

Clinical application of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin

HOU Xiao-yan, ZHANG Yan-yan*

(Department of Nuclear Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

[Abstract] The etiology of fever of unknown origin (FUO) includes more than 200 kinds of diseases, i. e. infectious diseases, connective tissue diseases and malignant tumors, and the latter are the main causes of FUO. ^{18}F -FDG PET/CT imaging contributes to diagnosis of FUO through combining metabolism of tissue and morphology of organizations. The status of clinical application of ^{18}F -FDG PET/CT in FUO were reviewed in this article.

[Key words] Fever of unknown origin; Fluorodeoxyglucose F18; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

^{18}F -FDG PET/CT 在不明原因发热中的应用

侯小艳, 张燕燕*

(北京大学第三医院核医学科, 北京 100191)

[摘要] 不明原因发热(FUO)的病因达 200 余种,最主要病因有感染性疾病、结缔组织疾病和恶性肿瘤。 ^{18}F -FDG PET/CT 可将组织的代谢功能与形态结构有机结合,对诊断 FUO 有所帮助。本文就 ^{18}F -FDG PET/CT 在 FUO 中的应用进行综述。

[关键词] 发热,不明原因; ^{18}F 氟脱氧葡萄糖; 正电子发射断层显影术; 体层摄影术, X 线计算机

[中图分类号] R445.5; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2014)01-0153-04

不明原因发热(fever of unknown origin, FUO)是临床疑难病症之一,已知病因多达 200 余种,其中感染性疾病、结缔组织疾病和恶性肿瘤为最主要者。 ^{18}F -FDG PET/CT 对肿瘤、感染病灶和非感染炎性病灶具有高度敏感性。本文就 ^{18}F -FDG PET/CT 在 FUO 中的应用进行综述。

1 FUO

FUO 由 Petersdorf 和 Beeson 在 1961 年提出,即反复发热,体温超过 38.3°C ,病程持续 3 周以上,且住院检查 1 周后仍未明确诊断的疾病^[1-2],此定义排除了普通发热和自限性疾病。1991 年, Durack 和 Street

又将 FUO 分为经典型(包括符合 1961 年 FUO 诊断标准的病例)、医源型、免疫缺陷型和 HIV 相关型^[1-4] 4 种。1998 年,全国发热性疾病学术研讨会将 FUO 定义为发热持续 2~3 周以上,体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$,经详细询问病史、体格检查及常规实验室检查不能明确诊断的疾病^[5]。有学者^[5]建议将体温 $> 37.5^{\circ}\text{C}$,发热超过 2 周者亦归入 FUO 的范畴。目前多数学者^[5]倾向于 1961 年提出的 FUO 诊断标准,因其在临床实践中更适用。

发热是多种疾病的共同临床表现,据统计,约有 200 多种疾病可引起 FUO,可概括为感染性疾病、恶性肿瘤、结缔组织疾病及其他疾病 4 大类,另有部分病因不明^[6]。FUO 病因受地理因素和国家发展水平的影响^[1-2]。在我国,感染性疾病是 FUO 的主要病因^[7]。周青等^[8]分析 245 例 FUO 患者的临床资料,其中感染性疾病占 64.49%,其次是结缔组织疾病(13.47%)和恶性肿瘤(8.98%),另有 25 例原因不明

[作者简介] 侯小艳(1987—),女,山东滕州人,在读硕士。研究方向:影像医学与核医学在肿瘤方面的应用。

E-mail: houxiaoyan2011@sohu.com

[通讯作者] 张燕燕,北京大学第三医院核医学科,100191。

E-mail: nmyy@vip.163.com

[收稿日期] 2013-06-19 **[修回日期]** 2013-08-15

(10.20%)。

FUO 患者常缺乏典型临床表现及实验室检查结果,造成诊断困难。据统计,FUO 患者占住院患者的 1.5%~3.0%,其中约有 12%~35% 死于本病及其继发疾病^[3,9]。早期明确 FUO 的病因至关重要。目前仍有不少 FUO 经一线检查(体格检查、常规实验室检查、X 线、B 超等)及二线检查(SPECT、CT、MRI 等)^[9]仍不能明确病因。¹⁸F-FDG 是一种浓聚于恶性肿瘤、感染病灶和非感染炎症性病灶等葡萄糖代谢旺盛组织的显像剂。作为一种多模态影像学诊断技术,PET/CT 可将组织的代谢功能与形态结构有机结合。¹⁸F-FDG PET/CT 可为诊断 FUO 提供帮助,但价格昂贵,目前只能作为三线检查方法^[9]。

2 传统影像学在 FUO 中的应用

常规影像学检查方法有超声、X 线、CT、MRI 等,为 FUO 的一线或二线检查方法,诊断能力有限^[2]。传统核医学检查方法有镓-67 枸橼酸盐显像、白细胞显像等,灵敏度较高,但不能覆盖 FUO 的主要病因^[7]。镓-67 枸橼酸盐显像诊断急、慢性感染和非感染性疾病的灵敏度较高,但特异度较低^[10]。据报道,镓-67 枸橼酸盐显像对 FUO 有助诊断率仅 29%^[2],且镓-67 的物理半衰期(78 h)较长,具有高能量的 γ 射线,限制了其应用^[10]。白细胞显像诊断急、慢性感染性疾病的灵敏度(60%~85%)及特异度(78%~94%)均较高^[2],但体外标记白细胞存在风险(特别是制备过程中存在血液污染的可能),且标记不稳定,空间分辨率低,检查时间长等均限制了其临床应用^[3,11-12]。

3 ¹⁸F-FDG PET/CT 诊断 FUO 的潜力

动物实验证实,肿瘤局部浓聚¹⁸F-FDG 时,其中 29% 由瘤周巨噬细胞及肉芽组织摄取^[13],这一方面可能导致¹⁸F-FDG PET/CT 诊断肿瘤出现假阳性,另一方面却说明¹⁸F-FDG PET/CT 具有诊断感染性病变的潜能。与传统影像学相比,¹⁸F-FDG PET/CT 不仅能提供病灶的 FDG 代谢信息,还能提供解剖学信息,具有一定优势。首先,¹⁸F-FDG PET/CT 可以覆盖 FUO 的三大主要病因,且检查时间短,能够提供高分辨的断层影像,具有较高的靶与非靶比值,可进行半定量分析^[12];其次,¹⁸F-FDG PET/CT 可在疾病早期尚未发生形态结构改变时进行诊断,一次显像可提供全身的病理信息;再

次,与 CT 和 MRI 相比,¹⁸F-FDG PET/CT 无碘剂或钆相关不良反应,评价活动性炎症时所反映的是细胞代谢的程度,而 CT 和 MRI 仅能通过间接表现(如灌注情况及水肿程度)进行评估^[12]。

4 ¹⁸F-FDG PET/CT 在 FUO 中的应用

4.1 相关研究 过去 10~15 年,PET 及 PET/CT 已用于临床诊断 FUO^[1]。Crouzet 等^[14]的临床研究显示,79 例 FUO 患者中,45 例经¹⁸F-FDG PET/CT 检查明确病因,其中 15 例(24.6%)经其他检查未能明确病因。赵葵等^[15]报道,¹⁸F-FDG PET/CT 诊断 FUO 的灵敏度为 100%,特异度为 83.3%。Becerra Nakayo 等^[9]对 20 例 FUO 患者行¹⁸F-FDG PET/CT 检查,灵敏度和特异度分别为 78.57%、83.33%。国内外学者对¹⁸F-FDG PET/CT 诊断 FUO 能力的评价见表 1。计算¹⁸F-FDG PET/CT 诊断的灵敏度和特异度比较困难,原因如下:①并非所有患者均能获得明确诊断,且诊断 FUO 无明确、统一的金标准^[4];②¹⁸F-FDG PET/CT 阴性常被认为对诊断 FUO 无帮助,即使可能是真阴性^[4,16],导致其诊断能力被低估。另外,患者异质性、PET 和 CT 技术差异、FUO 诊断标准差异、样本量、FUO 不同阶段以及医生临床经验等均可在一定程度上影响¹⁸F-FDG PET/CT 的诊断结果^[4,16-17]。

Bleeker-Rovers 等^[10]和 Balink 等^[16]认为对于红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)正常的发热患者,¹⁸F-FDG PET/CT 对诊断无帮助。Kim 等^[18]认为¹⁸F-FDG PET/CT 阳性和阴性患者的 ESR 和 CRP 无明显差异,但¹⁸F-FDG PET/CT 阳性患者的白细胞计数低于阴性患者。有关 ESR、CRP 及白细胞计数在¹⁸F-FDG PET/CT 诊断 FUO 中的作用有待进一步研究。

表 1 ¹⁸F-FDG PET/CT 诊断 FUO 的效果

第一作者	患者总数(例)	明确诊断(例)	PET/CT 阳性(例)	PET/CT 诊断率(%)
Pedersen TI ^[1]	22	16	10	45.5
Crouzet J ^[14]	79	61	45	57.0
Pelosi E ^[3]	24	17	11	45.8
Kim YJ ^[18]	48	41	25	52.1
Sheng JF ^[17]	48	36	32	66.7
Kei PL ^[11]	12	7	5	41.7
Balink H ^[16]	68	44	38	55.9
赵葵 ^[15]	27	21	21	77.8
傅立平 ^[7]	38	36	32	84.2
张斌青 ^[6]	45	39	33	73.3

4.2 临床应用

4.2.1 感染性疾病 绝大多数 FUO 为感染性疾病。¹⁸F-FDG PET/CT 可发现临床不曾怀疑的感染病灶,并能评价疗效。研究^[12]表明,FDG-PET 诊断慢性骨髓炎具有一定优势,可与软组织炎症相鉴别,也可评估抗生素治疗效果,建议根据 PET 结果制定抗生素停药标准。另外,髋关节置换术后约 10% 患者出现关节疼痛,初次手术后出现假体周围感染的仅占约 1%,其余为假体松动^[12]。单纯 FDG-PET 显像受患者体内金属植入物的影响较小,可鉴别关节置换术后感染与松动。

4.2.2 结缔组织疾病 ¹⁸F-FDG PET/CT 诊断结缔组织疾病具有独特优势。据统计,在老年人中,大血管炎尤其是大动脉炎占 FUO 病因的 17%^[15]。¹⁸F-FDG PET/CT 诊断大动脉炎具有高度的灵敏度及特异度^[1],不仅可早期诊断,还可评估疾病的活动程度及判断疗效^[7]。成人 Still 病 (adult-onset Still's disease, AOSD) 占结缔组织疾病的 60.61%^[8],诊断一般采用 1992 年日本 AOSD 研究委员会标准(排除性诊断),需排除感染性疾病、恶性肿瘤及其他风湿病等;¹⁸F-FDG PET/CT 可在基本排除上述疾病的基础上同时显示全身淋巴结与脾的情况。

4.2.3 恶性肿瘤 目前恶性肿瘤的检出率较高,其在 FUO 病因中所占比例较低,但早期诊断及治疗仍至关重要。PET/CT 对肿瘤诊断、分期、再分期、追踪疗效、指导组织活检和制定放疗计划等多方面具有优势。在恶性肿瘤导致的 FUO 中,淋巴瘤占绝大多数。¹⁸F-FDG PET/CT 诊断淋巴瘤的灵敏度和特异度较高,特别有助于诊断淋巴瘤分期及评价疗效;可提供诊断穿刺的最佳位置,显著提高诊断准确性^[15]。

4.3 优势 作为当今最高级别的影像学检查设备,¹⁸F-FDG PET/CT 在肿瘤诊断方面基本达到了医学影像的“四定”目标——定位、定性、定量、定期^[19];在感染性疾病和结缔组织疾病诊断方面也基本达到了定位和定量,可覆盖 FUO 三大主要病因,减少不必要的检查^[2]。¹⁸F-FDG PET/CT 阳性可指导进一步检查,如纤维内镜、穿刺活检;阴性时则无更进一步检查方法可协助诊断^[3],且可高度排除三大主要病因,结合实验室检查阴性结果,可避免徒劳检查^[16]。

另外,对 FUO 患者早期行¹⁸F-FDG PET/CT 检查可能具有一定成本效益^[1]。Becerra Nakayo 等^[9]研究显示,如果在 FUO 患者住院早期行¹⁸F-FDG PET/CT 检查,每例患者的医疗费用将会节省 5471 欧元。

国内外的医疗体系不同,在国内对 FUO 患者早期行¹⁸F-FDG PET/CT 检查是否具有成本效益需进一步研究。

4.4 主要问题 ¹⁸F-FDG PET/CT 评估肿瘤最先进,但不是常规检查方法,尤其对诊断 FUO 亦非首选,高昂的检查费及成本限制了其临床普及和应用;¹⁸F-FDG 不是特异性显像剂,具有类似糖代谢的广谱性,且存在设备精确度的局限,造成临床诊断中存在假阳性和假阴性。

5 结论与展望

¹⁸F-FDG PET/CT 可覆盖 FUO 的三大主要病因,具有明显诊断优势,对 FUO 患者早期行¹⁸F-FDG PET/CT 检查可能具有一定意义。Pelosi 等^[3,7,17-18]认为¹⁸F-FDG PET/CT 应作为 FUO 的二线检查方法。今后应高度关注以下三个方面:①相对定量和绝对定量分析;②特异性探针研究;③PET 与其他影像学设备结合,即其他形式的多模态显像。

[参考文献]

- [1] Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, et al. Fever of unknown origin: A retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis*, 2012, 44(1): 18-23.
- [2] Ergül N, Cermik TF. FDG-PET or PET/CT in Fever of Unknown Origin: The Diagnostic Role of Underlying Primary Disease. *Int J Mol Imaging*, 2011, 2011: 318051.
- [3] Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, et al. Role of integrated PET/CT with ¹⁸F-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: A single-centre experience. *Radiol Med*, 2011, 116(5): 809-820.
- [4] Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med*, 2007, 48(1): 35-45.
- [5] 刘文操,冯建宏,逯林欣,等.大型综合型医院急诊成人不明原因发热的临床分析. *医学临床研究*, 2010, 27(12): 2251-2253.
- [6] 张斌青,张永学,吴涛,等.¹⁸F-FDG PET/CT 对不明原因发热病因的诊断价值. *放射学实践*, 2010, 25(6): 694-696.
- [7] 傅立平,胡平,王全师,等.¹⁸F-FDG PET/CT 显像在探查不明原因发热病因中的应用. *中华临床感染病杂志*, 2010, 3(3): 176-179.
- [8] 周青,谭德明,谢玉桃,等.245 例发热待查病例临床分析. *中国感染控制杂志*, 2012, 11(2): 86-90.
- [9] Becerra Nakayo EM, Garcia Vicente AM, Soriano Castrejón AM, 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. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2012, 31(4): 178-186.

- [10] Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med*, 2009, 39(2):81-87.
- [11] Kei PL, Kok TY, Padhy AK, et al. [18F]FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: A local experience. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(9):788-792.
- [12] Basu S, Chryssikos T, Moqhadam-Kia S, et al. Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection: Present role and future possibilities. *Semin Nucl Med*, 2009, 39(1):36-51.
- [13] 张书文, 田嘉禾, 何义杰, 等. ^{18}F -FDG-PET 诊断不明原因发热. *中国医学影像学杂志*, 2003, 11(2):94-96.
- [14] Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, et al. Place of ^{18}F -FDG PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(8):1727-1733.
- [15] 赵葵, 董孟杰, 阮凌翔, 等. FDG PET/CT 对经典型不明原因发热的诊断价值. *浙江大学学报:医学版*, 2010, 39(2):174-180.
- [16] Balink H, Collins J, Bruyn GA, et al. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med*, 2009, 34(12):862-868.
- [17] Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med*, 2011, 22(1):112-116.
- [18] Kim YJ, Kim SI, Hong KW, et al. Diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Intern Med J*, 2012, 42(7):834-837.
- [19] 孙涛, 韩善清, 汪家旺. PET/CT 成像原理、优势及临床应用. *中国医学物理学杂志*, 2010, 27(1):1581-1587.

第十六届全国骨关节影像学术会议 暨第八届肌骨影像论坛会议通知

由中华医学会放射学分会骨关节专业学组、中华放射学杂志编辑部主办,北京医学会放射学会、北京积水潭医院承办的第十六届全国骨关节影像学术会议暨第八届肌骨影像论坛定于 2014 年 4 月 25 日—4 月 27 日在北京国际会议中心举办。本次大会是国内骨关节专业影像学最具影响力的学术会议,是国内外骨放射同行交流和学习的平台。欢迎大家投稿和踊跃参会。本次会议为国家继续医学教育项目,授予国家级 I 类继续教育学分。

届时,由北京积水潭医院承办的第十六届亚洲骨放射学会年会(AMS)将于 2014 年 4 月 24—25 日在北京国际会议中心先期举办,会议将邀请 40 余位国外专家进行学术交流,将为中国和亚洲其他国家骨放射学同行提供良好的交流机会(注:AMS 大会为全英文讲座,有意参会者请提前报名)。

地址:北京市西城区新街口东街 31 号北京积水潭医院放射科

邮编:100035

邮箱:jstradiology@126.com

网址:www.chinamsk.org