

¹⁸F-FDG PET/CT 与血清 CEA 测定联合应用对结直肠癌术后复发与转移的临床诊断价值

张旭初, 王荣福, 张建华, 范 岩, 付占立, 张春丽, 赵光宇, 陈立新
(北京大学第一医院, 北京 100034)

摘要: [目的] 探讨 ¹⁸F-FDG PET/CT 在结直肠癌术后血清 CEA 升高患者探测复发及转移灶中的应用。[方法] 64 例结直肠癌术后血清 CEA 升高患者均进行了 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像, 并与病理及临床随访结果进行比较。[结果] PET/CT 诊断阳性 56 例, 1 例假阳性; 阴性 8 例, 2 例假阴性。PET/CT 诊断灵敏度为 96.5%, 特异性为 85.7%, 阳性预测值为 98.2%, 阴性预测值为 75.0%, 准确率为 93.8%。[结论] 应用 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查对于结直肠癌术后血清 CEA 升高患者复发及转移灶的探测具有较高的灵敏度及特异性, 血清 CEA 升高可以作为 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查前初筛的良好指标。

主题词: 结直肠肿瘤; 复发; 转移; 正电子发射断层显像术/X 线计算机; 癌胚抗原
中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)04-0300-05
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.04.B008

The Clinical Value of the Combination of ¹⁸F-FDG PET/CT and Serum CEA on the Diagnosis for Recurrence and Metastasis of Colorectal Cancer Postoperation

ZHANG Xu-chu, WANG Rong-fu, ZHANG Jian-hua, et al.
(Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT for detecting the recurrence and metastasis of the elevated serum carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with colorectal cancer postoperation. [Methods] ¹⁸F-FDG PET/CT were performed in 64 patients with elevated CEA. PET/CT results were compared with the final histopathological and clinical follow-up findings. [Results] PET/CT was positive in 56 patients and negative in 8 patients. After correlated with histopathology or radiology and clinical follow-up, PET/CT was false positive in 1 patient, false negative in 2 patients. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT were 96.5%, 85.7%, 98.2%, 75.0% and 93.8%, respectively. [Conclusion] ¹⁸F-FDG PET/CT can significantly improve diagnostic accuracy in patients with colorectal cancer postoperation. The elevated serum CEA is an effective signal for the patients that should be detected by PET/CT for finding recurrence of colorectal cancer.
Subject words: colorectal neoplasms; recurrence; metastasis; positron emission tomography/X-ray computed tomography; carcinoembryonic antigen

在我国, 结直肠癌是发病率位列第 5 位的恶性肿瘤, 在消化道肿瘤中居第 3 位, 仅次于胃癌和食管癌^[1]。结直肠癌极大地威胁着人们的生命和健康, 结直肠癌的发生可能与近年国人饮食习惯及饮食结构的改变相关。根据癌肿位置及疾病分期手术基本分

为保肛手术、不保肛手术及姑息手术三类。由于其发病的隐匿性及部分不保肛患者术后随访欠缺直观方式, 其术后复发率较高, 约达 30%~40%, 且多数于术后 2 年内发生。但发现复发的时机早晚可影响患者预后, 因此对于结直肠癌术后患者复发转移的早期诊断与治疗尤为重要。血清 CEA 是消化道恶性肿瘤中应用最广泛的一种肿瘤标志物, 其特异性不高, 但在消化系统肿瘤中有较高的阳性程度时, 高度提示结肠癌复发或转移。而 ¹⁸F-FDG PET/CT 在探测恶性

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项(2011YQ03011409); 国家自然科学基金(81071183)
通讯作者: 王荣福, 主任, 教授, 博士生导师, 博士; 北京第一医院核医学科, 北京市西城区西什库大街 8 号(100034); E-mail: rongfu_wang@163.com
收稿日期: 2014-03-07; **修回日期:** 2014-03-14

肿瘤原发灶及分期、术后再分期中表现卓越^[2]。本研究将两者联合应用以探讨其对结直肠癌患者术后复发及转移的诊断价值,且进一步探讨¹⁸F-FDG PET/CT的合适使用时机。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究对象包括2010年7月至2013年12月期间在北京大学第一医院核医学科行¹⁸F-FDG PET/CT检查的具有完整资料的64例结直肠癌患者,其中直肠癌38例(59.38%),结肠癌26例(40.63%);术后规律复查血清CEA,其中男性42例(65.63%),女性22例(34.38%);年龄23~81岁,平均年龄(52.5±12.6)岁。所有患者均于行PET/CT检查前或后2周内检测血清CEA,且放疗距PET/CT检查至少3个月,化疗至少3周,以尽量减少治疗对PET/CT显像的影响。随访时间为0.5~26个月,平均8.25个月。

1.2 PET/CT显像

1.2.1 受检者准备

检查前禁食4~6h,注射前测定身高、体重及血糖浓度。血糖水平保持于4.4~9.3mmol/L,糖尿病患者嘱其受检前数日注意血糖水平控制,检查当天禁食并监测血糖。静脉注射后患者饮用约500ml水后安静、避光、平卧50~70min,随后行全身PET/CT显像,进行显像前再饮用500~1 000ml水以将胃部撑开利于观察。

1.2.2 放射性药物

¹⁸F-FDG由中国原子能科学院生产提供,放化纯度>95%,静脉注射药物为¹⁸F-FDG,按照受检者公斤体重给药,3.70~4.44MBq(0.10~0.12mCi/kg)。

1.2.3 PET/CT扫描及结果判读

扫描仪器为飞利浦公司型号为Gemini GXL16 PET/CT。受检者数据采集前常规进行质量控制。扫描参数:层厚2mm,螺距0.81,管电压120kV,管电流100mA,矩阵512×512。再行PET显像,矩阵144×144。图像重建后由EBW V3.5.2和PET/CT Application Suite V1.5.1A系统软件行图像融合。扫描时患者采用仰卧位。必要时于注药后2~4h进行局部延迟显像。图像经衰减校正后行迭代法重建,获得横断、矢状、冠状面CT、PET及两者融合图像,层厚

2mm。结果判定采用目测法和半定量分析法相结合的方法,由2位以上从事PET/CT或相关工作超过5年的有经验的PET/CT医师独立阅片作出诊断,意见不一致由第3位同年资或年资更高的医师参与并协商诊断。

1.3 血清CEA检测

采集患者静脉血,常规离心分离血清,使用德国罗氏诊断有限公司产品全自动电化学发光分析仪E601,试剂及质控品均为德国罗氏诊断有限公司试剂盒。CEA正常值范围为0~5ng/ml,高于参考值上限即确定为血清CEA升高。部分患者进行多次CEA测定,纳入研究的数值为距离¹⁸F-FDG PET/CT显像最近一次的数据值,所有的CEA测定均距PET/CT显像2周内完成。

1.4 诊断标准

肿瘤复发及转移的诊断依据为再次手术后病理、穿刺或活检组织学病理检查或临床随访及至少2种影像学方法诊断结果一致的结果。确定肿瘤复发及转移的标准为:手术病理或组织学病理检查明确发现肿瘤细胞;PET/CT检查发现的病灶予治疗(放疗、化疗)后病灶缩小或消失,PET/CT检查发现病灶后未予治疗后随访过程中病情进展。确定无肿瘤转移或复发的标准为:手术病理或组织学检查结果为阴性,PET/CT检查发现的病灶未经处理在随访过程中无进展,或PET/CT检查为阴性的随访过程中病情无明显变化的。

2 结果

64例血清CEA持续升高或高于参考值上限且经有经验的外科医生初步判断为可疑复发、转移的结直肠癌术后患者。检查前测定血清CEA范围为5.11~>1 000ng/ml,平均75.87ng/ml(>1 000ng/ml的均按照1 000ng/ml进行计算)。经按照确诊标准患者随访期限为0.5~26个月不等,PET/CT检查后如进行手术或穿刺、活检等进行病理诊断日定为随访截止日,取得相应病理结果后随访即结束,如临床随访过程中随访结局为死亡的患者随访时间截止日为死亡日。PET/CT检查结果判定为阳性共56例,判定结果为阴性共8例(Table 1)。阳性患者中27例经PET/CT诊断为术后复发或/和转移,经再次手术或

穿刺或局部活检证实至少一个病灶为明确复发或转移 (Figure 1);28 例为经临床随访或至少 2 种影像学方法亦明确诊断为复发和/或转移;1 例 PET/CT 诊断为复发,行结肠镜检显示局部吻合口光滑,无明确复发证据,后经随访,盆腔 MRI 检查结果为阴性,患者一般状况良好;PET/CT 结果为阴性的 8 例,其中 6 例经临床随访显示为无复发及转移;另 PET/CT 结果为阴性的 2 例,经随访 6 个月内出现了病灶增大,其中 1 例 80 岁的女性患者,升结肠前方腹膜两处团片状密度增高灶,葡萄糖代谢轻度增高,考虑炎性病变可能性大,5 个月后出现了广泛的腹膜转移及肝转移;另 1 例 PET/CT 结果为阴性的 65 岁男性患者,PET/CT 诊断为左肺上叶下舌段高密度微结节,葡萄糖代谢未见异常,考虑为炎性病变,后随访过程中患者肺部病灶明显增大,且出现了肝脏转移;1 例结肠癌术后 PET/CT 检查局部无明确复发征象,且远处无转移灶,但左肺下叶病灶葡萄糖代谢增高,

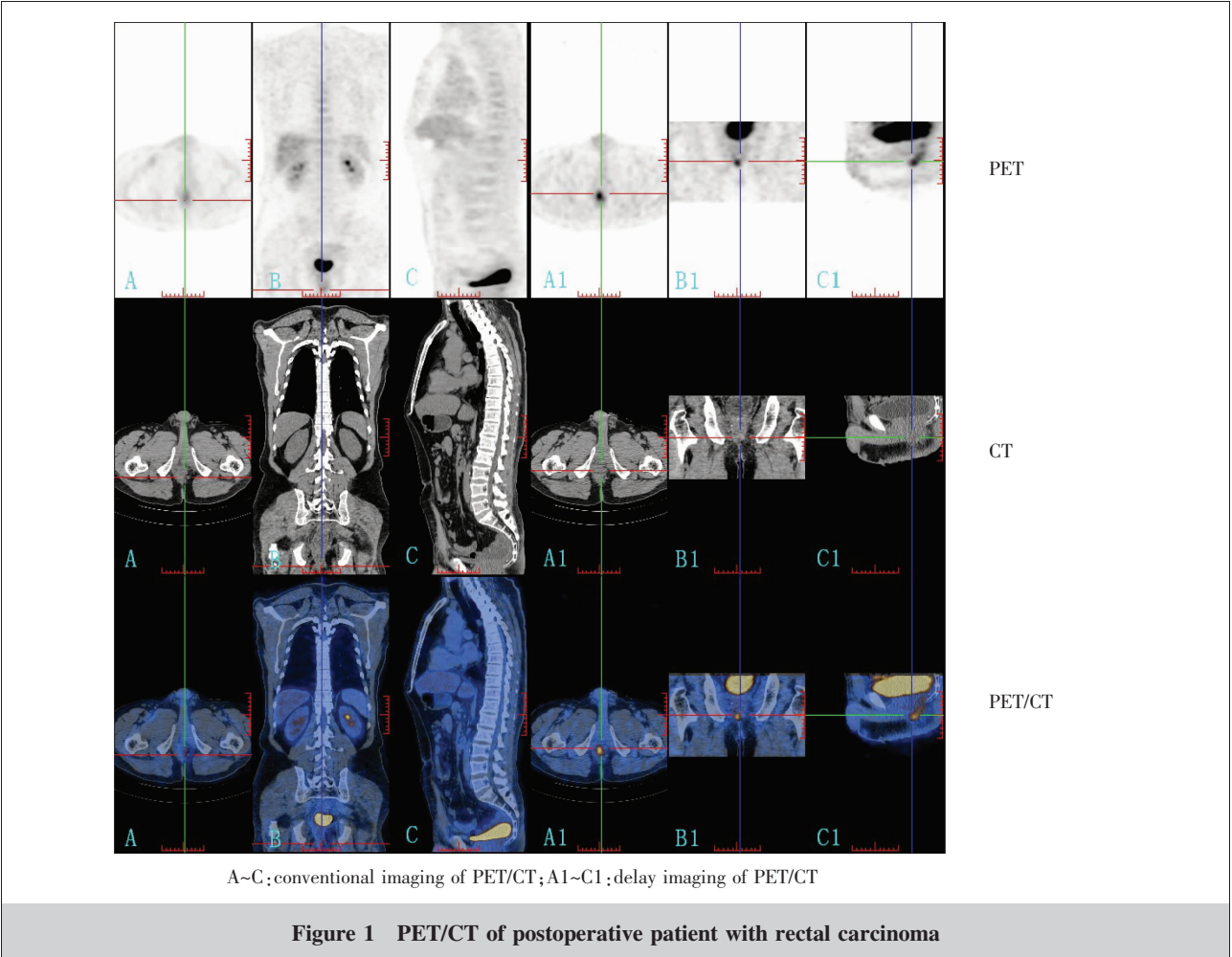
手术后病理证实为肺原发腺癌,肺部手术后随访 21 个月,未出现明确转移征象。本组研究中,PET/CT 诊断灵敏度为 96.5%, 特异性为 85.7%, 准确率为 93.8%,阳性预测值为 98.2%,阴性预测值为 75.0%。

Table 1 Efficacy of PET/CT in post-operative follow-up of patients with colorectal carcinoma by improved CEA

Groups	True positive	True negative	Total
PET/CT positive	55	1	56
PET/CT negative	2	6	8
Total	57	7	64

3 讨 论

众多的学者及研究均已明确发现, 约有 30%~50%结直肠癌患者第一次手术后会出现复发和转移,其中65%~80%发生在术后 2 年内^[3]。可以早期发现复发及转移灶并及时进行干预和治疗对患者的预



后非常重要,可以延长患者生存期,提升生活质量,这主要依赖于术后的规律随访^[4,5]。

目前,临床检测结直肠癌术后复发和转移的方法包括常规影像学检查、肠镜、直肠指诊等。对于结直肠癌根治术后复发和转移的患者,部分患者仍可接受根治切除,随着手术技术的进步以及综合治疗,局部复发和远处转移患者的手术切除率和生存率得到进一步提高^[6,7]。¹⁸F-FDG PET/CT 的出现对于结直肠癌术后怀疑复发或转移,且可能拥有再次手术机会的患者而言是一种较为理想的检查方法。当然,对于结直肠癌术后的患者何时为进行 PET/CT 检查的时机,需要有经验的外科医生进行综合判断,患者的主诉及临床症状也是非常重要的。特别是结合目前我国的医疗现状和实际国情,PET/CT 这种对于结直肠癌复发及转移的发现和病情判断均较为准确、全面的检查方式需要预先对适合的受检者进行甄别,以提升其利用效能,减轻患者医疗费用负担。

结直肠癌根治术后应建立密切的随访制度,每 3~6 个月 1 次电子肠镜、X 线、CT 扫描检查外,还要进行一些肿瘤标志物的检测。其中 CEA、CA19-9、CA242 等是目前临床上较常用于术后监测结直肠癌复发或转移的肿瘤标志物^[8,9]。其中在结直肠随访中应用最为普遍的是 CEA。CEA 是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,存在于内胚层细胞分化而来的肿瘤细胞表面,是细胞膜的结构蛋白,最初从结肠癌组织中提取,被认为是结直肠癌的特异性肿瘤标志物。其中单一检测 CEA 水平对结肠癌术后局部复发具有较好的灵敏度和特异性。目前在我国卫生部医政司颁布的结直肠癌诊疗规范中对于 PET/CT 的使用也给予了肯定,美国和欧洲结直肠癌诊疗指南^[10,11]中对于 PET/CT 的使用推荐均提到在手术后随访的患者,如有 CEA 持续升高且其他影像学方法无异常的推荐使用 PET/CT 进行病情评估。PET/CT 的应用在结直肠癌肝转移探测中的作用也是得到较高肯定的^[12]。结直肠癌术后患者应进行规律的随访,定期监测血清 CEA 水平,如血清 CEA 水平高于正常,特别是多次检查 CEA 水平始终高于正常或持续升高的,要警惕是否有病灶复发或转移。本研究亦提示 ¹⁸F-FDG PET/CT 对结直肠癌术后 CEA 升高怀疑有复发或转移的病例有较高的灵敏度和特异性。

¹⁸F-FDG PET/CT 也具有一定的局限性,其使用的放射性药物 ¹⁸F-FDG 是一种非特异性的肿瘤显像剂,这点也使 ¹⁸F-FDG PET/CT 的图像有时不具备特异性,有时对受检者病情的判断很大程度上依赖于图像阅读者的专业水准和业务水平,因此本研究涉及受检者的图像阅读及结果判断均选择了有丰富 CT 阅片经验及丰富核医学工作经验的高年资医师,且在存在不同意见时与第三位经验更为丰富的医师进行讨论,以保证图片阅读质量。进行必要的延迟显像可以帮助良恶性病变进行判断^[13,14]。

对于结直肠癌术后复发及转移灶的探测,¹⁸F-FDG PET/CT 存在一定的假阳性率及假阴性率,国内外很多学者经过一系列研究表明 PET/CT 的假阴性主要是对于直径<1.0cm 的病灶难以判断,直径<0.5cm 的微小病灶则较难检出;本研究 1 例假阴性病例即为肺部微小结节,葡萄糖代谢未见异常,结果判读为炎性病变,在随访中发现病变明显增长,数量增多,且出现肝脏转移;另外有时炎性病变与转移灶亦较难区分,本研究另 1 例假阴性病例即为将覆盖于升结肠前方大网膜 2 处局限性团片状轻度葡萄糖代谢增高灶诊断为炎性病变,后随访中其他影像学发现病灶逐渐增大、变实、增多,出现了腹膜广泛转移。此外,结直肠癌病理分型亦可影响 ¹⁸F-FDG PET/CT 对病灶的检出,譬如有研究表明黏液腺癌和印戒细胞癌因肿瘤细胞含量少,其聚集、摄取 ¹⁸F-FDG 能力较低^[15,16],因此较易出现较高的假阴性率,而肠道继发性急、慢性肉芽肿因炎性反应则易发生假阳性改变。

结直肠癌局部复发或远处转移血清 CEA 可升高,有时可早于其他指标 6 个月,但其诊断的特异性、灵敏度并不高,一些良、恶性病变如肺癌、乳腺癌、肠道炎症、肝硬化、结肠息肉以及吸烟、妊娠等均可导致 CEA 升高,因此并不能作为结直肠癌复发、转移的依据。PET/CT 作为一种较常规检查更敏感,且非创伤性的手段来判断患者术后有无复发、转移及进行全面的术前评价的新型影像学检查手段,具有十分的必要性与可行性。许多研究表明结直肠癌患者术后随访或因症状就诊发现血清 CEA 升高,尤其是经一系列常规检查仍不能明确有无肿瘤复发、转移时,全身 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查不仅明确诊断率高,且能准确显示肿瘤部位及分布范围,为治疗方案

的选择提供非常有用的信息。对于部分血清 CEA 升高, 但 PET/CT 检查阴性患者有必要持续监测 CEA 水平, 以避免 PET/CT 假阴性对患者造成漏诊, 延误治疗。目前已有许多学者^[17,18]对因血清 CEA 升高而可疑复发、转移的结直肠癌患者, 在经一系列常规检查后仍未能确诊后, 进行全身 ¹⁸F-FDG PET 检查探测复发、转移灶的研究, 显示 PET/CT 诊断的灵敏度、特异性、准确率、阳性预测值及阴性预测值均保持在较高的水平, 与本研究结果基本相一致。显示对于结直肠癌术后常规随访测定血清 CEA 增高的患者, PET/CT 检查在复发、转移的定位、定性诊断上具有优势, 并可全面评估全身的转移情况; 而对于 PET/CT 阴性而血清 CEA 持续增高患者有必要进行复查, 以避免 PET/CT 假阴性所致的漏诊。而且在本研究及其他学者的研究中, 均有在怀疑结直肠癌复发或转移的病例中, 发现第二种原发恶性肿瘤的例子, 使得这一部分患者得到了及时的治疗^[17]。¹⁸F-FDG PET/CT 作为一种信息量大、灵敏度高的检查方式^[19]联合血清 CEA 检测在一定程度上可以使两者优势互补, 既保证了卫生经济学倡导的资源有效利用, 又可以更好地判断结直肠癌患者治疗后的复发与转移, 继而进行及时、适宜的治疗与干预, 为延长患者生存期, 提升生活质量起到积极的作用。

参考文献:

- [1] Chen WQ, Zhang SW, Zheng RS, et al. A report of cancer incidence and mortality from 38 cancer registrations in China, 2007[J]. China Cancer, 2011, 20(3): 162-169. [陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国肿瘤登记地区 2007 年肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(3): 162-169.]
- [2] Wang RF. Application of PET/CT to diagnosis for cancer [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2008. 232-238. [王荣福. PET/CT 肿瘤诊断学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008. 232-238.]
- [3] Esteves FP, Schuster DM, Halkar RK. Gastrointestinal tract malignancies and positron emission tomography: an overview[J]. Semin Nucl Med, 2006, 36(2): 169-181.
- [4] Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society[J]. CA Cancer J Clin, 2006, 56(3): 143-159; quiz 184-185.
- [5] Karanjia ND, Lordan JT, Fawcett WJ, et al. Survival and recurrence after neo-adjuvant chemotherapy and liver resection for colorectal metastases: a ten year study[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35(8): 838-843.
- [6] Kim AW, Faber LP, Warren WH, et al. Repeat pulmonary resection for metachronous colorectal carcinoma is beneficial[J]. Surgery, 2008, 144(4): 712-717; discussion 717-718.
- [7] Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience[J]. Surgery, 2008, 143(3): 384-393.
- [8] Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2005, 16(5): 756-761.
- [9] Engaras B. Individual cutoff levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 indicate recurrence of colorectal cancer with high sensitivity[J]. Dis Colon Rectum, 2003, 46(3): 313-321.
- [10] Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making[J]. Ann Oncol, 2012, 23(10): 2479-2516.
- [11] Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(35): 4465-4470.
- [12] Ardito F, Vellone M, Barbaro B, et al. Right and extended-right hepatectomies for unilobar colorectal metastases: impact of portal vein embolization on long-term outcome and liver recurrence[J]. Surgery, 2013, 153(6): 801-810.
- [13] Man HU, Yang WF, Jin-ming YU. Advances in clinical research of dual-time-point ¹⁸F-FDG PET imaging in evaluation of malignant lesions[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2008, 15(11): 873-876. [Man HU, 杨文峰, Jin-ming YU. 恶性肿瘤 ¹⁸F-FDG PET 延迟显像临床研究的进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(11): 873-876.]
- [14] Di LJ, Wang RF, Fan Y, et al. Application of ¹⁸F-FDG PET/CT to the diagnosis for stomach diseases[J]. Journal of Chinese Oncology, 2013, 19(2): 136-140. [邸丽娟, 王荣福, 范岩, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 在胃部疾病诊断中的应用[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(2): 136-140.]
- [15] Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of ¹⁸F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer[J]. J Nucl Med, 2003, 44(5): 690-699.
- [16] Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT[J]. J Nucl Med, 2005, 46(10): 1582-1588.
- [17] Lu XW, Liu LX, Cui XJ, et al. Application of ¹⁸F-FDG PET/CT for investigating elevated serum CEA in post operative patients with colorectal cancer[J]. Journal of Taishan Medical College, 2010, 31(2): 83-85. [路晓雯, 刘林祥, 崔新建, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 对结直肠癌术后血清 CEA 升高病例的临床诊断价值[J]. 泰山医学院学报, 2010, 31(2): 83-85.]
- [18] Nakamoto Y, Togashi K, Kaneta T, et al. Clinical value of whole-body FDG-PET for recurrent gastric cancer: a multicenter study[J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39(5): 297-302.
- [19] Wang RF. Application of radionuclide tracing technique to the diagnosis and treatment for diseases[J]. Journal of Chinese Oncology, 2013, 19(12): 911-913. [王荣福. 核素示踪技术在疾病诊治中的应用[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(12): 911-913.]