由于样本量过小(118 例),使得研究结果的可信度不高^[6]。目前,我国最大样本量的报道来自台湾,Chen 等^[7]对一项健康普查项目中共 3631 例受检者进行研究,该项目的所有受检者均同时接受 PET (1944 例)或 PET-CT (1687 例)、肿瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原、前列腺特异性抗原、糖链抗原 19-9、糖链抗原 12-5 和糖链抗原 15-3)和超声检查。在超过一年的随访后共发现 47 例恶性肿瘤,约占所有受检者的 1.29%,其中, PET 或 PET-CT 的 PET 部分共发现 38 例,约占 80.9%。在所有 32 例接受 PET-CT 检查的受检者中, PET 部分共发现 28 例, CT 部分共发现 15 例,而 PET 和 CT 联合共发现 29 例,分别占 87.5%、46.9%和 90.6%。在所有已检出的恶性肿瘤中,排名前四位的分别是肺癌、结肠癌、乳腺癌和甲状腺癌,作者还发现,除了肺癌,另外 3 种肿瘤在被发现时,其肿瘤分期均较早,适合手术治疗。

3 国外现状

在全球范围内,应用 PET 对健康人群进行肿瘤筛查的显像主要集中在亚洲国家,尤其是日本和韩国,日本更是一直走在世界的前列。

Minamimoto 等^[8]统计了 2005 年日本 38 个 PET 中心共计 43 996 例肿瘤筛查者,在这些受检者中,绝大多数同时接受了一种或几种其他形式的肿瘤筛查,包括某一特殊部位的 CT、MRI、超声检查,以及血的肿瘤标志物检查,结果发现共 1937 例受试者因 PET 和(或)其他筛查方法有阳性发现而被怀疑患有肿瘤,作者对这些患者行进一步的检查并取得可靠结果,最终发现共 500 例受试者患恶性肿瘤,约占总受检者的 1.14%,其中 395 例在 PET 或 PET-CT 图像上有阳性发现,约占总受检者的 0.90%,占有肿瘤患者的 79%,其余 105 例恶性肿瘤患者在 PET 或 PET-CT 图像上显示为阴性,约占总受检者的 0.24%,占有肿瘤患者的 21%。在

395 例 PET 或 PET-CT 检查有阳性发现的受检者中,209 例由单纯 PET 检出,约占所有 PET 检查例数的 0.78%,其余 186 例由 PET-CT 检出,约占所有 PET-CT 检查例数的 1.09%。 χ^2 检验显示, PET-CT 对恶性肿瘤的检出率高于单纯 PET。PET-CT 和单纯 PET 发现肿瘤的灵敏度分别为 85.3%和 74.5%。根据进一步的检查结果, PET-CT 和单纯 PET 的阳性预测值分别为 37.3%和 24.5%。在所有已被查出的肿瘤中,甲状腺癌、结直肠癌、肺癌和乳腺癌是 PET 或 PET-CT 阳性发现最多的肿瘤,分别为 107 例、102 例、79 例和 35 例, PET 或 PET-CT 对其诊断的灵敏度分别为 88%、90%、80%和 92%,总的阳性预测值为 29.0%; PET 或 PET-CT 结果为阴性的最常见肿瘤为胃癌和前列腺癌,其被发现的灵敏度分别为 26.6%和 44.7%,阳性预测值分别为 15.5%和 58.3%。除用于胃癌筛查的胃镜检查较其他筛查方法有着明显的优势外,其他方法在对其余 5 种肿瘤筛查的灵敏度和阳性预测值方面各有优势与不足。而导致 PET 出现假阳性结果的主要原因是炎性病变和良性肿瘤。

近期, Minamimoto 等^[9]又用相同的方法对 2005 年至 2008 年日本 212 个 PET 中心共 165 853 例受检者进行统计,其中 7470 例被怀疑患有肿瘤的受检者,最终有 1979 例被证实。该项研究发现,结直肠癌、甲状腺癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌和胃癌仍然是最常见的 6 种肿瘤。除上述 6 种肿瘤外,共有 1623 例被怀疑为其他类型肿瘤(其中单纯 PET 为 792 例、PET-CT 为 831 例),最终有 400 例确诊,排名第 7 至第 15 位的肿瘤分别是:淋巴瘤、头颈部肿瘤、食管癌、肝胆系统肿瘤、胰腺癌、肾癌、子宫癌、卵巢癌和膀胱癌。在这 9 种相对少见的肿瘤中, PET 或 PET-CT 筛查灵敏度最高的是胰腺癌(97.4%),对淋巴瘤、卵巢癌和头颈部肿瘤筛查的灵敏度也均可达 90%以上,筛查灵敏度最低的是膀胱癌(27.6%);阳性预测值最高的是膀胱癌(100%),其次为肾癌(70.5%),对其他肿瘤筛查的阳性预测值均较低,绝大多数尚不及 50%,最低的是头颈部肿瘤(8%)。作者还发现,除了在筛查食管癌时胃镜检查较其他检查有着明显的优势,各种肿瘤筛查方法在对其余 8 种肿瘤筛查的灵敏度和阳性预测值方面各有优势与不足。总体来说, PET-CT 对所有这 9 种恶性肿瘤筛查的效能优于单纯 PET,

尤其是在肾癌的筛查方面。另外, 该项研究还显示, 体检发现的淋巴瘤常为惰性淋巴瘤, 由于肿瘤筛查时头颈部假阳性结果居多, 已超过 90%, 因此亟需更加特异的肿瘤筛查方法, 以减少受检者所承受的心理压力和可能遭受的创伤。同时, 作者还推荐在 PET 或 PET-CT 筛查时联合应用其他肿瘤筛查方法, 如对早期胃癌、肝胆肿瘤、盆腔肿瘤和卵巢癌分别联合应用胃镜、腹部超声、盆腔 MRI 和糖链抗原 12-5 检查。

4 存在的问题

虽然上述数据显示 PET 和 PET-CT 可在人群中发现一些亚临床的恶性肿瘤, 但在当代医疗实践中, 肿瘤筛查依然存在很大的争议。作为一种全身性检查方法, PET 或 PET-CT 发现肿瘤总的灵敏度达 80% 左右, 在某些部位更是高达 90% 以上^[7-9], 如此高的肿瘤筛查能力可能会使那些担心患有肿瘤的人群的心理压力得以缓解, 同时使其生活质量得以提高。但根据定义, 肿瘤筛查者的主要构成是健康人群, 这些人群通过筛查发现恶性肿瘤的几率很低, 除了少数早期发现肿瘤的患者能从早期治疗中获益外, 绝大多数人群并不能从肿瘤筛查中获益, 只是获得自我安慰, 庆幸自己未患肿瘤。然而, 当 PET 或 PET-CT 对某些脏器肿瘤的诊断灵敏度较低时, 这种安慰会起到误导作用, 让受检者错误地认为自己未患肿瘤。同时, 由于 PET 或 PET-CT 对某些肿瘤的筛查特异度较低(如头颈部肿瘤), 那些得到假阳性诊断的受检者将会面临不必要的担心和情绪上的创伤, 并且少数可能会因进一步的检查或治疗遭受更多的损失。此外, PET 肿瘤筛查中的假阴性结果也不少见, 总的假阴性率在 20% 左右, 特别是对食管癌、胃癌、肾癌、膀胱癌和前列腺癌的筛查, 其假阴性率更是高达 30.6%~73.4%^[8-9]。所幸的是, 对这些肿瘤的筛查我们可以借助消化道 X 射线钡餐、增强 CT、内窥镜及肿瘤标志物等其他更加灵敏的肿瘤筛查方法。因此, 在对上述肿瘤的高危人群进行 PET 肿瘤筛查时, 有必要同时结合其他常规体检项目, 以免漏诊。

PET 或 PET-CT 肿瘤筛查的固有缺陷是会对受检者造成辐射, 这是一个我们无法回避的问题, 这些辐射量虽然很低但仍可能存在一定的潜在风险。而另一方面, 与未行筛查的人相比, 肿瘤筛查可能

会使肿瘤被早期发现并治疗, 此类受检者的预期寿命又可被延长。通过以上分析不难看出, 当行 PET 肿瘤筛查的受检者位于人生的不同年龄段时, 其所冒风险和所获利益也会不同, 因此必然存在某一个临界年龄, 在此年龄之前风险大于受益, 反之受益大于风险。Murano 等^[10]对 2006 年日本 67 个 PET 中心的肿瘤筛查数据进行调查研究发现, 当 FDG 的注射剂量大致为 3.7 MBq/kg, CT 扫描参数为 120~140 kV, (85.2±102.06) mAs 时, 单纯 PET 所产生的平均估计有效剂量为 4.4 mSv(男性 4.7 mSv、女性 4.0 mSv), PET-CT 所产生的平均估计有效剂量为 13.5 mSv(男性 14.2 mSv、女性 12.8 mSv)。如仅从辐射的角度考虑, 单纯 PET 筛查的风险和受益平衡年龄男性为 40 岁, 女性为 30 岁; 而 PET-CT 的风险和受益平衡年龄无性别差异, 男女均为 50 岁。由于普通人群很难接受与肿瘤筛查相关的风险和可能出现的误导性安慰, 因此, 在向受检者推荐这种新型、昂贵的肿瘤筛查方法之前, 有必要向受检者说明有关此项筛查方法的局限性和潜在的风险(如灵敏度有限、假阳性发现需要进一步的检查和辐射剂量等), 以及受益情况。此外, 上述研究假设受检者仅做一次 PET-CT 检查, 但肿瘤筛查常需要在合适的时间间隔后重复检查, 因此, 受检者所冒风险必然会随着累积剂量的增加而增加, 而肿瘤检出的灵敏度、检出率和准确率也可能会增加, 由此导致风险和受益平衡年龄也可能发生改变^[11]。

性价比是所有肿瘤筛查方法均较关注的问题, 我们总是希望从 PET 肿瘤筛查中获取最大的益处。但 PET 这项昂贵的检查是否是“高价”、“低能”呢? 支持 PET 作为肿瘤筛查方法者的依据是多种原发肿瘤表现为 FDG 高摄取, 因此提示 PET 在发现肿瘤方面有较高的灵敏度, 且由于 PET 一般为全身性检查, 其有发现全身多个部位恶性肿瘤的潜力。然而, 在当前的肿瘤筛查中, 我们总是致力于发现某一特定器官的肿瘤, 如对乳腺癌行乳腺 X 射线检查、对结肠癌行肠镜检查、对前列腺癌行前列腺特异性抗原测定等; 且 PET-CT 的应用可能会进一步增加肿瘤筛查方面的灵敏度和特异度。而反对 PET 作为肿瘤筛查方法者则认为, 受检者从这种昂贵的检查中的受益不明, 当前的 PET 筛查研究在纳入标准方面并不确定, 且缺乏成本效益的分析数据。虽然 PET 或 PET-CT 在发现肿瘤方面的

能力毋庸置疑,然而目前我们的其他影像学检查技术很容易发现相同的疾病,并且无论是 PET 还是 PET-CT,其更多的无非是发现一些偶发瘤和无关紧要的疾病,而并不是一些一旦治疗成功即会明显改善患者健康状况的疾病。选择 PET 或 PET-CT 进行肿瘤筛查的直接结果是医疗成本的增加、大量医疗资源的占据,从而影响临床工作者利用这些可用的医疗资源去解决一些更加迫切的医疗需求。再者,来自于日本的数据并未能显示出 PET 或 PET-CT 相对于其他肿瘤筛查方法有着明显的优势,如果我们能将除 PET 和 PET-CT 以外的肿瘤筛查方法进行组合,如脑部 MRI+体部 CT+超声+乳腺钼靶+肿瘤标志物+胃、肠、喉镜,其对肿瘤筛查的效能可能会优于全身 PET 或 PET-CT,只是这样的组合过于繁琐,且耗时、费力。

在目前有关的数据基础上,很难评价 PET 在肿瘤筛查方面的效能,因此也不能得出一个刚性的建议来指导一般人群该不该做这项高端检查或如何做这项高端检查。但对广大人群来说, PET 可能不是一种有意义且物有所值的肿瘤筛查方法。但这并不是说受检者可能不会从 PET 筛查中获益,而是说不适宜在缺乏证据支持 PET 肿瘤筛查物有所值的情况下进行大规模的筛查。当前我们需要考虑的是,如何才能使筛查更加有效,如何才能更有效地利用这种高质量的影像学检查设备。一种可能性就是转变我们的思维,即从对一般人群进行筛查转向对高危人群进行筛查。

最后,我们认为 PET 或 PET-CT 肿瘤筛查有一定的临床价值,不能因阳性率低、阴性率高就否定其存在的必要性。我们不提倡在普通人群中用高

端检查来大规模地进行肿瘤筛查,而应在高危和必要的人群中进行有针对性的肿瘤筛查,以达到早期诊断和早期治疗的目的。

参 考 文 献

- [1] Schöder H, Gönen M. Screening for cancer with PET and PET/CT: potential and limitations. *J Nucl Med*, 2007, 48 suppl 1: 4S-18.
- [2] 房娜, 王艳丽, 曾磊, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 在健康体检中发现恶性肿瘤的价值. *齐鲁医学杂志*, 2012, 27(1): 19-21.
- [3] 郭勇, 田嘉禾, 陈英茂, 等. ^{18}F -FDG PET 显像在健康查体中的意义. *中国医学影像学杂志*, 2002, 10(6): 412-414.
- [4] 郭勇, 田嘉禾, 陈英茂, 等. ^{18}F -FDG PET 显像在中老年人体检中的应用. *中国临床医学影像杂志*, 2004, 15(1): 55-57.
- [5] 张凯秀, 王雪梅, 李云霞. 健康人群 PET/CT 体检显像现状分析. *内蒙古医学院学报*, 2009, 31(6): 588-589.
- [6] 黄健, 贺晓恒. ^{18}F -FDG PET-CT 显像在健康体检中的意义. *南方医科大学学报*, 2010, 30(7): 1755-1757.
- [7] Chen YK, Ding HJ, Su CT, et al. Application of PET and PET/CT imaging for cancer screening. *Anticancer Res*, 2004, 24(6): 4103-4108.
- [8] Minamimoto R, Senda M, Uno K, et al. Performance profile of FDG-PET and PET/CT for cancer screening on the basis of a Japanese Nationwide Survey. *Ann Nucl Med*, 2007, 21(9): 481-498.
- [9] Minamimoto R, Senda M, Terauchi T, et al. Analysis of various malignant neoplasms detected by FDG-PET cancer screening program: based on a Japanese Nationwide Survey. *Ann Nucl Med*, 2011, 25(1): 45-54.
- [10] Murano T, Minamimoto R, Senda M, et al. Radiation exposure and risk-benefit analysis in cancer screening using FDG-PET: results of a Japanese nationwide survey. *Ann Nucl Med*, 2011, 25(9): 657-666.
- [11] Hatazawa J. Cancer screening by FDG-PET: benefit or risk?. *Ann Nucl Med*, 2011, 25(9): 667-668.

(收稿日期: 2012-09-13)