

✧腹部影像学

Dual-phase ^{18}F -FDG PET/CT in diagnosis of different types of extrahepatic cholangiocarcinomas

XIAN Weijun, FENG Yanlin*, YANG Ming, WANG Ying, LU Shengnan

(Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of dual-phase ^{18}F -FDG PET/CT in diagnosis of different types of extrahepatic cholangiocarcinomas (EHCC). **Methods** Data of 71 patients with suspected EHCC who underwent preoperative dual-phase ^{18}F -FDG PET/CT scanning were retrospectively analyzed. According to ^{18}F -FDG PET/CT imaging and pathological results, the patients were divided into mass-forming EHCC group ($n=20$), non-mass-forming EHCC group ($n=34$) and benign diseases group ($n=17$). The diagnostic efficiency of dual-phase ^{18}F -FDG PET/CT was calculated. The maximal standardized uptake value ($\text{SUV}_{\max}$), tumor $\text{SUV}_{\max}$ /liver SUV_{mean} ratio (T/L) and retention index (RI) of dual-phase ^{18}F -FDG PET/CT were compared in those with positive findings among 3 groups. ROC curves were used, and the AUC were compared. **Results** The diagnostic sensitivity of early and delayed ^{18}F -FDG PET/CT for non-mass-forming EHCC was 70.59% (24/34) and 73.53% (25/34), respectively. In all patients with positive findings, $\text{SUV}_{\max}$ and T/L of mass-forming EHCC were higher than those of benign diseases (all $P<0.05$). There was significant difference of retention index of SUV (RI_{SUV} , $Z=-2.638$, $P=0.007$) but not of $\text{SUV}_{\max}$ nor T/L between non-mass-forming EHCC group and benign diseases group (all $P>0.05$). The best cut-off of RI_{SUV} was 6.0%. The diagnostic sensitivity and accuracy of dual-phase ^{18}F -FDG PET/CT for non-mass-forming EHCC can be improved with the combination of early phase $\text{SUV}_{\max}>3.1$ and $\text{RI}_{\text{SUV}}>6.0\%$. **Conclusion** Dual-phase ^{18}F -FDG PET/CT might be helpful to improving diagnostic accuracy of non-mass-forming EHCC.

[Keywords] bile duct neoplasms; positron-emission tomography; tomography, X-ray computed; fluorodeoxyglucose F 18
DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.06.017

双时相 ^{18}F -FDG PET/CT 显像诊断 不同类型肝外胆管癌

冼伟均, 冯彦林*, 杨 明, 王 颖, 鲁胜男

(佛山市第一人民医院核医学科, 广东 佛山 528000)

[摘要] **目的** 探讨双时相 ^{18}F -FDG PET/CT 显像诊断不同类型肝外胆管癌(EHCC)的价值。**方法** 回顾性分析 71 例疑似 EHCC 并接受双时相 ^{18}F -FDG PET/CT 显像患者, 根据 PET/CT 显像及病理结果将其分为结节型 EHCC 组($n=20$)、非结节型 EHCC 组($n=34$)及良性病变组($n=17$), 计算双时相 PET/CT 显像的诊断效能; 比较双时相 PET/CT 显像中 3 组阳性显像病灶最大标准摄取值($\text{SUV}_{\max}$)、肿瘤 $\text{SUV}_{\max}$ /肝脏 $\text{SUV}_{\max}$ (T/L) 及滞留指数(RI)的差异, 以 ROC 曲线比较各参数 AUC, 并分析其临界值。**结果** 早期 ^{18}F -FDG PET/CT 显像及延迟显像对非结节型 EHCC 的诊断灵敏度分别为 70.59% (24/34) 和 73.53% (25/34)。显像阳性患者中, 结节型 EHCC 组 $\text{SUV}_{\max}$ 、T/L 均明显高于良性病变组 (P 均 <0.05)。非结节型 EHCC 组 $\text{SUV}_{\max}$ 、T/L 与良性病变组差异均无统计学意义 (P 均 >0.05), 但 SUV 滞留指数

[第一作者] 冼伟均(1982—), 男, 广东佛山人, 硕士, 主治医师。研究方向: 分子影像与核医学。E-mail: xwjun@fsyyy.com

[通信作者] 冯彦林, 佛山市第一人民医院核医学科, 528000。E-mail: fylin@fsyyy.com

[收稿日期] 2019-05-11 **[修回日期]** 2020-01-15

(RI_{SUV}) 差异存在统计学意义 ($Z = -2.638, P = 0.007$), RI_{SUV} 最佳诊断临界值为 6.0%。联合应用早期 $SUV_{max} > 3.1$ 和 $RI_{SUV} > 6.0\%$ 可明显提高对非结节型 EHCC 的诊断灵敏度和准确率。结论 双时相 ^{18}F -FDG PET/CT 显像有助于提高对非结节型 EHCC 的诊断效能。

[关键词] 胆管肿瘤; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18

[中图分类号] R735.8; R817.4 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2020)06-0878-05

肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, EHCC) 是起源于肝外胆管上皮的恶性肿瘤, 根据大体形态特点分为结节型、管壁浸润型和腔内息肉型^[1]。部分研究^[2-3] 认为 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断术前原发 EHCC 病灶的价值有限; 但 CHOI 等^[4] 认为 ^{18}F -FDG PET/CT 可有效鉴别肝外胆管良恶性病变。研究^[5-6] 显示双时相显像有助于提高 ^{18}F -FDG PET/CT 对于肝癌、肺癌等的诊断准确率。本研究探讨双时相 ^{18}F -FDG PET/CT 显像对结节型与非结节型 EHCC 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2016 年 1 月—2018 年 6 月佛山市第一人民医院 71 例疑诊 EHCC 并接受 ^{18}F -FDG PET/CT 双时相检查患者, 男 39 例, 女 32 例, 年龄 28~85 岁, 中位年龄 64 岁。71 例中, 恶性病变 54 例, 包括 20 例结节型 EHCC、34 例非结节型 EHCC, 病理类型为腺癌 52 例、腺鳞癌及恶性神经内分泌肿瘤各 1 例; 良性病变 17 例, 其中 11 例胆管炎、6 例胆管结石。纳入标准: ① PET/CT 检查前未经肝外胆管有创性检查或治疗; ② EHCC 患者在 PET/CT 检查后 1 个月内接受手术并有明确病理结果; ③ 良性病变患者经活检或手术病理确诊, 并经半年以上临床随访证实。排除标准: 病理大体分型与 CT 形态不符。结节型 EHCC 组: CT 示直径 ≥ 1 cm 结节样病灶, 且术后病理大体分型为结节型; 非结节型 EHCC 组: 病理大体分型非属结节型的其他类型胆管癌, CT 未见结节样病灶 (直径 ≥ 1 cm)。将良性病变患者归入良性病变组。

1.2 方法

1.2.1 PET/CT 检查 采用 Siemens Biograph mCT Flow PET/CT 扫描仪, ^{18}F -FDG 放射化学纯度 $> 95\%$ 。检查前患者禁食 6 h 以上, 使其空腹血糖 ≤ 150 mg/dl。经静脉注射 ^{18}F -FDG 3.70~5.18 MBq/kg 体质量 (0.10~0.14 mCi/kg 体质量) 后, 嘱患者静卧休息 60 min, 之后进行早期扫描, 扫描范围自颅顶至股骨中段; 于注射显像剂 180 min 后行延迟显像, 扫描范围包括肝脏及胆道全程。

1.2.2 图像分析 由 2 名工作 8 年以上的核医学主

治医师共同阅片。视觉分析: 将病变部位放射性高于周围组织判定为阳性, 无放射性增高则定义为阴性。半定量分析: 根据视觉分析阳性病变的形态在图像中勾画 ROI, 进行半定量分析, 获取早期显像最大标准摄取值 (maximal standardized uptake value, SUV_{max}) 和延迟显像 SUV_{max} ; 于肝右叶避开病灶及边缘部位勾画 1 cm^2 的 ROI, 获取早期及延迟肝脏平均标准摄取值 (mean standardized uptake value, SUV_{mean}), 计算 T/L (病灶 SUV_{max} /肝脏 SUV_{mean}); 计算滞留指数 (retention index, RI) 值, $RI_{SUV} = (\text{延迟 } SUV_{max} - \text{早期 } SUV_{max}) \times 100\% / \text{早期 } SUV_{max}$, $RI_{T/L} = (\text{延迟 T/L} - \text{早期 T/L}) \times 100\% / \text{早期 T/L}$ 。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。病灶 SUV_{max} 、T/L 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 年龄、 RI_{SUV} 、 $RI_{T/L}$ 以中位数 (上下四分位数) 表示; 多组 SUV_{max} 、T/L 数据间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 检验; RI_{SUV} 、 $RI_{T/L}$ 多组间数据比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 两两比较采用 Mann-Whitney U 检验。诊断效能采用 ROC 及 AUC 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ^{18}F -FDG PET/CT 双时相显像结果 早期 ^{18}F -FDG PET/CT 显像发现 52 例阳性, 其中 EHCC 组 44 例, 良性病变组 8 例。早期 ^{18}F -FDG PET/CT 显像诊断 EHCC 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 81.48% (44/54)、52.94% (9/17)、84.62% (44/52)、47.37% (9/19) 及 74.65% (53/71); 其对结节型 EHCC 的诊断灵敏度为 100% (20/20), 非结节型的诊断敏感度为 70.59% (24/34)。

延迟 ^{18}F -FDG PET/CT 显像中, 1 例早期显像阴性非结节型 EHCC 呈阳性, 其对 EHCC 的诊断敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 83.33% (45/54)、52.94% (9/17)、84.91% (45/53)、50.00% (9/18) 及 76.06% (54/71), 对结节型及非结节型 EHCC 的诊断灵敏度分别为 100% (20/20) 和 73.53% (25/34)。

2.2 ^{18}F -FDG PET/CT 双时相显像的诊断效能 71

例 ^{18}F -FDG PET/CT 显像肝脏早期 SUV_{mean} 为 3.01 ± 0.44 , 延迟期 SUV_{mean} 为 2.86 ± 0.54 。结节型 EHCC 组、非结节型 EHCC 组(图 1)及良性病变组(图 2)的 SUV_{max} 、T/L 见表 1。结节型 EHCC 组 SUV_{max} 、T/L 均高于非结节型 EHCC 组及良性病变组(P 均 < 0.05), 非结节型 EHCC 组 SUV_{max} 、T/L 与良性病变组差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

结节型 EHCC 组、非结节型 EHCC 组及良性病变组 RI_{SUV} 分别为 15.0% (3.3% , 24.3%)、 9.0% (1.3% , 19.0%) 和 3.5% (-14.7% , 5.8%), 3 组间差异有统计学意义($\chi^2 = 8.940$, $P = 0.011$); 其中结节型 EHCC 组与良性病变组间 RI_{SUV} ($Z = -2.722$, $P = 0.005$)、非结节型 EHCC 组与良性病变组 RI_{SUV} ($Z = -2.638$, $P = 0.007$) 差异均有统计学意义。3 组 $\text{RI}_{\text{T/L}}$ 分别为 17.5% (8.8% , 27.8%)、 12.0% (7.3% , 24.8%) 和 3.0% (-5.5% , 31.0%), 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.795$, $P = 0.247$)。

PET/CT 显像阳性患者中, SUV_{max} 、T/L、 RI_{SUV} 、 $\text{RI}_{\text{T/L}}$ 对于不同类型 EHCC 与良性病变的鉴别诊断效能见表 2。

由 ROC 曲线(图 3)可见, 结节型 EHCC 组早期与延迟 SUV_{max} ($Z = 1.512$, $P = 0.130$)、早期与延迟 T/L ($Z = 0.188$, $P = 0.851$) 差异均无统计学意义。以早期 $\text{SUV}_{\text{max}} > 4.4$ 诊断结节型 EHCC, 其灵敏度、特异度和准确率分别为 80.00% ($16/20$)、 100% ($8/8$) 和 85.71% ($24/28$)。非结节型 EHCC 组延迟 SUV_{max} 与 RI_{SUV} 的 AUC 最大, 其中早期 SUV_{max} 高于延迟 SUV_{max} ($Z = 2.327$, $P = 0.020$), 而早期与延迟 T/L 间差异无统计学意义 ($Z = 0.365$, $P = 0.715$)。以早期 $\text{SUV}_{\text{max}} > 3.1$ 诊断非结节型 EHCC, 其灵敏度、特异度和准确率分别为 66.67% ($16/24$)、 62.50% ($5/8$) 和 65.63% ($21/32$)。联合应用早期 $\text{SUV}_{\text{max}} > 3.1$ 和 $\text{RI}_{\text{SUV}} > 6.0\%$, 诊断灵敏度提高至 87.50% ($21/24$), 准确率提高为 78.13% ($25/32$)。

表 1 3 组 SUV_{max} 、T/L 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	早期 SUV_{max}	早期 T/L	延迟 SUV_{max}	延迟 T/L
结节型 EHCC 组 ($n=20$)	$6.53 \pm 2.21^{* \#}$	$2.14 \pm 0.80^{* \#}$	$7.51 \pm 2.96^{* \#}$	$2.56 \pm 1.02^{* \#}$
非结节型 EHCC 组 ($n=34$)	3.98 ± 1.25	1.40 ± 0.40	4.43 ± 1.62	1.63 ± 0.56
良性病变组 ($n=17$)	3.19 ± 0.80	1.00 ± 0.24	3.05 ± 0.63	1.11 ± 0.37
F 值	17.634	14.556	16.539	13.410
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: *: 与良性病变比较, $P < 0.05$; #: 与非结节型 EHCC 组比较, $P < 0.05$

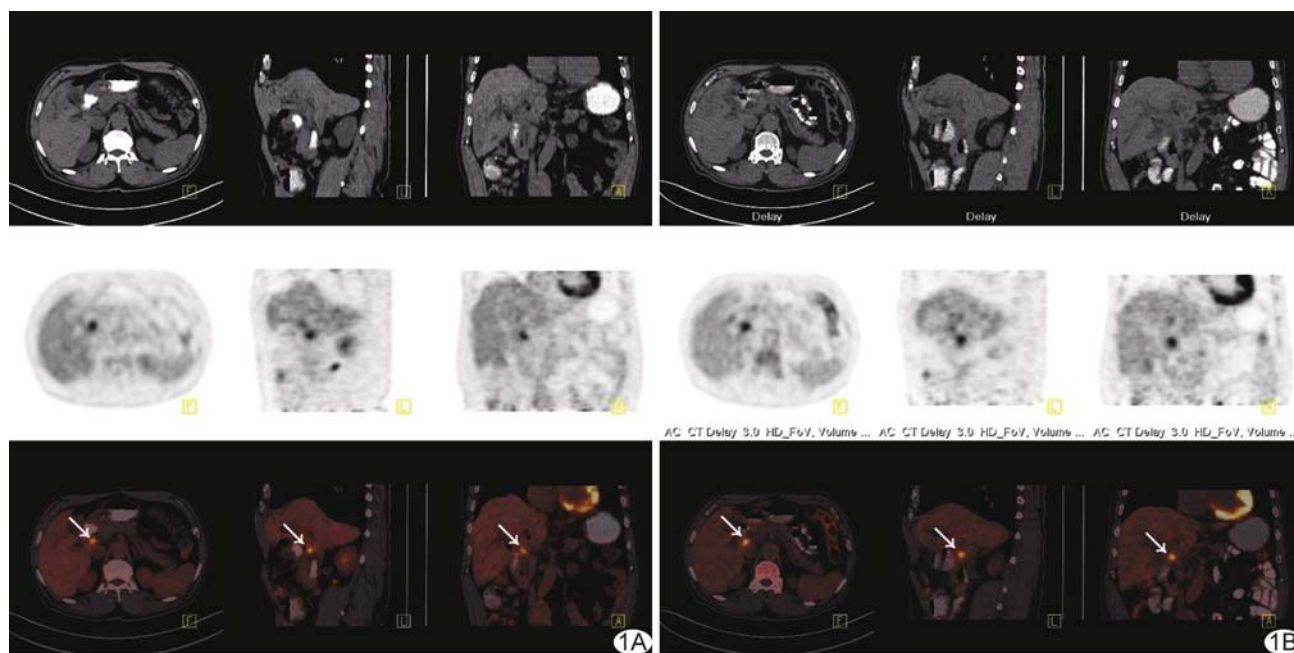


图 1 患者女, 72 岁, 非结节型 EHCC, 双时相 ^{18}F -FDG PET/CT 显像胆总管上段管壁轻度增厚, 放射性摄取增高(箭) A. 早期显像, $\text{SUV}_{\text{max}} = 4.40$, T/L = 1.83; B. 延迟显像, $\text{SUV}_{\text{max}} = 4.71$, T/L = 2.22, $\text{RI}_{\text{SUV}} = 9.6\%$, $\text{RI}_{\text{T/L}} = 21.3\%$

表 2 ^{18}F -FDG PET/CT 双时相显像对不同类型 EHCC 的诊断效能

EHCC 分型	诊断指标	AUC(95%CI)	临界值	约登指数	灵敏度(%,95%CI)	特异度(%,95%CI)
结节型	早期 SUV_{max}	0.919(0.752,0.988)	4.4	0.800	80.0(56.3,94.3)	100(63.1,100)
	延迟 SUV_{max}	0.966(0.819,0.999)	3.7	0.900	90.0(68.3,98.8)	100(63.1,100)
	早期 T/L	0.950(0.795,0.997)	1.27	0.900	90.0(68.3,98.8)	100(63.1,100)
	延迟 T/L	0.944(0.786,0.995)	1.64	0.800	80.0(56.3,94.3)	100(63.1,100)
	RI_{SUV}	0.834(0.646,0.947)	6.0%	0.575	70.0(45.7,88.1)	87.5(47.3,99.7)
	$\text{RI}_{\text{T/L}}$	0.672(0.470,0.836)	6.0%	0.425	80.0(56.3,94.3)	62.5(24.5,91.5)
非结节型	早期 SUV_{max}	0.674(0.487,0.829)	3.1	0.292	66.7(44.7,84.4)	62.5(24.5,91.5)
	延迟 SUV_{max}	0.815(0.639,0.930)*	3.7	0.625	62.5(40.6,81.2)	100(63.1,100)
	早期 T/L	0.763(0.580,0.895)	0.88	0.500	100.0(85.8,100.0)	50.0(15.7,84.3)
	延迟 T/L	0.786(0.606,0.911)	1.05	0.542	91.7(73.0,99.0)	62.5(24.5,91.5)
	RI_{SUV}	0.815(0.639,0.930)	6.0%	0.542	66.7(44.7,84.4)	87.5(47.3,99.7)
	$\text{RI}_{\text{T/L}}$	0.648(0.460,0.808)	0.0%	0.417	91.7(73.0,99.0)	50.0(15.7,84.3)

注：*：与早期 SUV_{max} 比较， $P<0.05$

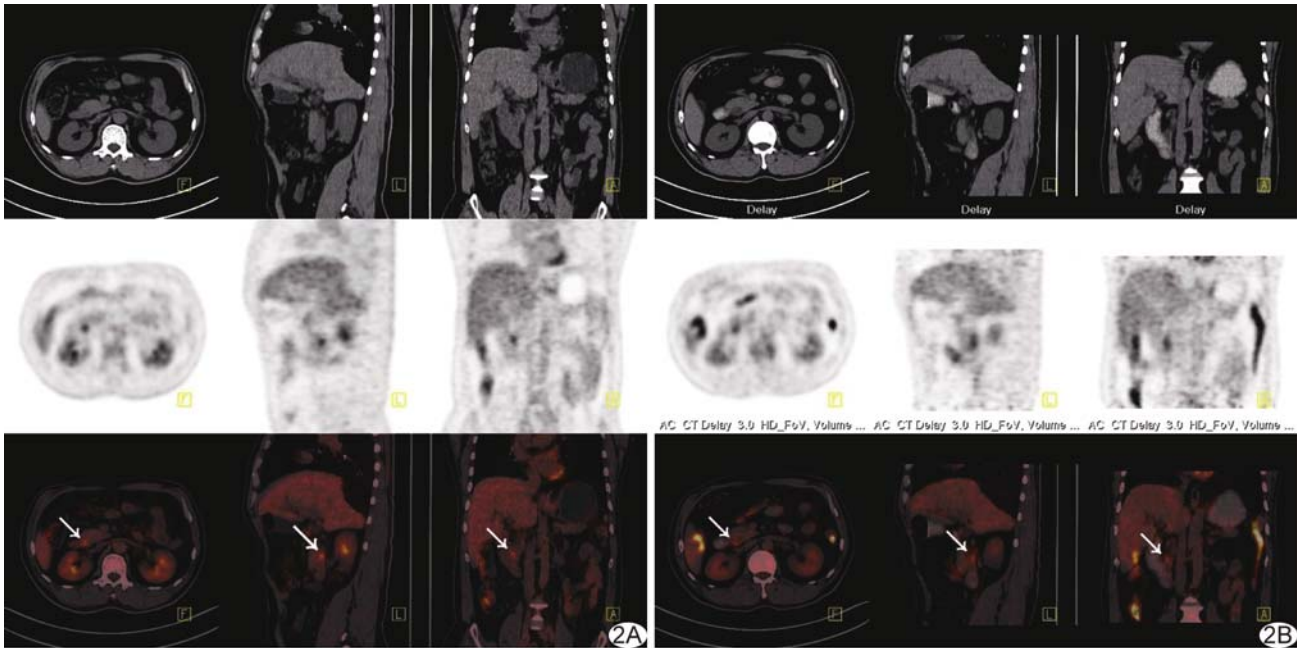


图 2 患者男,52 岁,胆管炎,双时相 ^{18}F -FDG PET/CT 显像示胆总管上段管壁稍增厚,放射性摄取增高(箭) A. 早期显像, $\text{SUV}_{\text{max}}=4.10$, $\text{T/L}=1.27$; B. 延迟显像, $\text{SUV}_{\text{max}}=3.50$, $\text{T/L}=1.35$, $\text{RI}_{\text{SUV}}=-14.6\%$, $\text{RI}_{\text{T/L}}=6.3\%$

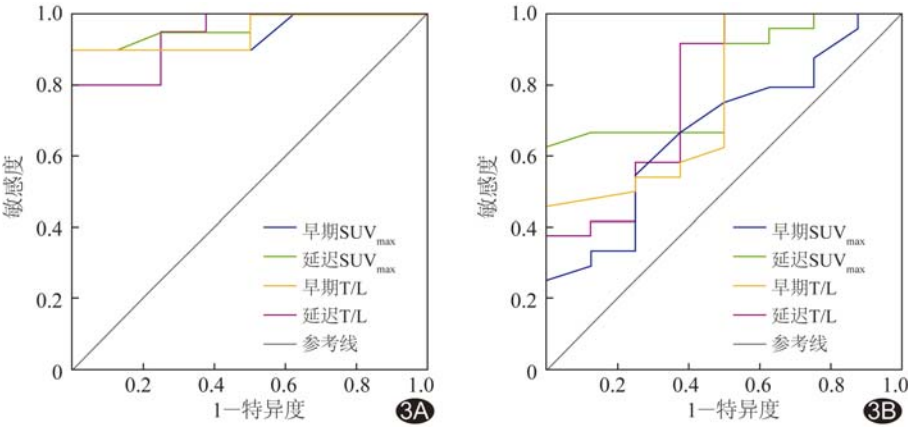


图 3 EHCC SUV_{max} 、 T/L 的 ROC 曲线 A. 结节型 EHCC 组; B. 非结节型 EHCC 组

3 讨论

EHCC 临床症状多不典型^[7],手术是主要治疗手段,早期诊断对治疗与预后具有重要意义。本研究 ^{18}F -FDG PET/CT 视觉分析对 EHCC 的诊断准确率为 74.65%,与 CHOI 等^[4]的结果相似,高于杨晖等^[3]的 64.7%,可能与纳入样本有关。既往研究^[4,8]认为 EHCC 对 ^{18}F -FDG 的摄取与其大体分型相关,即病灶体积较大的结节型 EHCC 更易

呈阳性摄取;本研究结果也显示¹⁸F-FDG PET/CT 双时相显像对于结节型 EHCC 的诊断灵敏度明显高于非结节型 EHCC。分析原因,首先可能是非结节型 EHCC 病灶体积相对较小,当其小于 PET 的分辨率时可能出现假阴性;肝门部非结节型病灶易被肝脏高代谢掩盖而出现假阴性结果。其次,肿瘤糖代谢受其内细胞数量的影响,ALEXEY 等^[9]指出肿瘤细胞数量与 SUV_{max} 呈正相关,这可能与细胞核的多形性、有丝分裂数量、微血管密度等因素相关;非结节型 EHCC 肿瘤细胞数量相对较少,密度较低,使其摄取¹⁸F-FDG 低于结节型。此外,EHCC 的病理类型也会对其¹⁸F-FDG 摄取产生影响,例如黏液癌中的黏液成分短时间内不能摄取葡萄糖^[10],使得黏液癌更易出现假阴性。

炎症细胞和肿瘤细胞在许多代谢通道中存在相似机制^[11],胆管炎症病变也可引起糖代谢增高。CHOI 等^[4]认为 SUV_{max} 可有效区分 EHCC 与胆管良性病变。本研究结节型 EHCC 组 SUV_{max} 、T/L 明显高于良性病变组,使早期显像诊断结节型 EHCC 准确率较高,但早期显像难以鉴别非结节型 EHCC 与良性病变;比较 ROC 曲线发现,对于非结节型 EHCC,延迟 SUV_{max} 的诊断准确率明显高于早期 SUV_{max} ,且其 RI_{SUV} 明显高于良性病变,提示 EHCC 细胞摄取¹⁸F-FDG 的高峰时间明显长于炎性细胞,即双时相显像有助于提高诊断准确性。

$RI_{SUV} > 6.0\%$ 是有效诊断指标。本研究结果显示,对于非结节型 EHCC,联合应用早期 $SUV_{max} > 3.1$ 与 $RI_{SUV} > 6.0\%$ 可明显提高诊断敏感度和准确率。需要注意的是, RI_{SUV} 受病灶内成分构成影响较著,单独以之进行诊断时敏感度偏低。ZHANG 等^[12]发现肿瘤生长及坏死均可伴随炎症细胞出现;病灶内炎症细胞占据优势时,其¹⁸F-FDG 摄取大部分来自炎性细胞,可使 RI_{SUV} 降低而导致假阴性。

本研究的局限性:¹⁸F-FDG PET/CT 判断 EHCC 区域淋巴结转移有较好的特异性和准确性^[3,13],对诊断远处转移及肿瘤分期具有明显优势^[14],但本研究未对此进行观察;本组良性病例偏少,可能造成诊断临界值偏倚;另外,肿瘤 SUV_{max} 与其细胞分化程度呈负相关^[15],但本研究未进行分层分析,有待扩大样本量进一步观察。

[参考文献]

[1] LIM J H. Cholangiocarcinoma: Morphologic classification

according to growth pattern and imaging findings[J]. AJR Am J Roentgenol, 2003, 181(3):819-827.

[2] ZHANG H C, ZHU J, KE F Y, et al. Radiological imaging for assessing the respectability of hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015(1):1-11.

[3] 杨晖,关志伟,富丽萍,等.¹⁸F-FDG PET/CT 在肝外胆管细胞癌术前诊断及分期中的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(2):65-69.

[4] CHOI E K, YOO I R, KIM S H, et al. The clinical value of dual-time point ¹⁸F-FDG PET/CT for differentiating extrahepatic cholangiocarcinoma from benign disease [J]. Clin Nucl Med, 2013, 38(3):106-111.

[5] WU B, ZHAO Y, ZHANG Y, et al. Does dual-time-point ¹⁸F-FDG PET/CT scan add in the diagnosis of hepatocellular carcinoma? [J]. J Nucl Med, 2017, 20(1):79-82.

[6] 石丽红,刘艳,谢新立,等.¹⁸F-FDG PET/CT 双时相显像定性诊断肺占位性病变[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(5):682-686.

[7] PLENTZ R R, MALEK N P. Clinical presentation, risk factors and staging systems of cholangiocarcinoma[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29(2):245-252.

[8] ANDERSON C D, RICE M H, PINSON C W, et al. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma [J]. J Gastrointest Surg, 2004, 8(1):90-97.

[9] ALEXEY S, HANS J M, ANNE K H, et al. Associations between [¹⁸F] FDG-PET and complex histopathological parameters including tumor cell count and expression of Ki67, EGFR, VEGF, HIF-1 α , and p53 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Mol Imaging Biol, 2018, 21(2):368-374.

[10] MOON C M, BANG S, CHUNG J B. The role of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis, staging, and follow-up of cholangiocarcinoma [J]. Surg Oncol, 2011, 20(1):10-17.

[11] WANG Z G, YU M M, HAN Y, et al. Correlation of Glut-1 and Glut-3 expression with F-18 FDG uptake in pulmonary inflammatory lesions[J]. Medicine, 2016, 95(44):54-62.

[12] ZHANG G, LI J, WANG X, et al. The reverse Warburg effect and ¹⁸F-FDG uptake in non-small cell lung cancer A549 in mice: A pilot study[J]. J Nucl Med, 2015, 56(4):607-612.

[13] 张安南,张彦彦,张卫方,等.¹⁸F-FDG PET/CT 在胆道系统恶性肿瘤中的应用[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16(3):154-157.

[14] HU J H, TANG J H, LIN C H, et al. Preoperative staging of cholangiocarcinoma and biliary carcinoma using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: A meta-analysis[J]. J Investig Med, 2018, 66(1):52-61.

[15] CHO K M, OH D Y, KIM T Y, et al. Metabolic characteristics of advanced biliary tract cancer using ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and their clinical implications [J]. Oncologist, 2015, 20(8):926-933.