

## PET/CT 双时相显像对孤立性肺结节诊断价值的 ROC 曲线分析

林洁, 郑祥武, 殷薇薇, 唐坤, 林信实, 包纯纯, 张秀形, 王志强  
(温州医科大学附属第一医院, 浙江温州 325000)

**摘要:** [目的] 利用 ROC 曲线分析评价 PET/CT 双时相显像对孤立性肺结节 (SPN) 的诊断价值。[方法] 回顾性分析病理确诊或随访确诊的 SPN 行 PET/CT 双时相检查的 142 例患者。所有患者注射显像剂后 60min 行 PET/CT 早期显像, 120min 后行延迟显像。以半定量方法测定结节早期及延迟期  $SUV_{max}$  值, 并计算代谢滞留指数 (RI)。以  $RI \geq 10\%$  为阳性判断标准对结节进行定性诊断, 计算其诊断的灵敏度、特异性、准确率、阳性预测值及阴性预测值。绘制相应 ROC 曲线并计算曲线下面积, 以分析 PET/CT 双时相显像诊断 SPN 的效能。[结果] 良性结节延迟期  $SUV_{max}$  值与早期比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 而恶性结节延迟期  $SUV_{max}$  值较早期显著增高 ( $P < 0.05$ )。以  $RI \geq 10\%$  为阳性,  $< 10\%$  为阴性, 其诊断 SPN 的灵敏度、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值分别为 83.5%、51.3%、74.6%、81.9%、54.1%。PET/CT 双时相显像诊断 SPN 的 ROC 曲线下面积为  $0.707 \pm 0.053$ , 以约登指数最大值为界点, 确立 ROC 曲线的最佳截断值为 5%, 对应诊断 SPN 的灵敏度、特异性和准确率分别为 92.2%、48.7% 和 80.3%。[结论] PET/CT 双时相显像鉴别 SPN 良恶性有一定的临床价值, 对于早期显像诊断困难的 SPN, 建议双时相 PET/CT 检查有助于鉴别。

**关键词:** 孤立性肺结节; 体层摄影术, 发射型计算机断层显像; 诊断, 鉴别; 脱氧葡萄糖

**中图分类号:** R730.44 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)04-0292-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.04.B008

## The ROC Analysis of Dual Time Point PET/CT Imaging in Diagnosis of Solitary Pulmonary Nodule

LIN Jie, ZHENG Xiang-wu, YIN Wei-wei, et al.

(The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China)

**Abstract:** [Purpose] To evaluate the role of dual time point  $^{18}F$ -FDG PET/CT imaging in diagnosis of solitary pulmonary nodule (SPN), using receiver operating characteristic (ROC) curves analysis. [Methods] A total of 142 patients who were confirmed with SPN undergoing dual time point PET/CT were retrospectively analyzed in this study. All patients underwent early and delayed PET/CT imaging at 60min and 120min after intravenous injection respectively. The early and delayed maximum standardized uptake value ( $SUV_{max}$ ) of PET/CT imaging were measured and the retention index (RI) of delayed images was calculated. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of the dual time point imaging in diagnosis of SPN were calculated, using the  $RI \geq 10\%$  as diagnostic positive standard. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the ROC curve (AUC) were used to evaluate the diagnostic value of dual time point imaging for SPN. [Results] The difference in average  $SUV_{max}$  of early and delayed imaging among benign nodules was not statistically significant ( $P > 0.05$ ), while there was significant difference among malignant nodules in average  $SUV_{max}$  of early and delayed imaging ( $P < 0.05$ ). The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value were 83.5%, 51.3%, 74.6%, 81.9% and 54.1% respectively with  $RI \geq 10\%$  as diagnostic positive standard. The area under ROC curve was  $0.707 \pm 0.053$ . The best cutoff value was 5% according to maximum Youden index, and the corresponding sensitivity, specificity and accuracy were 92.2%, 48.7% and 80.3% respectively. [Conclusions] The dual time point PET/CT imaging is useful for differentiating solitary pulmonary nodules, especially for those with diagnostic difficulty at early phase imaging.

**Subject words:** solitary pulmonary nodule; tomography, emission computed tomography; diagnosis, differential; deoxyglucose

孤立性肺结节 (solitary pulmonary nodule, SPN)

**通讯作者:** 唐坤, 主治医师, 硕士; 温州医科大学附属第一医院 PET/CT 室, 浙江省温州市府学巷 2 号 (325000); E-mail: kuntang007@163.com  
**收稿日期:** 2014-07-21; **修回日期:** 2014-08-17

是指发生于肺部直径  $\leq 3\text{cm}$  的单发病灶, 周边围绕正常肺组织, 无与之相关的卫星灶、肺不张及肺炎, 亦无肺门及纵隔淋巴结肿大<sup>[1]</sup>。据文献报道, SPN 中

约 33%的病灶为恶性,但由于多数 SPN 病灶体积较小,且良恶性病灶间缺乏特异的影像学特征,故对其准确诊断一直是临床困惑的难题<sup>[2]</sup>。

PET/CT 作为一种新的显像技术,将功能学的代谢信息与解剖学的形态信息相结合,在肿瘤的诊断与鉴别诊断中发挥越来越大的作用<sup>[3,4]</sup>。近年来,国内外学者相继发表了一些关于 <sup>18</sup>F-氟-氟代脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, <sup>18</sup>F-FDG)PET/CT 诊断 SPN 的文献<sup>[5]</sup>,但多数研究病例数过少,且由于研究方法、使用仪器及评价标准的不同造成各研究结果间的差异,甚至部分数据结论相悖,如部分研究者认同 PET/CT 双时相显像能够提高 SPN 的诊断价值<sup>[6,7]</sup>,但亦有学者持不同意见<sup>[8]</sup>。因此,本研究旨在通过大样本量数据分析,利用受试者工作曲线(receive operating characteristics curve, ROC)进一步探讨验证 PET/CT 双时相显像对 SPN 的诊断价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2011 年 9 月至 2013 年 6 月温州医科大学附属第一医院因诊断为 SPN 而行 PET/CT 检查的 230 例患者。入选条件:①所有患者经影像学检查均证实为 SPN;②所有患者均行 PET/CT 早期及延迟期显像;③所有恶性结节均得到病理学明确诊断,包括手术、穿刺或支气管镜检查;而所有良性结节均经过病理(33 例)或临床随访(6 例)证实,临床随访包括病灶经抗炎或抗结核治疗后胸部 CT 复查病灶明显缩小或完全消失,或病灶未经治疗,但随访半年以上无明显变化;④所有结节最长径 $\geq 6\text{mm}$ 。排除条件:①有肺部或其他部位原发肿瘤或相关手术病史;②发现远处转移的患者。共纳入研究对象 142 例,其中男性 77 例,女性 65 例,年龄为 26~81 岁,平均(60.23 $\pm$ 10.11)岁。患者的临床首诊资料为健康查体、咳嗽、胸痛、血肿瘤指标升高或其他不适症状,所有患者检查前均签署 PET/CT 检查知情同意书。

### 1.2 PET/CT 检查图像采集

显像仪器为 Philips GEMINI TF TOF 64 排 PET/CT。显像剂为 <sup>18</sup>F-FDG (原子高科股份有限公司),放化纯度 $>95\%$ 。检查前患者至少禁食 6h,并常规测量空腹状态下末梢血糖浓度,糖尿病患者经

口服降糖药或皮下注射胰岛素控制空腹血糖浓度 $<12.0\text{mmol/L}$ ,经手背或肘前静脉注射显像剂 <sup>18</sup>F-FDG,注射剂量为 3.7MBq/kg。注射后安静休息,(58.4 $\pm$ 17.6)min 后行 PET/CT 早期显像,(126.1 $\pm$ 19.8)min 后以病灶为中心行单个床位延迟显像。体部采用 3D TOF 采集模式,早期显像共 6~7 个床位,采集时间 1.5min/床位;延迟显像为 1 个床位,采集时间 3min。CT 扫描参数:管电压 120kV,管电流 300mA,矩阵 512 $\times$ 512,准直 64 $\times$ 0.625,螺距 0.829,旋转时间 0.5,CT 重建层厚 5mm,层间隔 5mm。以 CT 数据对 PET 行衰减校正,并以有序子集最大期望值迭代(ordered subset expectation maximization, OSEM)进行 PET 图像重建,PET 重建层厚 5mm,层间隔 5mm。重建后 CT、PET 图像传输至 Philips EBW3.0 后处理工作站,并分别得到横断位、冠状位、矢状位 PET、CT 及 PET/CT 融合图像。

### 1.3 图像分析

所有 PET 及 CT 采集图像均传输至 EBW 后处理工作站进行图像融合查看及处理分析。PET/CT 图像半定量测定方法:以病灶 SUV<sub>max</sub> 的 40%为边界勾画阈值,自动勾画病灶的感兴趣区(region of interest, ROI),软件根据患者的体重、注射剂量及时间自动计算 SPN 病灶的 SUV<sub>max</sub> 值;当 SPN 的摄取较低或无摄取而无法自动勾画感兴趣区时,则以同期 CT 横断位图像为参照,在 PET 图像上手动勾画病灶各个层面的 ROI,软件自动计算各层面的 SUV<sub>max</sub> 值,选取各层面中最大 SUV<sub>max</sub> 值为该病灶的 SUV<sub>max</sub> 值。计算延迟显像代谢滞留指数(retention index, RI),计算公式如下:RI=(延迟期 SUV<sub>max</sub>-早期 SUV<sub>max</sub>)/早期 SUV<sub>max</sub>,以 RI $\geq 10\%$ 为阳性判断标准, $<10\%$ 为阴性,对 SPN 进行诊断<sup>[9]</sup>。

### 1.4 ROC 曲线分析

以 RI 为诊断 SPN 的指标,以灵敏度为纵坐标,1-特异性为横坐标绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积。以约登指数最大值为界点,确立 ROC 曲线的最佳截断点,并计算其诊断 SPN 的灵敏度、特异性及准确率。

### 1.5 统计学处理

以 SPSS17.0 软件对所有数据进行统计分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示;两样本间均数比较采用独立样本 *t* 检验;率的比较采用卡方检验;并计算诊断的灵

敏度、特异性和准确率,绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

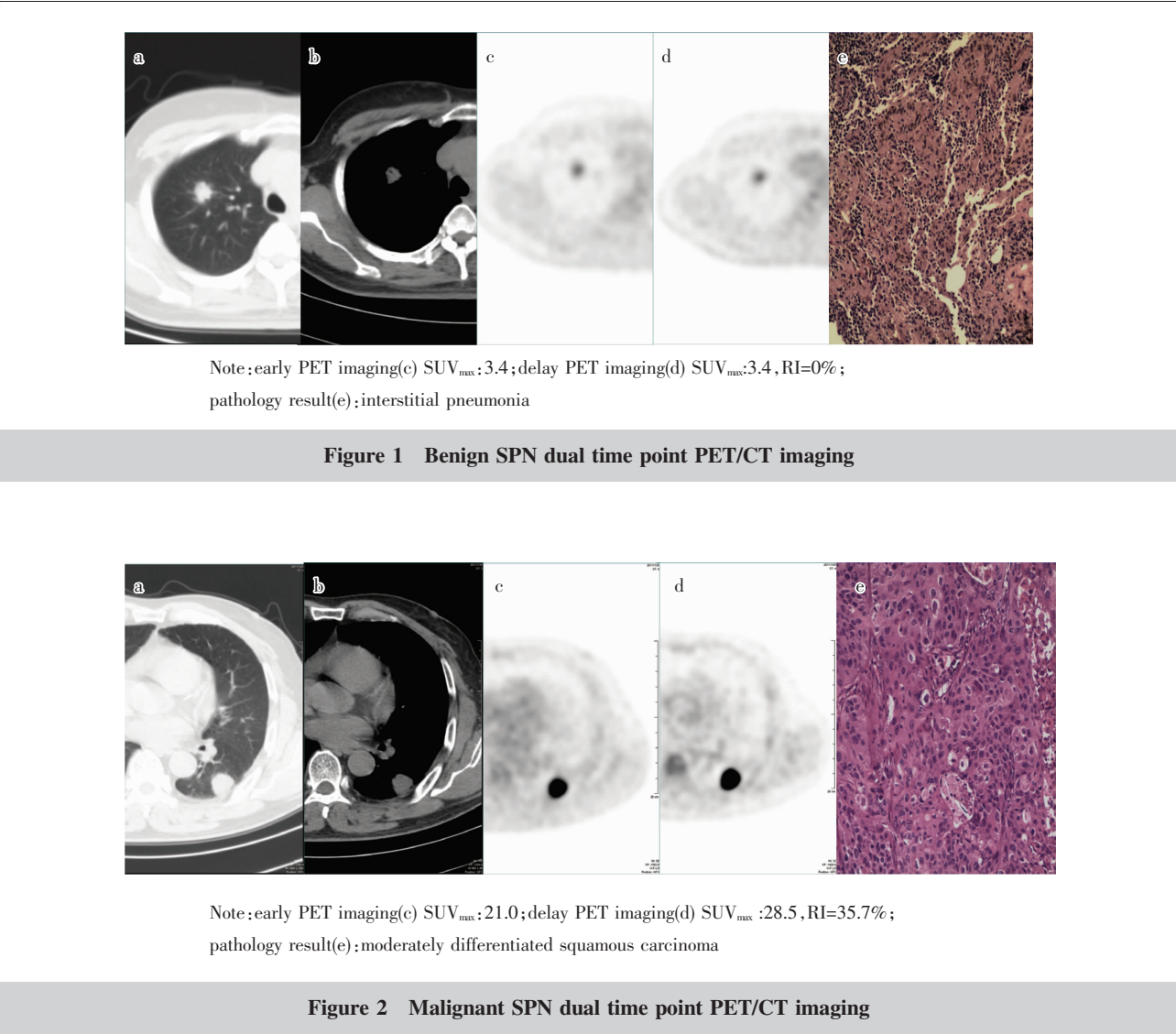
2.1 SPN 结节基本情况

共纳入 142 例 SPN 患者,结节最大径范围为 6~30mm,平均为(19.73±6.59)mm。其中,经病理明确证实的恶性结节共 103 例:腺癌 46 例,鳞癌 12 例,腺鳞癌 4 例,黏液腺癌 2 例,细支气管肺泡癌 14 例,含腺癌成分细支气管肺泡癌 4 例,含细支气管肺泡癌成分腺癌 3 例,肉瘤样癌 1 例,神经内分泌癌 2 例,不明确病理类型 15 例;经病理或临床随访证实的良性结节共 39 例:结核 7 例,间质性肺炎 4 例,炎性假

瘤 2 例,错构瘤 8 例,腺瘤样不典型增生 2 例,巨淋巴结增生 1 例,肌化性肺炎 2 例,良性肿瘤性病变 9 例,肺隐球菌 2 例,支气管囊肿 1 例,其他非特异性炎症 1 例。

2.2 PET/CT 双时相显像结果

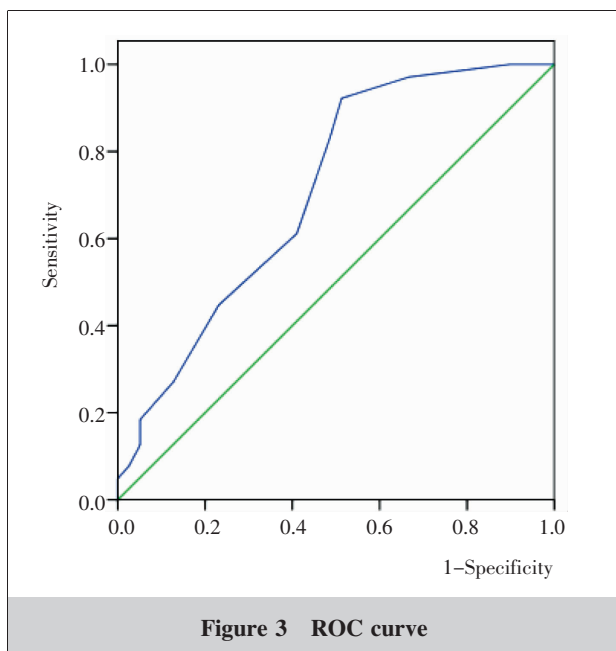
良、恶性结节 PET/CT 双时相显像发现,良性结节早期及延迟期  $SUV_{max}$  分别为  $2.30\pm1.38$  及  $2.64\pm1.89$ , 两者比较差异无统计学意义 ( $t=-0.90, P=0.37$ ); 恶性结节早期及延迟期  $SUV_{max}$  分别为  $4.34\pm3.60$  及  $5.96\pm5.27$ ,延迟期  $SUV_{max}$  值比早期显著增高 ( $t=-2.58, P=0.01$ )(Figure 1,2)。所有结节延迟显像代谢滞留指数 RI 均值为  $(27.1\pm4.3)\%$ ,以  $RI\geq10\%$  为诊断阳性, $<10\%$  为阴性,对 SPN 进行诊断,其灵敏度、特异性、准确率、阳性预测值和阴性预测值分别



为 83.5%、51.3%、74.6%、81.9%和 54.1%。

### 2.3 ROC 曲线分析结果

以 RI 为诊断 SPN 的指标,绘制 ROC 曲线(Figure 3),计算曲线下面积为  $0.707 \pm 0.053$ ,曲线下面积与  $AZ=0.5$  比较,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。以约登指数最大值为界点,确立 ROC 曲线的最佳截断点为 5%,其对应诊断 SPN 的灵敏度、特异性及准确率分别为 92.2%、48.7%和 80.3%。



## 3 讨论

孤立性肺结节是常见的影像学征象,对其定性诊断一直是公认的医学难题。虽然常规的影像学技术利用形态学表现能对大部分 SPN 作出定性诊断,但仍有相当部分病灶诊断困难,如 Jeonga 等<sup>[10]</sup>研究结果表明单纯 CT 形态学诊断 SPN 的灵敏度为 82%,但其特异性、准确率较低,分别为 66%、72%;即便结合 CT 增强,其诊断的特异性也仅为 79%<sup>[11]</sup>。而 PET/CT 作为一种新的显像技术,能将功能学的代谢信息与解剖学的形态信息相结合,在 SPN 的鉴别诊断中发挥越来越大的作用。

Boerner 等<sup>[12]</sup>研究发现,恶性肿瘤摄取  $^{18}\text{F}$ -FDG 平均峰时在注射后 4h,而炎症病变的摄取峰时在注射后 30min。即随着时间的延长,良性病灶 SUV 值减低、不变或略升高,而恶性病灶 SUV 值明显升高。

因此,鉴于良恶性病变间显像剂摄取峰时的差异,可以通过双时相显像对病灶摄取  $^{18}\text{F}$ -FDG 程度进行分析以达到对病灶的定性诊断。本研究中共 142 例患者行 60min 及 120min 双时相检查,结果显示恶性结节延迟期  $\text{SUV}_{\text{max}}$  值较早期显著增高( $t=-2.58$ ,  $P<0.05$ ),而良性结节延迟及早期  $\text{SUV}_{\text{max}}$  值差异无统计学意义( $t=-0.90$ ,  $P>0.05$ ),说明良恶性结节显像剂摄取峰时存在一定的差异,这与文献报道相符<sup>[9]</sup>。

既往有学者探讨了 PET/CT 双时相显像对 SPN 的诊断价值,认为双时相 PET/CT 显像诊断 SPN 的灵敏度最高,其次为单时相 PET/CT 显像,而单纯形态学及 CT 增强诊断的效能最低<sup>[7]</sup>。本研究以延迟显像代谢滞留指数  $\text{RI} \geq 10\%$  为界,其诊断 SPN 的灵敏度、特异性、准确率、阳性预测值及阴性预测值分别为 83.5%、51.3%、74.6%、81.9%、54.1%。同时,本研究 ROC 曲线分析显示 RI 诊断 SPN 曲线下面积为  $0.707 \pm 0.053$ ,以约登指数最大值为界点,确立 ROC 曲线的最佳截断点为 5%,其对应诊断 SPN 的灵敏度、特异性和准确率分别为 92.2%、48.7%和 80.3%。结果均显示其灵敏度及阳性预测值较高,但特异性及阴性预测值偏低,这与文献报道存在一定差异。分析其主要原因在于:①病例纳入时存在选择偏倚,因为大部分良性结节经其他常规检查诊断后未再行 PET/CT 检查,从而导致入选病例恶性结节比例过高;②与所选结节病理类型构成比差异有关,其中良性结节高摄取类型所占比例过高,如结核等,说明双时相显像在鉴别结核与恶性肿瘤上同样具有一定局限性,这与文献报道相符<sup>[8]</sup>。因为结核尤其是增生型结核含有大量的类上皮细胞、郎罕巨细胞及淋巴细胞成分,这些细胞的葡萄糖代谢旺盛,FDG 摄取较高,从而导致结果的假阳性。西方国家炎症肉芽肿尤其结核的发病率较低,而中国及其他亚洲国家结核的发病率较高,因此,不同区域入选病例构成比的差异也可能是既往研究结果不一的主要原因。近期研究表明,PET/CT 双时相显像滞留指数越高,该结节恶性的可能性就越大<sup>[13]</sup>。同样,本研究通过较大样本量分析,结果表明,即便入选良性病例中炎症肉芽肿的比例较高,但双时相显像诊断 SPN 的灵敏度及阳性预测值较高,仍具有一定的临床价值。

此外,PET/CT 双时相显像还存在其他不确定性,如延迟时间、代谢滞留指数临界值等。目前国内

外普遍采用 2h 延迟显像, 鉴于良恶性病变摄取 FDG 的峰值不同, 也有学者建议将延迟显像延长至 5h 以提高诊断的准确性<sup>[7]</sup>, 但由于患者等待时间过长以致临床实际操作受限而难以实施。至于滞留指数临界值目前尚无统一论, 多数学者认为滞留指数  $\geq 10\%$  为恶性判断标准, 但姚稚明等<sup>[14]</sup>提出双时相显像中以滞留指数  $\geq 15\%$  为诊断临界值, 其准确性较高。本研究 ROC 曲线分析显示, 当 RI 临界值为 5% 时, 其诊断的灵敏度达到 92.2%。因此, 由于仪器性能的差异, 不同 PET/CT 中心应建立自身数据库, 积累大样本以确定本中心的 RI 临界值, 以提高双时相诊断的准确性。

综上所述, 经 ROC 曲线分析显示 PET/CT 双时相显像诊断 SPN 的灵敏度及阳性预测值高, 具有一定的临床价值, 对于早期显像诊断困难的 SPN, 双时相 PET/CT 检查有助于鉴别, 但对于结核等高摄取良性结节的诊断, 仍需充分结合临床相关资料综合分析。

## 参考文献:

- [1] Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions [J]. J Nucl Med, 2007, 48(2): 214-220.
- [2] Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, et al. Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose [J]. Radiology, 1992, 184(2): 441-444.
- [3] Wang RF, Yu MM. Clinical value of PET/CT on tumor [J]. Journal of Chinese Oncology, 2009, 15(1): 73-75. [王荣福, 于明明. PET/CT 在肿瘤的临床应用价值 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(1): 73-75.]
- [4] De Wever W, Verschakelen J, Coolen J. Role of imaging in diagnosis, staging and follow-up of lung cancer [J]. Curr Opin Pulm Med, 2014, 20(4): 385-392.
- [5] Liao YH, Wang RF, Fan Y, et al. Solitary pulmonary nodule- peripheral lung cancer: one case report [J]. Journal of Chinese Oncology, 2011, 17(11): 874-885. [廖栩鹤, 王荣福, 范岩, 等. 孤立性肺结节—周围性肺癌 1 例 [J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(11): 874-885.]
- [6] Schillaci O, Travascio L, Bolacchi F, et al. Accuracy of early and delayed FDG PET-CT and of contrast-enhanced CT in the evaluation of lung nodules: a preliminary study on 30 patients [J]. Radiol Med, 2009, 114(6): 890-906.
- [7] Macdonald K, Searle J, Lyburn I. The role of dual time point FDG PET imaging in the evaluation of solitary pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5 [J]. Clin Radiol, 2011, 66(3): 244-250.
- [8] Li Y, Su M, Li F, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules in areas with a high incidence of tuberculosis [J]. Ann Nucl Med, 2011, 25(10): 804-811.
- [9] Schillaci O. Use of dual-point fluorodeoxyglucose imaging to enhance sensitivity and specificity [J]. Semin Nucl Med, 2012, 42(4): 267-280.
- [10] Jeonga SY, Leea KS, Shin KM, et al. Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules [J]. Lung Cancer, 2008, 61(2): 186-194.
- [11] Lee KS, Yi CA, Jeong SY, et al. Solid or partly solid solitary pulmonary nodules: their characterization using contrast wash-in and morphologic features at helical CT [J]. Chest, 2007, 131(5): 1517-1526.
- [12] Boerner AR, Weckesser M, Herzog H, et al. Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer [J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(3): 226-230.
- [13] Demir Y, Polack BD, Karaman C, et al. The diagnostic role of dual-phase (18)F-FDG PET/CT in the characterization of solitary pulmonary nodules [J]. Nucl Med Commun, 2014, 35(3): 260-267.
- [14] Yao ZM, Qu WY, Liu PG, et al. Value of dual time point PET/CT imaging in diagnosis of solitary pulmonary nodule [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine, 2007, 27(1): 5-7. [姚稚明, 屈婉莹, 刘甫庚, 等. 18F-FDG PET/CT 双时相显像对孤立性肺结节的诊断价值 [J]. 中华核医学杂志, 2007, 27(1): 5-7.]