

- Oxford, England: Pergamon Press: 1991. Publication 60.
- 21 Black WC. Over diagnosis: An under recognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92 (16): 1280-1282.
- 22 Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(3): 167-173.
- 23 Kopans DB, Monsees B, Feig SA. Screening for cancer: when is it valid? Lessons from the mammography experience. *Radiology*, 2003, 229 (2): 319-327.

(收稿日期: 2007-09-10)

¹⁸F-氟脱氧葡萄糖 PET 及 PET-CT 早期诊断肿瘤复发

邢岩 赵晋华

【摘要】 早期探测肿瘤复发可以改善患者的预后, 延长其生存期。¹⁸F-氟脱氧葡萄糖 (¹⁸F-FDG) PET 能在组织结构变化之前早期探测代谢变化, PET-CT 中同机 CT 提供的融合图像能够对病灶进行精确定位, 在早期诊断肿瘤复发方面显示功能与解剖信息互补的作用。除能准确诊断和确定肿瘤复发程度外, ¹⁸F-FDG PET 及 PET-CT 还能进一步影响患者的治疗。

【关键词】 氟脱氧葡萄糖 F18; 体层摄影术, 发射型计算机; 体层摄影术, X 线计算机; 肿瘤复发, 局部

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)06-0341-04

¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET and PET-CT in early detection of cancer recurrent

XING Yan, ZHAO Jin-hua

(Department of Nuclear Medicine, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

【Abstract】 Early detection of recurrent can improve prognosis and survival of patients with cancer. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET can detect metabolic changes before structural changes. The fused imaging provided by PET-CT can precisely localize the foci and demonstrate the complementary roles of functional and anatomic assessments in the diagnosis of cancer recurrence. In addition to the accurate diagnosis and definition of the whole extent of recurrent cancer, ¹⁸F-FDG PET and PET-CT can impact patients' management.

【Key words】 Fluorodeoxyglucose F18; Tomography, emission-computed; Tomography, X-ray computed; Neoplasm recurrent, local

对局部复发或单发转移患者, 通常采用根治性治疗如外科手术或三维调强放疗, 必要时在手术或放疗前还可进行冲击性化疗, 如结直肠癌患者早期诊断为局部复发或肝转移后进行手术切除, 可使生存期延长 40%^[1]。弥漫性复发通常提示根治性手术或大剂量放疗对患者是弊大于利, 这种情况下需要考虑系统性治疗如化疗、激素治疗、免疫治疗或放射免疫治疗等^[2]。因此, 早期诊断肿瘤复发对制定治疗方案十分重要, 如能及早发现肿瘤复发, 患者可以获得治愈、无病生存期延长或生活质量提高。

目前诊断肿瘤复发的方法多种多样, 包括各种实验室检查(主要是血清肿瘤标志物测定)、影像学

检查(如超声、CT、MRI、PET 及 PET-CT 等)和各种侵入性操作(如胃肠镜、支气管镜等)。

1 血清肿瘤标志物诊断肿瘤复发

肿瘤标志物是一类由恶性肿瘤产生、分泌进入血液循环的生物学物质, 当其在血清浓度达到一定水平时可被测量并提示肿瘤复发。理想的肿瘤标志物应具有高特异性和敏感性, 可用来筛查、诊断恶性肿瘤并监测疗效。但在实际工作中发现肿瘤标志物存在以下局限性: (1) 除前列腺特异性抗原外, 其余肿瘤标志物的特异性不高, 在某些良性病变或生理情况下肿瘤标志物水平可升高, 而某些肿瘤复发时血清肿瘤标志物水平却可正常^[3,4]; (2) 无法进行定位诊断, 还需要进一步的影像学检查或内镜检

作者单位: 200080, 上海交通大学附属第一人民医院核医学科
通讯作者: 赵晋华(E-mail: zjh1963@gmail.com)

查；(3)肿瘤标志物的血清水平、升高速度与肿瘤复发的程度并无相关性，而临床治疗方案的选择依靠对肿瘤复发程度的准确评估，因此肿瘤标志物水平升高的患者往往还需要进一步的检查^[5]。

2 CT 诊断肿瘤复发

CT 具有低价、普及的优点，是目前临床评估肿瘤复发最常用的方法。然而有研究表明，CT 诊断肿瘤复发的敏感性和特异性较低，低估了肿瘤复发的范围而导致不必要的手术。根据 CT 结果选择行根治性手术的患者中，有 50% 在术中发现病灶播散而无法切除^[6]。

CT 诊断恶性肿瘤的一个重要参数是根据病灶的大小，例如出现直径在 15 mm 或以上的淋巴结者被判定为恶性肿瘤累及淋巴结，然而这往往是不准确的解释，因为 CT 不能将治疗后肿瘤内部纤维化或坏死与有活性的肿瘤组织区分开来；另外，由于手术或放疗破坏了局部的解剖结构，CT 在解释这些区域的病灶时难度较大^[7]。

3 ¹⁸F-FDG PET 及 PET-CT 诊断肿瘤复发的优势

¹⁸F-FDG PET 诊断肿瘤的原理是恶性肿瘤细胞对葡萄糖利用的增加。肿瘤的代谢异常通常发生在结构改变之前，PET 可探测到一些隐匿性的肿瘤复发例如结直肠癌复发。Huebner 等^[8]对包括 577 例结肠癌患者的 11 篇 PET 研究文献进行 meta 分析，得出结论：¹⁸F-FDG PET 诊断结直肠癌复发的灵敏度为 97%，特异度为 75%。有研究表明，PET 诊断卵巢癌复发的灵敏度为 80%~94%，特异度为 75%~84%^[9,10]。尽管 ¹⁸F-FDG PET 在以患者为基础的分析中诊断结直肠癌复发的效果很好，灵敏度和阳性预测值分别为 86% 和 96%，而在以病灶为基础的分析中这些性能指标显著下降，灵敏度和阳性预测值仅为 57% 和 78%，这主要是由于相当多的病灶被诊断为模棱两可或不确定^[6]。

PET 显像本身也存在一定缺陷，由于部分容积效应，体积小的肿瘤可能被漏诊；某些生理情况或良性病变可使显像剂摄取增加导致假阳性；特别是在曾经接受治疗的患者中，¹⁸F-FDG 摄取的增加可能与治疗相关的炎症反应有关^[11]。PET-CT 能同时提供病灶部位的解剖信息和功能代谢信息，在定性、定位诊断以及确定肿瘤范围方面优于单独的 PET 或 CT；同机 CT 提供的精确解剖定位还可指导

组织标本取材。有报道认为，PET-CT 能改善 1/3 PET 诊断为恶性病灶的定位，能确定 1/6 CT 上没有相关的解剖学改变而 PET 发现为高代谢病灶的恶性特征；另外，通过对 PET 异常发现在 CT 上进行定位，重新对过去的 CT 检查结果进行分析，结果显示了 15% 原先 CT 漏诊的恶性病灶^[12]。这可能是由于 CT 阅片时必须对大量数据进行分析而导致漏诊。

4 ¹⁸F-FDG PET 及 PET-CT 早期诊断各种类型肿瘤的复发

4.1 乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，尽管治疗乳腺癌的方法发展迅速，但在最初治疗成功以后仍有 1/3 的患者复发。由于弥漫性转移患者的 5 年生存率显著低于局部病灶的患者，因此对乳腺癌患者定期随访、早期诊断复发十分重要。一项包括 16 篇文章 800 多例患者的 meta 分析指出，PET 诊断乳腺癌复发的平均灵敏度为 93%，平均特异度为 82%^[13]。

CA153 是乳腺癌细胞中的一种肿瘤相关性抗原，其血清浓度高于正常水平或进行性升高时常提示乳腺癌复发或转移。在 80% 乳腺癌复发、转移的患者中，会有血清 CA153 水平升高。近年来有许多学者对乳腺癌隐匿性复发（即血清肿瘤标志物如 CA153 升高、没有临床症状或传统影像学检查为阴性）的患者进行了 PET-CT 研究。Radan 等^[14]对 47 例乳腺癌术后肿瘤标志物水平升高的患者进行了 ¹⁸F-FDG PET-CT 检查，其中 30 例患者证实有肿瘤复发，PET-CT 诊断复发的灵敏度、特异度和准确度分别为 90%、71% 和 83%；在 37 例进行过增强 CT 检查的患者中，PET-CT 和增强 CT 的灵敏度、特异度和准确度分别为 85%、76%、81% 和 70%、47%、59%；PET-CT 影响了 24 例（51%）患者的处置：16 例患者开始接受化疗或放疗，改变了 2 例患者的治疗方案，建议 6 例患者进行活检，2 例患者接受手术。Suarez 等^[15]研究了血清 CA153 水平与 PET 结果的关系，发现血清 CA153 水平在 60kU/L 以上的患者 PET 通常为阳性，而 CA153 水平在 50kU/L 以下的患者 PET 通常为阴性。Aide 等^[16]对 32 例乳腺癌 CA153 水平升高患者进行了 ¹⁸F-FDG PET-CT，结果为：PET 阳性患者的血清 CA153 水平明显高于 PET 阴性患者，而且

CA153 浓度倍增时间越短的患者 PET 越容易探测到复发。

4.2 卵巢癌和宫颈癌

卵巢癌是妇科较为常见的恶性肿瘤,死亡率居妇科恶性肿瘤之首,临床常以血清肿瘤标志物(CA125)、B超、CT或MRI作为卵巢癌术后常规的随访检查。但血清标志物敏感性和特异性较低且缺乏定位价值,传统影像学则无法准确鉴别术后纤维化和肿瘤复发。Simcock等^[17]用PET-CT对56例卵巢癌术后患者进行监测,在CA125大于35kU/L的患者中,除1例PET-CT结果为不确定外,其余PET-CT结果均为阳性;PET-CT改变了40例已知疾病的分布情况,其中34例(52%)显示病灶数目增多,6例(9%)显示病灶数目减少;PET-CT还导致34例患者(58%)的治疗发生改变。Murakami等^[18]联合¹⁸F-FDG PET检查和血清CA125测定对卵巢癌初次治疗后患者监测复发,发现在CA125水平升高、传统影像学检查为阴性的无症状患者中,PET诊断复发的阳性率为87.5%;在CA125水平较低(平均为68kU/L)的情况下,PET仍能探测到复发;在少数(19.5%)CA125水平正常的患者中,PET也发现了肿瘤复发;PET联合血清CA125测定探测肿瘤复发的灵敏度为97.8%。有研究者分析了10篇卵巢癌PET的文章^[19],结论为:在临床怀疑复发的患者中,PET早期诊断复发的灵敏度和特异度分别为82%~95%和67%~96%,传统影像学的灵敏度和特异度分别为49%~83%和33%~80%,血清CA125测定的灵敏度和特异度分别为62%~92%和58%~96%;当传统影像学检查和血清CA125测定均为阴性时,PET的灵敏度和特异度分别为39%~69%和56%~87%;当传统影像学检查为阴性、CA125水平升高时,PET的灵敏度和特异度分别为88%~99%和44%~97%。

宫颈癌也是妇科常见恶性肿瘤之一,初次治疗后大约有1/3的患者复发。Grigsby等^[20]对76例宫颈癌患者治疗前和治疗后分别行¹⁸F-FDG PET,结果11例出现新的¹⁸F-FDG摄取病灶的患者在2年内死亡。在这些患者中无法解释的肿瘤标志物如鳞状细胞癌抗原水平的升高也十分重要。另外,PET对宫颈癌复发患者的再分期也十分重要,在一项回顾性研究中,55%患者因为PET的结果改变了治疗方案,接受外科手术治疗患者的2年生存率比那些没有用PET进行再分期的患者要好^[21]。然

而,宫颈癌患者复发后即使进行了补救性治疗,还会有一部分再复发,考虑到这部分患者的5年生存率很低而且生活质量很差,针对他们的治疗应该是个体化的,Lin等^[22]对宫颈癌再复发患者进行¹⁸F-FDG PET检查,发现¹⁸F-FDG PET有助于对宫颈癌再复发患者进行预后评估,并且有助于选择合适的治疗方案。

4.3 结直肠癌

结直肠癌是西方国家和地区最常见的恶性肿瘤之一。大约1/3的直肠癌经根治性切除术后患者有局部复发,如果治疗得当,其中1/3的患者可得到局部控制和相对长时间的生存期,因此早期诊断直肠癌术后局部复发十分必要。在一项包括51例患者的研究中,PET-CT诊断结直肠癌复发的准确度为88%,PET的准确度为71%^[23]。Votrubova等^[24]的研究显示,PET-CT诊断结直肠癌腹部、肝脏及腹外复发的灵敏度、特异度和准确度分别为89%、92%和90%。Cohade等^[25]认为,通过鉴别手术瘢痕和复发以及精确定位恶性组织和勾画其边界,PET提供的代谢信息和CT提供的解剖标志能优化外科手术和放疗计划制定。Shen等^[26]对50例血清癌胚抗原水平升高(>5 μg/L)怀疑结直肠癌复发的患者进行¹⁸F-FDG PET,在以病灶为基础的分析中,PET的灵敏度是96.9%;在以病人为基础的分析中,PET的灵敏度是95.3%;在PET指导下,41例患者的复发病灶被成功切除。因此作者得出结论:对于癌胚抗原水平升高且无症状的结肠癌患者,¹⁸F-FDG PET是探测复发非常有价值的方法,而且对患者的治疗产生了重要影响。

4.4 淋巴瘤

近年来由于诊断和治疗方法的发展,淋巴瘤的预后也得到极大改善,治疗结束后大约有60%的患者有肿大的淋巴结,需要鉴别是坏死的病灶还是复发。Pracchia等^[27]认为,CT等传统影像学方法诊断淋巴瘤的复发主要依据淋巴结的大小,通常认为直径大于1.5 cm的淋巴结为复发,但病理研究表明这个尺寸的淋巴结通常不是淋巴瘤累及;另外CT探测淋巴瘤浸润脾脏、肝脏和骨髓的敏感性较低。有学者研究了¹⁸F-FDG PET在诊断淋巴瘤复发方面的价值,PET的阴性预测值为81%~100%,PET结果为阳性患者的1年复发率为95%~100%^[28,29]。

综上所述,¹⁸F-FDG PET及PET-CT在肿瘤复

发早期诊断和再分期方面发挥的重要作用已为越来越多的学者所认识。目前还需要大规模的随机试验作进一步研究, 如果得到确实的证据, 则可能导致肿瘤患者的诊断和随访方法发生改变, 从而提高肿瘤患者的生存率、改善其生活质量。

参 考 文 献

- Adam R, Vinet E. Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases. *Ann Oncol*, 2004, 15(suppl 4): iv103-iv106.
- Israel O, Kuten A. Early detection of cancer recurrence: ^{18}F -FDG PET/CT can make a difference in diagnosis and patient care. *J Nucl Med*, 2007, 48(Suppl): 28S-35S.
- Schroder FH, Roobol MJ. Words of wisdom. Re: prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged <50 years. *Eur Urol*, 2007, 52(3): 922.
- Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer*, 2001, 37(7): 862-869.
- Hung GU, Shiau YC, Tsai SC, et al. Value of ^{18}F -fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent colorectal cancer. *Anticancer Res*, 2001, 21(2B): 1375-1378.
- Kalf V, Hicks RJ, Ware RE, et al. The clinical impact of ^{18}F -FDG PET in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: a prospective study. *J Nucl Med*, 2002, 43(4): 492-499.
- Krestin GP, Steinbrich W, Friedmann G. Recurrent rectal cancer: diagnosis with MR imaging versus CT. *Radiology*, 1988, 168 (2): 307-311.
- Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med*, 2000, 41(7): 1177-1189.
- Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, et al. Ovarian cancer recurrence: role for whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29 (6): 797-803.
- Zimny M, Siggelkow W, Schroder W, et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2001, 83(2): 310-315.
- Kostakoglu L, Agress H, Goldsmith J. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics*, 2003, 23(2): 315-340.
- Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med*, 2003, 44 (8): 1200-1209.
- Isasi CR, Moadel R, Blafox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 90(2): 105-112.
- Radan L, Ben-Haim S, Bar-Shalom R, et al. The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer. *Cancer*, 2006, 107 (11): 2545-2551.
- Suarez M, Perez-Castejon MJ, Jimenez A, et al. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. *Q J Nucl Med*, 2002, 46 (2): 113-121.
- Aide N, Huchet V, Switers O, et al. Influence of CA 15-3 blood level and doubling time on diagnostic performances of ^{18}F -FDG PET in breast cancer patients with occult recurrence. *Nucl Med Commun*, 2007, 28(4): 267-272.
- Simcock B, Neesham D, Quinn M, et al. The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2006, 103 (1): 271-276.
- Murakami M, Miyamoto T, Iida T, et al. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16 (Suppl 1): 99-107.
- Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, et al. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2005, 97 (1): 183-191.
- Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Posttherapy surveillance monitoring of cervical cancer by FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 55(4): 907-913.
- Lai CH, Huang KG, See LC, et al. Restaging of recurrent cervical cancer with dual-phase ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer*, 2004, 100(3): 544-552.
- Lin CT, Yen TC, Chang TC, et al. Role of ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in re-recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(6): 1994-2003.
- Kim JH, Czernin J, Allen-Auerbach MS, et al. Comparison between ^{18}F -FDG PET, in-line PET/CT, and software fusion for restaging of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med*, 2005, 46 (4): 587-595.
- Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, et al. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(7): 779-784.
- Cohade C, Osman M, Leal J, et al. Direct comparison of ^{18}F -FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med*, 2003, 44(11): 1797-1803.
- Shen YY, Liang JA, Chen YK, et al. Clinical impact of ^{18}F -FDG-PET in the suspicion of recurrent colorectal cancer based on asymptotically elevated serum level of carcinoembryonic antigen (CEA) in Taiwan. *Hepatogastroenterology*, 2006, 53(69): 348-350.
- Pracchia LF, Chaves AR, Cerci JJ, et al. Metabolic test with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in staging and detection of residual tumor or recurrence in Hodgkin lymphoma. *Clinics*, 2007, 62(2): 121-126.
- Panizo C, Perez-Salazar M, Bendandi M, et al. Positron emission tomography using ^{18}F -fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual Hodgkin's disease mediastinal masses. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(9): 1829-1833.
- Guay C, Lepine M, Verreault J, et al. Prognostic value of PET using ^{18}F -FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med*, 2003, 44(8): 1225-1231.