

论著

Diagnostic Value of PET/CT Combined with Serum Tumor Markers Detection for Benign and Malignant Solitary Pulmonary Nodules

YU Hui, QI Jia *

Department of Nuclear Medicine, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, Hubei Province, China

PET/CT联合血清肿瘤标志物检测对孤立性肺结节良恶性的诊断价值

喻晖 齐佳*

湖北文理学院附属医院，襄阳市中心医院核医学科(湖北襄阳 441021)

【摘要】目的 评价PET/CT联合血清肿瘤标志物(NSE、CEA、CA125)测定在孤立性肺结节(SPN)良恶性鉴别中的诊断价值。**方法** 对2018年1月至2019年12月期间在我院诊断为SPN的80例患者病例资料进行回顾性分析，所有患者均于10d内完成¹⁸F-FDG PET/CT扫描检查和肿瘤标志物(NSE、CEA、CA125)检测，以病理检查结果为“金标准”，利用受试者工作特征(ROC)曲线评价PET/CT、肿瘤标志物组合(简称TM)以及PET/CT联合TM三种方式鉴别SPN良恶性的诊断效能。**结果** 病理结果证实，所有80例SPN患者中，肺癌57例，良性结节23例；以病理结果为“金标准”进行分组，结果显示恶性SPN患者血清NSE、CEA水平明显高于良性SPN组($P<0.05$)，CA125水平两组无明显差异($P>0.05$)，NSE、CEA高于临界值的病例数在恶性SPN组比例明显高于良性SPN组($P<0.05$)；通过ROC曲线分析，确定PET/CT鉴别SPN良恶性的最佳临界值为2.6，PET/CT、TM以及PET/CT联合TM鉴别SPN的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.801、0.752和0.892，联合诊断方式的ROC曲线下面积大于PET/CT，TM单项诊断($P<0.05$)，PET/CT与TM单项诊断的AUC比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** PET/CT联合肿瘤标志物组合检测能提高对SPN的诊断效能。

【关键词】 孤立性肺结节；诊断；正电子发射断层显像；电子计算机断层扫描；肿瘤标志物

【中图分类号】 R563；R445.3

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.07.020

ABSTRACT

Objective To evaluate the differential diagnostic value of PET/CT combined with serum tumor markers (NSE, CEA, CA125) detection for benign and malignant solitary pulmonary nodules (SPN). **Methods** A retrospective analysis was performed on case data of 80 patients who were diagnosed with SPN in the hospital from January 2018 to December 2019. All patients underwent ¹⁸F-FDG PET/CT scan tumor markers (NSE, CEA, CA125) detection within 10 days. Taking pathological examination results as "golden standard", receiver operating characteristic (ROC) curves were performed to evaluate differential diagnostic value of PET/CT, tumor markers (TM) and PET/CT combined with TM for benign and malignant SPN. **Results** The pathological results confirmed that in the 80 SPN patients, there were 57 cases with lung cancer, and 23 cases with benign nodules. Taking pathological results as "golden standard", grouping was conducted. The results showed that levels of serum NSE and CEA in malignant SPN group were significantly higher than those in benign SPN group ($P<0.05$). There was no significant difference in CA125 level between the two groups ($P>0.05$). The number of cases with NSE and CEA higher than the critical value in the malignant SPN group was significantly higher than that in the benign SPN group ($P<0.05$). The further analysis by ROC curve determined that the best threshold value of PET/CT for identifying benign and malignant SPN was 2.6. The areas under the ROC curve (AUC) of PET/CT, TM and PET/CT combined TM for identifying SPN were 0.801, 0.752, and 0.892, respectively. The AUC of combined diagnosis was larger than that of PET/CT, TM single diagnosis ($P<0.05$), while the difference between PET/CT and TM was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** PET/CT combined with TM detection can improve diagnostic efficiency for SPN.

Keywords: Solitary Pulmonary Nodule; Diagnosis; Positron Emission Tomography; Computed Tomography; Tumor Marker

孤立性肺结节(solitary pulmonary nodule, SPN)在临幊上特指单个、直径不大于3cm、边界清晰且周围完全为含气肺组织包绕，同时不伴肺不张、肺门大或胸腔积液的肺部结节病变^[1]。PET/CT显像技术在肺部结节的良恶性鉴别中发挥重要作用，但在临幊实践中基于炎症等因素往往存在假阳性或假阴性诊断的情形^[2]。血清肿瘤标志物在多种肿瘤的诊断及监测中具有重要意义，临幊上也用于辅助肺部结节良恶性的鉴别。研究^[3-4]认为联合PET/CT显像和肿瘤标志物检测鉴别肺癌可以进一步提高诊断灵敏性和准确性。然而，关于联合使用PET/CT显像和肿瘤标志物检测鉴别诊断SPN良恶性的研究较少，本研究通过回顾性分析我院80例SPN病例资料，评价PET/CT显像联合血清肿瘤标志物(NSE、CEA、CA125)检测在SPN鉴别诊断中的价值，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2018年1月至2019年12月在我院诊断为SPN的80例病例作为研究对象。所有入选病例中，男44例，女36例，年龄42~70岁，平均年龄(56.27±9.83)岁。

纳入标准：入院经CT诊断证实存在孤立性肺结节；均为单发性病灶，圆形结节直径1cm~2cm，或者类圆形结节[(长径+短径)/2]在1cm~2cm间；¹⁸F-FDG PET/CT和肿瘤标志物(NSE、CEA、CA125)检查结果及临床资料完整；所有病例均有明确的病理学检查结果。**排除标准：**PET/CT、肿瘤标志物结果资料不完整；具有两个或以上肺部原发病灶。

【第一作者】 喻晖，女，主治医生，主要研究方向：PET-CT，ECT影像诊断，核素治疗。E-mail: 1450444877@qq.com

【通讯作者】 齐佳，女，初级医师，主要研究方向：PET-CT，ECT影像诊断，核素治疗。E-mail: vl5ioy8@163.com

1.2 方法

1.2.1 ^{18}F -FDG PET/CT显像 所有患者均采用联影公司uMI510型PET/CT一体机进行PET/CT检查，配置16排螺旋CT，显像剂为 $2\text{-}^{18}\text{F}$ -2-脱氧-D-葡萄糖(^{18}F -FDG)。检查前保持空腹4~6h，控制血糖在11.0mmol/L以下。静脉注射 ^{18}F -FDG，剂量3.70~5.55MBq/kg，注射后静卧60min，排尿后行常规PET/CT检查，扫描范围自颅顶至股骨上端。CT扫描参数：120kV，管电流160~220mA。PET扫描采用3D采集，采集条件为3min/床位，5~6个床位，通过麦迪克斯工作站完成PET/CT三维图像重建。以最大标准摄取值(standard uptake value in maximum, SUV_{max})大于等于临界值诊断为阳性。

1.2.2 血清肿瘤标志物(NSE、CEA、CA125)检测 所有入选患者均于行PET/CT扫描检查前10d内，采取清晨空腹外周静脉血3mL于EDTA抗凝管中，离心分离血清于-20°C冰箱保存。采用全自动电化学发光分析仪(罗氏cobas e 411)测定血清肿瘤标志物NSE、CEA、CA125，检验试剂盒均为罗氏商用配套试剂盒，试剂盒说明中NSE、CEA、及CA125临界值分别为16.2ng/mL、5.0ng/mL、35.0U/mL，大于等于临床值判断为阳性。

1.2.3 PET/CT扫描联合肿瘤标志物组合诊断的判定标准 PET/CT联合肿瘤标志物检测时，PET/CT检查结果阳性或肿瘤标志物3项中任一项为阳性者即判定为阳性。

1.2.4 病理诊断方法 通过手术、经皮肺穿刺或纤维支气管镜等方法取得病理组织，先后以10%福尔马林固定、乙醇脱水、二甲苯透明处理、石蜡包埋，组织切片后进行HE染色。所有病理结果由两位病理科医师独立判定。以病理诊断结果为最终诊断标准。

1.3 统计学方法 使用SPSS 20.0统计软件，以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料，使用t检验比较；计数资料采用率表示， χ^2 检验。应用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)确定评价各诊断方法的诊断效能，ROC曲线下面积比较使用Z检验。检验水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 病理学结果 所有80例SPN患者中，57例病变确诊为肺癌，23例为良性病变。所有病例平均结节大小(18.24 ± 6.17)mm。具体结果见表1。

表1 病理学结果(例)

病理类型		
恶性结节	腺癌	53
	鳞癌	2
	大细胞神经内分泌瘤	1
	小细胞肺癌	1
良性结节	结核瘤	8
	炎性肉芽肿	5
	炎性假瘤	10

2.2 良性与恶性肺结节SUV_{max}值比较 所有80例患者SUV_{max}值平均(4.98 ± 2.86)，以病理检查结果为“金标准”对患者进行分组，恶性SPN的SUV_{max}值(平均 6.15 ± 3.30)明显高于良性SPN(平均 2.09 ± 1.13)，差异有显著性($t=5.747$, $P<0.01$)。

2.3 良性与恶性肺结节肿瘤标志物检测结果比较 以病理结果为“金标准”进行分组，结果显示恶性SPN患者血清NSE、CEA水平明显高于良性SPN组($P<0.05$)，CA125水平两组无明显差异($P>0.05$)。所有80例患者中共有34例患者NSE水平高于临界值，其中恶性SPN组29例，良性SPN组5例，二者有显著差异($P<0.05$)；37例患者CEA水平高于临界值，其中恶性SPN组31例，良性SPN组6例，二者有显著差异($P<0.05$)；29例患者CA125水平高于临界值，其中恶性SPN组21例，良性SPN组8例，二者差异无统计学意义($P>0.05$)。因此选取NSE、CEA进一步分析，见表2。

表2 良恶性SPN患者NSE、CEA、CA125水平及阳性率比较

组别	NSE		CEA		CA125	
	水平(ng/mL)	阳性率(%)	水平(ng/mL)	阳性率(%)	水平(U/mL)	阳性率(%)
恶性SPN组(n=57)	18.74±2.67	50.88	6.57±1.14	54.39	16.31±2.80	36.84
良性SPN组(n=23)	11.42±1.88	21.74	2.78±0.49	26.09	15.96±2.65	34.78
t/ χ^2	11.983	5.694	15.337	5.279	0.514	0.030
P	0.000	0.017	0.000	0.022	0.609	0.862

2.4 三种诊断方式诊断效能分析 绘制三种诊断方式的ROC曲线，通过ROC曲线分析，以尤登指数最大点作为最佳诊断截点，取SUV_{max}为2.60时，PET/CT诊断灵敏度和特异度达到最佳。PET/CT，肿瘤标志物组合(TM)以及PET/CT联合TM三种诊断方式鉴别SPN良恶性的AUC分别为0.801(95% CI: 0.696~0.882)、0.752(95% CI: 0.643~0.842)、0.892(95% CI: 0.803~0.951)，联合诊断方式的ROC曲线下面积大于PET/CT，TM单项($P<0.05$)，PET/CT与TM比较差异无统计学意义($P>0.05$)，见表3，图1。

表3三种诊断方式鉴别SPN良恶性的诊断效能

方法	预测界值	AUC	95%CI
PET/CT	2.60	0.801	0.696~0.882
肿瘤标志物组合(TM)	-	0.752	0.643~0.842
PET/CT+TM	-	0.892	0.803~0.951

3 讨 论

SPN的鉴别诊断一直是临床医生面临的一项极有挑战性的工作。据统计，有30%~50%SPN最后被证实为恶性肿瘤，相当一部分患者由于诊断延误错失治疗机会^[5]。因此对于肺部孤立性结节患者而言，快速、准确鉴别病灶良恶性并制定相应

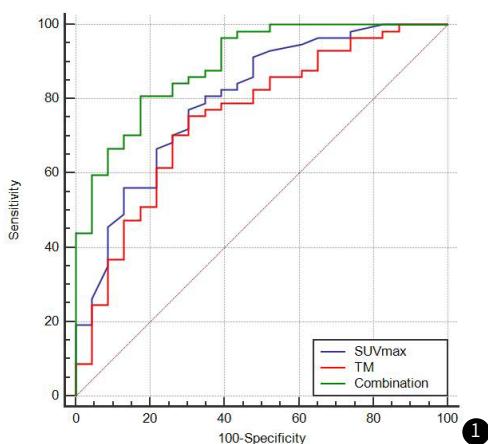


图1 PET/CT、肿瘤标志物组合(TM)和PET/CT联合肿瘤标志物组合诊断SPN良恶性的ROC曲线

治疗方案是关键所在。PET/CT作为一种无创性检测方式，实现PET和CT检测图像的同机融合，可同时显示SPN的代谢状况和解剖定位，对于单独CT难以鉴别的缺乏典型良恶性CT征象或PET难以判断的近膈面小结节，可以很好地帮助做出定性判断^[6]。Jeong等^[7]对100例孤立肺结节患者研究显示，PET/CT在SPN诊断中的准确性明显优于单独CT或PET。本研究结果显示，以SUV_{max}≥2.6作为SPN良恶性的诊断标准，¹⁸F-FDG PET/CT对SPN的诊断灵敏度、特异度分别为77.2%、69.6%。

尽管PET/CT很好地提高了对SPN的鉴别诊断能力，但由于FDG并非特异性显像剂，临床实践中PET/CT诊断SPN仍存在一定误诊、漏诊的情形。在结核、曲霉菌等病灶内同样会出现糖代谢活跃，引起SUV_{max}升高的情形，PET/CT对于炎性假瘤和结核瘤亦不能准确识别，从而造成假阳性诊断，对于部分高分化、代谢低的恶性肿瘤如腺癌，PET/CT容易出现假阴性诊断^[8]。本研究中，良性SPN共23例，其中肺结核瘤8例，有2例经PET/CT误诊为肺癌，误诊率为25%。

众多研究^[8-9]显示血清肿瘤标志物在SPN的早期辅助鉴别诊断中具有较高的预测效果，其诊断价值不容小视。肿瘤标志物是肿瘤组织或细胞产生的一类生物活性物质，通常在正常组织中低表达，而在肿瘤患者则显著升高。NSE是一种烯醇化酶，在肺小细胞癌的诊断、病情监测以及预测复发中具有重要作用。CEA主要对腺癌敏感，既往研究显示CEA水平在SPN肺癌患者中明显高于良性者。CA125是一种非特异性的肿瘤标志物，多用于卵巢癌患者预后监测，有研究^[10-11]显示血清CA125水平在良恶性SPN患者无明显差异。本研究中亦发现CA125水平在良性和恶性SPN患者水平无显著差异($P>0.05$)。

刘晓飞等^[12]对95例SPN患者研究发现，PET/CT在SPN的鉴别诊断中是一种灵敏可靠的方法，同时联合肿瘤标志物分析能有效提升诊断的精确度。杨彦辉等^[4]回顾性分析了228例肺占位性病变患者病例资料，指出PET/CT联合血清肿瘤标志物检测有助于提高肺癌的诊断效能，且SUV_{max}与病灶大小呈正相关。本研究结果显示，PET/CT联合血清肿瘤标志物组合检测的ROC曲线下面积大于PET/CT、肿瘤标志物组合单项诊断，在SPN的鉴别诊断中具有更高的检测效能，这与既往研究

结果一致。目前研究多以SUV_{max}≥2.5作为诊断肺癌的标准，有研究者认为这一标准提高灵敏度同时牺牲了特异性，然而关于SUV_{max}最佳临界值目前依然没有定论^[13]。有研究^[14]指出SUV_{max}在0~2.5、2.6~4.0以及大于4.1时，诊断肺癌的准确率分别为24%、80%和96%。也有研究者认为SUV_{max}受多种因素影响，因此其最佳截断值是否有助于提高肺癌诊断效能仍值得探讨。

综上所述，本研究对80例孤立性肺结节病例进行回顾性分析，结果显示PET/CT联合血清肿瘤标志物检测有助于提高对SPN的诊断效能，在肺癌的早期诊断中有一定意义，为无法直接获取病理检查结果的患者提供了一种相对较为准确、无创的诊断方式。

参考文献

- [1] Soubani A O. The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule [J]. Postgrad Med J, 2008, 84 (995): 459-466.
- [2] 刘文涓, 王全师, 吴湖炳, 等. 以¹⁸F-FDG PET/CT和临床信息为基础的孤立性肺结节诊断模型[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36 (3): 211-215.
- [3] 高世乐, 董六一, 王崇, 等. 全身PET/CT 断层显像联合肿瘤标志物检测在肺癌诊断及鉴别诊断中的临床意义 [J]. 安徽医药, 2015, 19 (4): 702-705.
- [4] 杨彦辉, 邓波, 王如文, 等. 应用ROC曲线评价PET/CT联合肿瘤标志物对肺癌的诊断效能 [J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22 (2): 110-115.
- [5] 李金龙. 恶性孤立性肺结节诊断与治疗 [J]. 临床与病理杂志, 2017, 37 (6): 1276-1281.
- [6] 郑昊. 不同影像检查技术对孤立性肺结节的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2016, 45 (5): 183-186.
- [7] Jeong S Y, Lee K S, Shin K M, 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.
- [8] 刘晓飞, 张婷, 周晓红, 等. 孤立性肺结节¹⁸F-FDG PET/CT影像学特点及临床分析 [J]. 科学技术与工程, 2017, 17 (26): 201-205.
- [9] 李笑莹, 刘芳, 车海杰, 等. 肿瘤标志物预测孤立性肺结节恶性概率模型的建立与初步评价 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2017, 55 (4): 60-64.
- [10] 岐小祥, 吕必宏, 叶婷, 等. NSE、Cyfra21-1、CEA及CA125在孤立性肺结节诊断中的价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19 (21): 41-43.
- [11] 王琳, 吴传勇, 娄加陶. 肿瘤标记物检测在肺部孤立性结节鉴别诊断中的价值 [J]. 现代免疫学, 2016, 36 (5): 405-409.
- [12] 刘晓飞, 李鹏程, 何宝明, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT显像联合血清肿瘤标志物组合在孤立性肺结节诊断中的价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25 (8): 1230-1234.
- [13] 关建中, 刘翠玉, 谢立旗, 等. PET/CT鉴别诊断孤立性肺结节的优势与限度 [J]. 放射学实践, 2012, 27 (10): 1082-1085.
- [14] Bryant A S, Cerfolio R J. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules [J]. Ann Thorac Surg, 2006, 82 (3): 1016-1020.

(收稿日期: 2020-01-25)