

肺腺癌及区域淋巴结 ^{18}F -FDG PET/CT 表现与血清 CEA 的相关性研究

钱江¹, 段晓蓓², 樊卫³, 许泽清^{4*}, 陈相猛⁵

(1.佛山市顺德区第一人民医院核医学科,广东 顺德,528300;2.广东省江门市中心医院核医学科,广东 江门,529070;3.中山大学肿瘤防治中心核医学科,广东 广州,510060;4.中山大学附属第五医院核医学科,广东 珠海,519000;5.广东省江门市中心医院放射科,广东 江门,529070)

摘要:【目的】探讨肺腺癌及区域淋巴结 PET/CT 表现与肿瘤标志物癌胚抗原 CEA 之间的关系,进一步提高肺癌诊断的准确性。【方法】收集 71 例初诊的肺腺癌患者治疗前的 PET/CT 资料及同期外周静脉血 CEA 的结果。分析入选患者肺原发灶 SUVmax、分化程度、原发灶大小、转移性淋巴结 SUVmax、淋巴结 N 分期与血清 CEA 之间的关系。【结果】肺原发灶 SUVmax、大小与血清 CEA 呈正相关($P < 0.05$)。淋巴结 N 分期情况与血清 CEA 有相关性,N0 ~ N3 之间的差异有统计学意义($P < 0.05$);而原发灶分化程度、转移性淋巴结 SUVmax 与血清 CEA 无明显相关。【结论】肺腺癌原发灶 SUVmax、大小、淋巴结 N 分期与血清 CEA 水平之间存在相关性,随着 N 分期增加,血清 CEA 水平逐渐升高。

关键词: 肺腺癌;体层摄影术,X 线计算机;氟脱氧葡萄糖 F18;癌胚抗原

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2012)05-0660-04

Correlation of ^{18}F -FDG PET/CT Features and Serum CEA Concentration in Lung Adenocarcinoma and Regional Lymph Node

QIAN Jiang¹, DUAN Xiao-bei², FAN Wei³, XU Ze-qing^{4*}, CHEN Xiang-meng⁵

(1. Nuclear Medicine Department of Shunde First People's Hospital, Shunde 528300; 2. Department of Nuclear Medicine, Central Hospital of Jiangmen, Jiangmen 529070, China; 3. Department of Nuclear Medicine, Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; 4. Department of Nuclear Medicine, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, China; 5. Department of Radiology, The Central Hospital of Jiangmen, Jiangmen 529070, China)

Abstract: 【Objective】The aim of this study was to investigate the relationship between ^{18}F -FDG PET/CT findings and the serum tumor marker CEA in lung adenocarcinoma and regional lymph nodes, to improve the diagnostic accuracy of lung cancer. 【Methods】In total 71 histologically diagnosed lung adenocarcinoma patients without any radiotherapy underwent ^{18}F -FDG PET/CT were entered into this retrospective study. The concurrent serum antigen determination of peripheral blood carcino-embryonic antigen (CEA) by immune analysis were recorded in all patients. To analyze the relationship between the maximum standardized uptake value (SUVmax) in primary tumor, differentiation degree, tumor size, regional lymph node N staging, lymph node metastasis SUVmax and serum tumor marker CEA of selected patients. 【Results】There was positive correlation between the primary tumor SUVmax, tumor size, and the serum CEA ($P < 0.05$). The regional lymph node N staging and serum CEA were also correlated, the difference of N0 ~ N3 stages had a statistical significance ($P < 0.05$), but there was no correlation between differentiation degree of primary tumor, metastatic lymph node SUVmax and the serum CEA concentration. 【Conclusion】There was positive correlation between primary tumor SUVmax, tumor size, lymph node N staging situation, and the serum CEA in lung adenocarcinoma. With the increased N staging, the serum CEA concentration is increasing gradually.

Key words: lung adenocarcinoma; tomography, X-ray computed; ^{18}F -fluorodeoxyglucose; tumor marker

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(5):660-663;667]

收稿日期:2012-02-29

作者简介:钱江,副主任医师,研究方向:肿瘤核医学,E-mail:qianjiangtws@sina.com; * 通信作者:许泽清,副主任医师,研究生导师,研究方向:肿瘤核医学,E-mail:zh.xuzeqing@163.com

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,发病率及死亡率呈逐年上升趋势,其中75%~80%以上是非小细胞肺癌,而在非小细胞肺癌中,腺癌所占的比例越来越大,肺腺癌的发病率已超过鳞癌^[1]。¹⁸F-FDG PET/CT显像在非小细胞肺癌的早期诊断、淋巴结分期、疗效评价、预后判断等方面具有非常重要的价值,已经成为大多数人公认的一种无创性影像学诊断方法^[2]。癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)、细胞角蛋白片段21(CYFRA21-1)、神经特异性烯醇化酶是肺癌临床最常用的肿瘤标志物,其中CEA是非小细胞肺癌中腺癌较为特异性的肿瘤标志物^[3]。本文旨在探讨肺腺癌及区域淋巴结¹⁸F-FDG PET/CT表现与血清肿瘤标志物CEA之间的相关性。现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集2006年1月-2010年7月在中山大学附属肿瘤医院行PET/CT检查的肺腺癌患者71例,均于术前行¹⁸F-FDG PET/CT检查。入选标准:①初诊患者,具有完整的临床资料;②血糖水平控制在8.1 mmol/L以下;③行PET/CT检查前和手术治疗前未行放化疗;④PET/CT检查时间与手术间隔时间不超过1周;⑤行PET/CT检查前或后1周内空腹状态下抽取外周血测定CEA。见表1。

病理证实71例腺癌中,59例行相应肺叶切除+纵隔淋巴结清扫术,4例行经颈纵隔镜淋巴结活检术,8例行上述两种联合手术方式。按照UICC国际第7版肺癌TNM分期标准:T1期20例,T2期44例,T3期3例,T4期4例;N0期33例,N1期9例,N2期26例,N3期3例;M0期65例,M1期6例。

1.2 PET/CT显像方法

采用GE Discovery ST 16 PET/CT机,¹⁸F-FDG由北京原子高科广州分公司提供(放化纯度>95%)。检查前患者禁食至少6h,血糖水平控制在8.1 mmol/L以下。¹⁸F-FDG注射剂量为按体质量5.55 MBq/kg,注射后患者于暗室内安静平卧休息45~60 min,PET/CT检查前排空小便。图像采集范围从颅顶到股骨中段,必要时加扫至足底。CT扫描参数:管电压140 keV,利用自动毫安跟踪技

表1 71例肺腺癌患者一般资料

Table 1 Characteristics of lung adenocarcinoma patients (n = 71)

Characteristics	Distribution
Age/years	
Mean ± SD	57.3 ± 10.7
Range	30 ~ 77
Sex	
Male	45 (63.4%)
Female	26 (36.6%)
Tumor size/cm	
Mean±SD	2.80 ± 1.37
Short diameter	2.55 ± 1.27
Long diameter	3.06 ± 1.50
Serum CEA level/(ng/mL)	
Yes(>5 ng/mL)	36 (50.7%)
No(≤5 ng/mL)	35 (49.3%)
Mean±SD	13.77 ± 10.33
Clinical stage (n, %)	
I	30 (42.3%)
II	8 (11.3%)
III	27 (38.0%)
IV	6 (8.4%)
Differentiation degree	
Poorly differentiated	31 (43.7%)
Moderately differentiated	30 (42.3%)
Well differentiated	10 (14.0%)

术选择电流(150~350 mA),转速0.8 s,螺距1.375:1。PET扫描:采用2D方式采集5~7个床位,每个床位3 min,矩阵128×128,层厚3.25 mm;采集完成后利用CT数据对PET图像进行衰减校正。

1.3 图像的标准化处理及标准化摄取值计算

由2名核医学科医师分别对所采集的PET/CT图像重新进行标准化处理,对半定量分析数据取其平均值。在后台对所采集的PET/CT图像按有序子集最大期望值法(OSEM迭代算法)行三维重建,获得轴位、矢状位、冠状位图像CT、PET及其PET/CT融合图像,并依据患者体质量、注射剂量、代谢时间自动计算出原发灶及纵隔淋巴结的最大标准化摄取值(standardized uptake value, SUV_{max})。

淋巴结定位:根据CT图像结合PET及PET/CT融合图像判断纵隔淋巴结的大小及位置,并与

表2 肺腺癌各项参数与血清 CEA 的相关性分析

Table 2 The relationship between parameters of lung adenocarcinoma and serum CEA

Variables	<i>n</i>	SUV	CEA/(ng/mL)	<i>r</i>	<i>P</i>
Primary tumor SUVmax	71	10.33 ± 5.45	10.33 ± 13.77	0.439	0.000
Differentiation degree SUVmax					
Poorly differentiated	31	12.68 ± 5.61	12.74 ± 9.09	0.309	0.090
Moderately differentiated	30	9.46 ± 4.79	9.09 ± 12.74	0.349	0.058
Well differentiated	10	5.66 ± 2.53	3.72 ± 2.61	0.333	0.347
Malignant lymph nodes SUVmax	38	11.79 ± 5.34	10.33 ± 13.77	0.316	0.061

手术取出的淋巴结进行一对一配对,手术取出但不能明确配对的淋巴结不纳入研究范围。

ROI的勾画方法:在 GE Xeleris 工作站上,原发病灶及纵隔淋巴结以轴位 PET 图像上病灶显示最大层面为目标层面,以病灶最大计数的 50%为阈值自动勾画 ROI,并记录电脑自动生成的 SUVmax 和平均标准摄取值(mean standardized uptake value, SUVmean);当纵隔淋巴结无 ¹⁸F-FDG 摄取或摄取不明显时,根据 CT 图像在融合图像上以最大长径目标层面勾画出淋巴结的 ROI。

1.4 PET/CT 结果判定

PET/CT 融合图像对位良好,则为合格的图像。一般采用目测法和半定量分析法检测 SUVmax ≤ 2.5 为良性,SUVmax > 2.5 为恶性。

1.5 外周血 CEA 检测

患者行 PET/CT 检查前或后 1 周内均在中山大学附属肿瘤医院采用免疫分析法进行肿瘤标志物 CEA 的测定,全自动电化学发光免疫分析仪由德国罗氏诊断有限公司生产;试剂及质控品均为德国罗氏公司生产试剂盒。正常值参考范围为 0~5 ng/mL,超出正常值范围者为阳性。

1.6 统计学分析

采用 SPSS16.0 统计学软件包进行统计分析。统计资料的描述采用均数 ± 标准差。采用 Spearman 相关进行相关性分析;采用秩和检验分析多组独立样本间的差异。检验水准为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像结果

71 例均经病理证实为肺腺癌,其中 ¹⁸F-FDG 阳性摄取 68 例,阴性 3 例;38 例发生淋巴结转移,¹⁸F-FDG 阳性摄取 21 例,阴性 50 例。

2.2 相关性分析

2.2.1 采用 Spearman 相关分析肺腺癌各项参数

与血清 CEA 之间的相关性,结果表明:肺腺癌原发灶 SUVmax、大小与血清 CEA 之间呈正相关($P < 0.05$),而肺癌分化程度、转移性淋巴结 SUVmax 与血清 CEA 无关($P > 0.05$;表 2、3)。

表3 71 例腺癌患者肺原发灶大小和血清 CEA 水平的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between the size of primary lesion and serum CEA levels of 71 cases patients with lung adenocarcinoma

Tumor size/cm	CEA/(ng/mL)	<i>r</i>	<i>P</i>
LD 3.06 ± 1.50	10.33 ± 13.77	0.253	0.034
SD 2.55 ± 1.27	10.33 ± 13.77	0.243	0.041

LD:Length diameter SD;Short diameter

2.2.2 淋巴结 N 分期情况与血清 CEA 的相关性

按照病理结果将淋巴结分成 N0、N1、N2、N3 四组,比较各组的 CEA 水平,在 N0~N3 期肺癌患者 CEA 水平呈递增趋势,Kruskal-Wallis 秩和检验结果显示 CEA 水平在各组间的差异具有统计学意义($P = 0.001 < 0.05$)。见表 4。

表4 肺癌淋巴结转移和血清 CEA 平均水平

Table 4 Lymph node N staging situation and the serum CEA level in lung adenocarcinoma

Groups	<i>n</i>	CEA/(ng/mL)
N0	33	9.92 ± 5.44
N1	9	8.11 ± 6.83
N2	26	14.23 ± 14.13
N3	3	36.79 ± 25.34

3 讨论

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,发病率及病死率呈逐年上升趋势,在非小细胞肺癌中,腺癌所占的比例越来越大^[2]。癌胚抗原(CEA)是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,位于胚胎和胎儿期的肠黏膜中,分泌CEA的肿瘤多为结直肠癌、胃癌、肺癌及乳腺癌等,在腺癌中常高于上皮癌^[4]。在肺癌患者血清中CEA的水平要明显高于正常人和良性肺病组患者,其中在肺腺癌中表达率最高,达70%以上^[5]。Mitsuhashi等^[6]研究报道肺腺癌细胞能直接产生CEA,从而为CEA作为腺癌特异性较强的肿瘤标志物提供了理论依据。本组肺腺癌病例中,CEA阳性表达率为51%,低于文献报道,可能与病例数较少有关,而且病例均选自可行手术的患者,缩小了选择范围。

¹⁸F-FDG PET/CT显像已广泛应用于许多种恶性肿瘤的诊断,反映体内细胞的葡萄糖代谢过程,由于肿瘤细胞具有葡萄糖代谢增高的特点,因而¹⁸F-FDG摄取明显增高。通常采用最大标准化摄取值即SUV值反映肿瘤组织摄取¹⁸F-FDG的能力。当肿瘤组织恶性程度越高时,对葡萄糖需求会明显增加,摄取¹⁸F-FDG的能力增强,SUV值就会越高,因此¹⁸F-FDG PET/CT主要反映肿瘤细胞的增殖能力,从总体上反映肿瘤的总体负荷情况。癌胚抗原CEA是肺腺癌常见的肿瘤标志物,是一种肿瘤基因表型标志物,在成人血清中很少检测到,当细胞癌变时,细胞不受抑制生长,受阻抑的基因在肿瘤组织活跃起来,产生CEA并释放入血,血清中CEA水平增高,与肿瘤的分化程度有关,而分化程度与肿瘤的恶性程度是呈负相关的,分化程度越低,则肿瘤代谢越活跃,其分泌相关肿瘤代谢产物会增多;有学者研究表明肺癌恶性程度越高,分期越晚,血清CEA的表达水平也随之增高^[7]。本文结果显示腺癌患者肺原发灶SUV_{max}和血清CEA水平之间具有统计学意义的相关性,即两者在一定程度上反映肿瘤的恶性程度。但与高继东等^[8]研究结果不一致,他们认为肺癌原发灶SUV_{max}与单个肿瘤标志物的值无明显相关性,可能与病理类型选择差异有关,本文肺癌患者全部为腺癌。

本文研究得出随着N分期的增加,从N0~

N3期CEA水平随之升高,各组之间的差异具有统计学意义,而且淋巴结转移与否与血清CEA水平密切相关,发生淋巴结转移者血清CEA水平高于无淋巴结转移的,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这与大多数文献报道一致^[9-10]。CEA的表达与肿瘤的分期及淋巴结转移密切相关。

转移性淋巴结FDG摄取机理同肺癌原发灶,转移性的淋巴结与原发灶具有相似的葡萄糖代谢特点,因而其FDG摄取也会增高,那么其SUV_{max}与血清CEA水平也应该具有相关性,但本研究表明肺癌转移性淋巴结的SUV_{max}与血清CEA水平之间无明显相关性。究其原因,主要有以下两点:①本文选取了每个病例中所有转移性淋巴结组中最大的SUV值,结果可能会有所偏差;②PET/CT显像为阴性的淋巴结可能是转移性淋巴结,存在一定的假阴性。本文中14例PET/CT显像阴性的淋巴结病理结果是转移,所以才得出两者之间无明显的相关性。

本文研究结果表明,肺腺癌原发灶SUV_{max}、大小和血清CEA水平之间存在相关性,但相关程度并不高,相关系数分别为0.439、0.296,可能与病例数较少(71例)、病例选择性偏倚(全部为腺癌)等有关,应尽可能增加样本量,减少误差。另外一个原因可能是因本文腺癌中恶性程度中等或偏低者40例,而恶性程度较高者31例,所占比例较少,前面提到CEA与恶性程度有关,故导致相关系数偏低。

综上所述,肺腺癌原发灶SUV_{max}、原发灶大小、淋巴结N分期和血清CEA水平之间存在相关性,随着N分期增加,血清CEA水平逐渐升高,其中原发灶SUV_{max}与CEA有较明显的相关性。综合两者的信息,对临床提高肺腺癌诊断的准确率具有一定的参考价值。

参考文献:

- [1] Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, et al. Lung cancer in patients under age 40 [J]. Lung cancer, 2001, 32 (3): 255-264.
- [2] Port JL, Andrade RS, Levin MA, et al. Positron emission tomographic scanning in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer 2 cm in size or less [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 130 (6): 1611-1615.

(下转第667页 to page 667)