

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.16.002

¹⁸F-FDG PET/CT 对发热待查患者应用价值的回顾性研究*王 朋¹, 兰晓莉¹, 张永学^{1△}, 齐红艳¹, 崔邦平²

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科/湖北省分子影像重点实验室, 武汉 430022;

2. 三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院/宜昌市核医学分子影像重点实验室, 湖北宜昌 443003)

[摘要] **目的** 评估¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)正电子发射计算机断层显像(PET/CT)对发热待查(FUO)患者的临床应用价值。**方法** 回顾性分析 2009 年 12 月至 2011 年 12 月在武汉协和医院 PET 中心行¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 144 例 FUO 患者的临床资料和影像结果。以手术病理、穿刺细胞学检查或者出院诊断并结合 12 个月以上的随访结果作为最终诊断依据。分析 PET/CT 图像,并从病变检出率、诊断效率、恶性肿瘤临床分期等方面评价 PET/CT 对 FUO 患者的应用价值。**结果** 144 例患者有 130 例最终得到明确诊断,其中恶性肿瘤 41 例,良性病变 89 例,14 例病因未明。PET/CT 为 97.6%(40/41)的恶性肿瘤患者和 88.7%(79/89)的良性病变患者检出了异常病灶,其诊断灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值分别为 97.6%(40/41)、86.5%(77/89)、90.0%(117/130)、76.9%(40/52)、98.7%(77/78)。PET/CT 为 46.3%(19/41)的恶性肿瘤患者首次检出了原发灶,并为 92.7%(38/41)的患者检出了比传统影像学方法更多的病灶。**结论** ¹⁸F-FDG PET/CT 显像对 FUO 患者病变的检出、良恶性病变的定性诊断及恶性肿瘤的临床分期具有重要参考价值。

[关键词] 发热待查;正电子发射计算机断层显像;良恶性病变**[中图分类号]** R445.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)16-2163-04**A retrospective study of the application value of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin***Wang Peng¹, Lan Xiaoli¹, Zhang Yongxue^{1△}, Qi Hongyan¹, Cui Bangping²

(1. Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong

University of Science and Technology/Key Laboratory of Molecular Imaging of Hubei,

Wuhan, Hubei 430022, China; 2. The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges

University/Yichang Central People's Hospital/Key Laboratory of Nuclear Medicine and

Molecular Imaging of Yichang, Yichang, Hubei 443003, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the application value of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin (FUO) to improve the etiological diagnosis accuracy of PET/CT in patients with FUO and provide better service for clinical practice. **Methods** Clinical data and imaging results of 144 cases of FUO patients diagnosed through ¹⁸F-FDG PET/CT examination in Wuhan union hospital from December 2009 to December 2011 were retrospectively analyzed. The final diagnoses were based on surgical pathology, aspiration cytology, or discharge diagnosis combined with more than 12 months of follow-up results. All the PET/CT images were analyzed and the clinical application value of PET/CT in FUO patients were evaluated through the diagnose rate, diagnose efficiency and clinical staging of malignant tumor. **Results** Among the 144 patients, there were 130 cases ultimately had clear diagnosis, which including 41 cases of malignant tumor, 89 cases of benign lesions and 14 cases the cause of unknown. PET/CT detected abnormal lesions for 97.6% (40/41) of patients with malignant lesions and 88.7% (79/89) of patients with benign lesions, and the diagnostic sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value were: 97.6% (40/41), 86.5% (77/89), 90% (117/130), 76.9% (40/52) and 98.7% (77/78). PET/CT detected the primary lesions for the first time in 46.3% (19/41) patients with malignant tumor, and detected more lesions than the traditional imaging methods in 92.7% (38/41) of these patients. **Conclusion** ¹⁸F-FDG PET/CT imaging can provided important reference value for the detection of primary lesions, the qualitative diagnosis of benign and malignant lesions and clinical staging of malignant lesions.

[Key words] fever of unknown; positron emission tomography/computer tomography; benign/malignant tumor

发热待查(fever of unknown origin, FUO)是临床实践中经常遇到的难题之一,其病因寻找是针对性治疗的关键一步^[1-7]。正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computer tomography, PET/CT)是一种集 PET 功能显像与 CT 解剖显像于一体的显像设备,其中 PET 最常用的显像剂是¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-Fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-

FDG)。PET 和 CT 显像各具特点,前者属功能显像,对病变的检出具有很高的灵敏性,但空间分辨率稍显不足,后者属解剖显像,具有较高的密度分辨率和空间定位能力,但灵敏度有一定欠缺,因此 PET/CT 融合显像兼具二者之所长;同时 PET/CT 又是全身检查,在一定程度上弥补了传统影像局部检查的局限。因而,¹⁸F-FDG PET/CT 对 FUO 患者病灶的检出和诊

* 基金项目:国家高新技术研究发展计划(863 计划)项目(2008AA02Z426);湖北省分子影像重点实验室开放基金项目(02.03.2015-150);宜昌市科学研究与开发项目(A13301-12)。作者简介:王朋(1985-),硕士,现在工作于三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院/宜昌市核医学分子影像重点实验室,主要从事肿瘤核医学的临床与科研工作。△ 通讯作者, Tel:13807104287; E-mail:zhyx1229@163.com。

断可能更具优势。本研究通过回顾性分析一组 FUO 病例,旨在评估¹⁸F-FDG PET/CT 对 FUO 患者的临床应用价值,为临床实践提供有益的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 12 月至 2011 年 12 月在武汉协和医院 PET 中心行¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 FUO 患者以中位年龄 48.0 岁为界将患者分为中青年组和中老年组。纳入标准:发热超过 3 周,最高体温达 38.3℃ 以上,住院 1 周以上并且经过较为系统、全面的检查仍然未能明确诊断病因者^[8-10]。在 PET/CT 检查之后的 2~8 周内,所有 PET/CT 诊断的恶性及假阳性患者均有手术病理、穿刺细胞学检查等病理诊断结果,并以此作为最终诊断的金标准;对于未经手术或活检的患者,均以出院临床诊断并辅以 12 个月以上的随访作为最终的诊断标准。所有患者均随访 12 个月以上,平均随访时间为 18.3 个月。符合入选条件的患者共 144 例,其中男 83 例,女 61 例,年龄 13~84 岁,平均年龄 47.3 岁,中位年龄 48.0 岁。在 144 例患者中,经手术、活检或长期随访有 130 例患者最终得到明确诊断,占 90.3%(130/144),其中恶性肿瘤 41 例,占 28.5%(41/144);良性病变 89 例,占 61.8%(89/144);余 14 例病因不明,占 9.7%(14/144)。41 例恶性病变中恶性淋巴瘤 28 例,其他肿瘤 13 例(包括肺癌 3 例,肝癌 2 例,肾癌 2 例,结肠癌 2 例,鼻咽癌 1 例,乳腺癌 1 例,卵巢癌 1 例,前列腺癌 1 例)。良性病变 89 例(包括肺炎、淋巴结炎、结核、细菌感染、病毒感染、尿路感染、败血症、成人 Still 病、风湿病、系统性红斑狼疮、亚甲炎、甲状腺腺瘤、免疫系统疾病、药物热等多种病因)。

1.2 方法

1.2.1 显像方法 ¹⁸F-FDG 由 GE Minitrace 回旋加速器及药物自动合成系统生产,放化纯度大于 98%;显像采用 GE Discovery LS PET/CT。检查前患者禁食至少 6 h 以上,监测空腹血糖水平,于安静状态下静脉注射¹⁸F-FDG。注射剂量为 3.70~5.55 MBq(0.10~0.15 mCi)/kg,一般给予计量为 185~296 MBq(5~8 mCi)/Kg。注射显像剂后患者静卧 40~60 min 后进行显像,扫描前排空膀胱,饮水 300~500 mL 后进行图像采集。首先行 CT 扫描,扫描电压 80 kV、电流 120 mA、层厚 4.2 mm;然后行 PET 全身采集,PET 扫描范围一般 6~7 个床位,每个床位 2~3 min,整个检查一般 15~25 min。对可疑病灶必要时在注射显像剂后 2~3 h 行局部延迟显像。

1.2.2 图像分析 PET/CT 全身显像采用有序子集最大期望值法(OS-EM)进行图像重建,并传至 GE Xeleris 工作站进行图像后处理和分析。体内正常生理性浓聚部位之外的¹⁸F-FDG 高摄取为异常病灶,所有诊断结果均由至少两位有经验的医师共同阅片完成。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计数资料用率表示,两样本率差异采用 χ^2 检验进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PET/CT 检查结果 144 例患者中 119 例 PET/CT 检出至少一处异常病灶,检出率达 82.6%(119/144)。41 例恶性肿瘤患者,PET/CT 正确定性诊断 40 例;良性病变 89 例,PET/CT 正确定性诊断 77 例。1 例非霍金淋巴瘤(NHL)在行 PET/CT 显像时未见异常浓聚灶及明显肿大淋巴结,PET/CT 检查后 2 周患者出现颈部及颌下多发淋巴结肿大,行颈部淋巴结穿刺活检诊断为恶性淋巴瘤。12 例良性病变 PET/CT 误诊为恶性,包括 3 例淋巴结增生、3 例淋巴结结核、3 例为发生在

淋巴结的病毒感染、2 例淋巴结炎、1 例甲状腺良性结节。PET/CT 对良、恶性病变诊断的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值分别为 97.6%(40/41)、86.5%(77/89)、90.0%(117/130)、76.9%(40/52)、98.7%(77/78)。

2.2 PET/CT 对恶性肿瘤的分期结果 28 例恶性淋巴瘤患者中,PET/CT 为其中 12 例患者首次找到原发病灶并且其中 7 例发现淋巴结以外的浸润灶;为 15 例患者进一步证实了传统检查方法(如 B 超或 CT 发现的肿大淋巴结等)发现的可疑病灶,并且 15 例均检出可疑灶以外的浸润灶;1 例 NHL 患者 PET/CT 显像和之前的其他各种影像学方法均未发现异常病灶,呈假阴性而漏诊。13 例其他恶性肿瘤中,PET/CT 为 7 例患者首次找到原发病灶并且其中的 6 例同时发现转移灶;为 6 例患者进一步证实了传统检查方法发现的疑似病灶,且其中 4 例发现可疑病灶以外的转移灶。总的来看,PET/CT 为 46.3%(19/41)的恶性患者首次检出了原发肿瘤病灶;为 92.7%(38/41)的患者检出了比传统影像学方法更多的病灶。

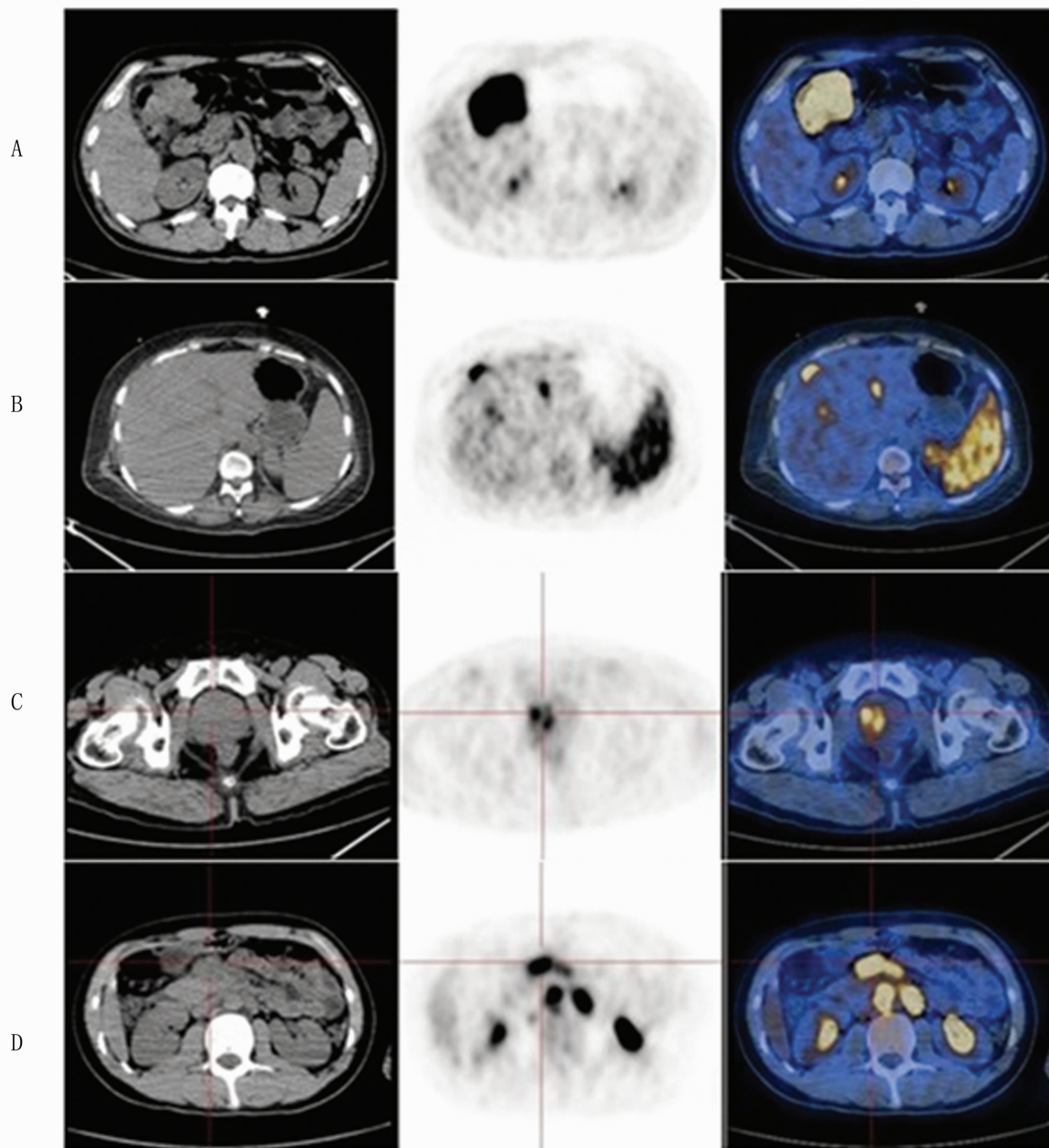
2.3 年龄对 PET/CT 诊断的影响 本研究过程中发现大多数假阳性病例,如结核、淋巴结增生、病毒感染等都容易发生于中青年患者。有 75%(9/12)的假阳性患者出现在中青年组,最终在诊断的准确度和阳性预测值方面,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.4 典型病例 图 1A 显示的是 1 例 55 岁反复发热 1 年余的男性患者,伴畏寒、寒战,可自行退热。血 ENA 全套(阴性);肿瘤标志物 CEA 升高,其余(阴性)。心脏及泌尿系彩超无明显异常,肺部 CT 示少许感染,住在呼吸科,行抗炎等相关治疗发热症状一直未见明显好转。经 PET/CT 检查发现升结肠上段高代谢占位,考虑结肠癌,全身其余部位未见明显转移灶,患者随即进行了手术,病检证实为结肠癌,并且进行了辅助化疗。术后随访 1 年余,患者预后良好。图 1B 显示的是 1 例 54 岁发热 20 余天的女性患者,体温最高 39.8℃,伴咳嗽、盗汗、精神差。肺部 CT 示双肺下叶感染,右肺下叶肺不张。白细胞(WBC)下降,红细胞(RBC)下降,铁蛋白升高, β_2 微球蛋白升高,风湿全套、结核抗体(TBAb)、CEA、CA125、CA153、CA199 均为阴性。有药物过敏史,否认手术史。PET/CT 示脾大,代谢异常增高,SUV_{max} 10.0,肝内 3 处局灶性代谢异常增高,SUV_{max} 14.5,骨骼代谢弥散性增高,考虑为淋巴瘤,随后行骨髓穿刺证实为淋巴瘤,其中肝脏高代谢病灶经 CT 或 B 超并未发现。图 1C 显示了 1 例 80 岁的男性患者,间断发热半年,最高 39.5℃,多午后发热,用药可退。既往有前列腺腺病史,无手术史。入院查抗酸杆菌阴性,TB-Ab 阴性,PSA 升高,CA199、CEA、AFP、SCC 均为阴性;其余各项实验室检查无明显异常。CT 示肺部感染,前列腺增生。PET/CT 示前列腺中央叶及右前叶代谢异常增高,SUV_{max} 9.0,延迟显像 SUV_{max} 21.4。PET/CT 诊断为前列腺癌,患者随后行超声引导下穿刺证实为前列腺癌。图 1D 显示的是 1 例 17 岁的男性患者,发热 20 余天伴咳嗽,入本院呼吸科。CT 示肺未见明显异常,纵隔内淋巴结增多,脾大。MRI 示双侧颈部淋巴结肿大。结核菌素试验(PPD)(阴性),TB-Ab(阴性),结核芯片(阴性),多次血培养(阴性),肥达试验(阴性),大便常规(阴性),CEA 升高,铁蛋白升高,CRP 升高,WBC 下降,余无异常。否认结核、寄生虫病史。PET/CT 示左颈部、纵隔、右膈肌脚内侧、腹膜后及肠系膜多发肿大淋巴结,代谢异常增高,SUV_{max} 18.6,考虑淋巴瘤可能,建议行左锁骨上高代谢淋巴结活检,活检结果为淋巴结结核。

表 1 年龄对 PET/CT 良恶性病变诊断的影响 [% (n/n)]

组别	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
中青年组(≤48 岁)	94.4(17/18)	80.6(38/47)	84.6(55/65)	65.4(17/26)	97.4(38/39)
中老年组(>48 岁)	100.0(23/23)	92.9(39/42)	95.4(62/65)*	88.5(23/26)*	100.0(39/39)

* : P < 0.05, 与中青年组比较。



A:结肠癌;B:淋巴瘤;C:前列腺癌;D:结核(假阳性患者)。

图 1 4 例典型 FUO 患者 PET/CT 显像

3 讨 论

目前,已知可引起 FUO 的疾病有 200 多种^[11-13],因此临床上很多以发热为主要特征的疾病由于长期难以确诊,可以产生 FUO 这样一种诊断^[14]。FUO 的病因大致上可以概括为四大类:恶性肿瘤、感染性疾病、结缔组织疾病和其他疾病,另有少部分患者经过积极的检查仍然病因不明^[2-3,10,15]。文献报道 PET/CT 对 FUO 患者病灶的检出率在 77%~84% 不等,高于传统的影像学检查手段^[6,16-17]。本组病例的病因分布和 PET/CT 的诊断价值与上述文献报道基本一致,说明 PET/CT 在此类患者中具有较高的应用价值。

在发热病因诊断方面,¹⁸F-FDG PET/CT 显像的优势主要有以下几点^[18]:(1)观察范围大,一次检查可完成全身成像,容易发现隐匿性病灶,包括临床不曾怀疑的部位,如本研究显示图 1A。(2)在疾病发生形态结构改变之前常可表现为¹⁸F-FDG 异常浓聚,敏感性较高^[6,10],如本研究显示图 1B。本组病例中有 19 例恶性肿瘤,传统影像学检查未能发现恶性病灶,PET/CT 首次检出了原发病灶。(3)能够为形态学检查不能定性的病灶提供有力证据。一些传统影像学检查可能检出了病灶,但是难以确定性质,通过 PET/CT 检查可能对部分病灶性质加以明确(图 1C)。(4)为临床穿刺活检部位的选择提供重

要的指导,选择高代谢部位进行穿刺活检有利于提高活检的准确性^[19-21],如本研究显示图 1D。

PET/CT 显像对假阳性病变能够提供重要的定位信息。FUO 患者中有部分发生在淋巴结的良性病变表现为异常高代谢,且病变分布广泛,与恶性肿瘤表现相似,诊断较为困难。通常包括淋巴结结核,病毒性淋巴结炎,淋巴结增生、结节病、系统性红斑狼疮等。本组病例共有 12 例假阳性病变,其中 11 例为淋巴结的高代谢病变,占 91.7%(11/12),另 1 例为甲状腺的良性结节。对于上述假阳性病变,PET/CT 检查更有意义的作用是了解了全身病变的分布情况,为临床指出了高代谢特征性病灶的部位,为穿刺活检指明了方向,有助于病变的确诊。另外,本组 12 例假阳性中的 9 例均发生在中青年组。以上事实说明 FUO 患者在诊断时需要适当考虑年龄因素,在中青年患者可疑恶性病变时,诊断应当更加的慎重。

本研究也显示,¹⁸F-FDG PET/CT 显像对恶性肿瘤的临床分期有重要价值。这首先得益于 PET/CT 是一种全身检查,对原发病灶及远处转移灶检出率较高;其次,它是功能显像与解剖显像的融合,灵敏度也得到了提高。比如淋巴瘤患者,经常存在脾脏、肝脏、骨髓、扁桃体等组织器官的浸润,而在形态上通常没有明显改变,传统影像学检查难以发现,但行 PET/CT 检查很容易发现高代谢病灶。

本研究尚有不足,由于 FUO 患者病因众多,每一种病因的病例数量较少,PET/CT 对不同病因之间的显像差异及诊断价值无法做统计学分析,以恶性肿瘤为例,本研究中除淋巴瘤较多,其他肿瘤数目均较少,因此还需要进一步大样本的随访观察。其次,本组病例发现年龄对 PET/CT 诊断有一定影响,但还需要更多的研究进一步证实。另外,FUO 患者病因的最终确定不可能有统一的金标准,有时还可能被一些因素误导^[4,10],PET/CT 诊断的恶性患者最后通常可以获得病理学证据,但多数良性患者最终的病因只能通过临床随访获得,以临床诊断作为依据,而这有可能并非真正的病因。因此计算出来的灵敏度和特异度不是绝对可靠的^[10],但这又是不可避免的。

尽管尚有不足,但¹⁸F-FDG PET/CT 显像在其他检查方法未能明确诊断 FUO 病因时,仍可为原发病变的检出、良恶性病变的定性诊断及恶性病变的临床分期提供重要参考价值。

参考文献

- Becerra NE, Garcia VA, Soriano CA, et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of ¹⁸F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2012,31(4):178-186.
- Qiu L, Chen YE. The role of ¹⁸F-FDG PET or PET/CT in the detection of fever of unknown origin[J]. *Eur J Radiol*, 2012,81(11):3524-3529.
- Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004 [J]. *Nucl Med Commun*, 2006,27(3):205-211.
- Bleeker-Rovers CP, De Kleijn E, Corstens FM, et al. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004,31(1):29-37.
- Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on[J]. *J Intern Med*, 2003,253(3):263-275.
- Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, et al. Fever of unknown origin: the role of ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2008,49(12):1980-1985.
- Tolia J, Smith LG. Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2007,21(4):917-936, viii.
- Dienye PO, Gbeneol PK. Fever of unknown origin in an infant with an unexpected blood film report: a case report [J]. *Rural Remote Health*, 2010,10(1):1242.
- Cunha BA, Petelin AP, Turi GK, et al. Fever of unknown origin (FUO) attributable to indolent lymphoproliferative disorder due to a plasmacytoma expressing immunoglobulin A[J]. *Heart Lung*, 2012,41(4):404-406.
- Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin[J]. *J Nucl Med*, 2007,48(1):35-45.
- Jasper N, Däbritz J, Frosch M, et al. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in children with fever of unknown origin or unexplained signs of inflammation[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010,37(1):136-145.
- Lam bertucci JR, Avila RE, Vuieta I. Fever of unknown origin in adults[J]. *Rev Soc Brass Med Trop*, 2005,38(6):507-513.
- Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin[J]. *Lancet*, 1997,350(9077):575-580.
- Qiu L, Chen YE. The role of ¹⁸F-FDG PET or PET/CT in the detection of fever of unknown origin[J]. *Eur J Radiol*, 2012,81(11):3524-3529.
- Love C, Tomas MB, Tronco GG, et al. FDG PET of infection and inflammation[J]. *Radiographics*, 2005,25(5):1357-1368.
- Jaruskova M, Belohlavek O. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis of prolonged febrile states[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006,33(8):913-918.
- Ergul N, Cermik TF. FDG-PET or PET/CT in fever of unknown origin: the diagnostic role of underlying primary disease[J]. *Int J Mol Imaging*, 2011(2011):318051.
- Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin[J]. *J Nucl Med*, 2007,48(1):35-45.
- Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, et al. Detection of richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2006,47(8):1267-1273.
- Cronin CG, Swords R, Truong MT, et al. Clinical utility of PET/CT in lymphoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010,194(1):91-103.
- Zhang J, Chen B, Xu X, et al. Clinical features of 66 lymphoma patients presenting with a fever of unknown origin [J]. *Intern Med*, 2012,51(18):2529-2536.