

- 10 Stroh A, Faber C, Neuberger T, et al. In vivo detection limits of magnetically labeled embryonic stem cells in the rat brain using high-field(17.6 T) magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 2005, 24(3): 635-645.
- 11 Chin BB, Nakamoto Y, Bulte JW, et al. ^{111}In oxine labelled mesenchymal stem cell spect after intravenous administration in myocardial infarction. *Nucl Med Commun*, 2003, 24(11): 1149-1154.
- 12 Brenner W, Aicher A, Eckey T, et al. ^{111}In -labeled CD34+ hematopoietic progenitor cells in a rat myocardial infarction model. *J Nucl Med*, 2004, 45(3): 512-518.
- 13 Ding W, Bai J, Zhang J, et al. In vivo tracking of implanted stem cells using radio-labeled transferrin scintigraphy. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(6): 719-725.
- 14 Bai JZ, Ding WM, Liu ZJ, et al. Transferrin receptor expression of human mesenchymal stem cells and in vitro tracking by autoradiography after transplantation in spinal cord. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2004, 36(3): 276-280.

(收稿日期: 2005-05-23)

·临床核医学·

PET 评价骨转移瘤

王俊起 高硕

【摘要】 肿瘤骨转移会产生顽固性骨痛和脊髓受压等严重并发症, 并对分期、治疗和判断预后产生深远的影响, 因而探测骨转移是制定治疗计划的重要部分。骨转移瘤发现频率因原发肿瘤的类型和所用检查手段不同而不同, 虽然目前核素骨扫描是探测骨转移瘤最常用的手段, 但其对骨转移瘤的诊断效能仍有一定限度。与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP)骨显像相比, ^{18}F -氟化钠(^{18}F -NaF)和 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)PET 是分别从骨转移瘤产生的成骨反应和骨转移瘤本身的代谢活性角度进行评价的两种正电子示踪剂, 结合 PET 的高度空间分辨率, 特别是最近迅速应用于临床的 PET-CT 技术, 使得正电子体层显像在全身骨骼恶性疾病评价上的准确性进一步提高。

【关键词】 骨肿瘤; 肿瘤转移; 体层摄影术, 发射型计算机; ^{18}F -氟化钠; ^{18}F -氟脱氧葡萄糖; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐

【中图分类号】R817.4

【文献标识码】A

【文章编号】1673-4114(2006)02-0087-04

PET in the evaluation of bone metastases

WANG Jun-qi, GAO Shuo

(PET-CT Center, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

【Abstract】 The skeleton is one of the most common metastatic sites in patients with malignancy skeletal metastases are clinically significant because of associated symptoms, complications such as pathological fracture and their profound significance for staging, treatment and prognosis. Detection of bone metastases is, thus, an important part of treatment planning. The frequency with which metastases are detected varies considerably with the type of primary tumor and with the methodology utilized for detection. Bone scan is the most common modality in detection bone metastases. But its accuracy in early stage of bone metastases is limited. ^{18}F -NaF and ^{18}F -FDG are two different positron tracers, which can detect bone metastases by osteoblastic reaction of bone to the presence of tumors and directly tumor imaging, separately. Combination with the high resolution of PET, especially the PET-CT which also provide a better anatomic localization, the accuracy of detection of bone metastases was improved significantly.

【Key words】 Bone neoplasms; Neoplasm metastases; Tomography, emission-computed; ^{18}F -sodium fluoride; ^{18}F -fluorodeoxyglucose; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphoate

骨骼是肺脏和肝脏之后第三位恶性肿瘤最常见的转移部位。据估计, 晚期乳腺癌和前列腺癌患者中 70% 有骨转移, 肺癌、肾癌、甲状腺癌和骨肉

瘤等也常伴随骨转移。某些肿瘤骨转移后患者生存期可能较长, 如前列腺癌和乳腺癌骨转移后患者的中位生存期可达 2 年。相反, 肺癌骨转移患者的中位生存期仅为 3 个月^[1]。多数骨转移病变为显著的溶骨性反应, 但在某些肿瘤如前列腺癌中骨转移主

作者单位: 300052, 天津医科大学总医院 PET-CT 中心

通讯作者: 王俊起(E-mail: wjunqi@gmail)

要为成骨性反应。溶骨性转移较成骨性转移有更严重的并发症和较短的生存期。肿瘤骨转移常伴随骨痛、高钙血症、病理性骨折、脊髓压迫和骨髓抑制等严重并发症。因此,骨转移瘤的早期发现、范围确定及治疗效果的准确评价对制定恰当的治疗方案、判断预后和减少严重并发症十分重要。

目前常规方法中没有既敏感又特异的评价全身骨骼的手段,骨转移瘤的诊断常需几种影像检查综合运用。 ^{99m}Tc -亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc -methylene diphosphonate, ^{99m}Tc -MDP)闪烁骨显像是临床评价骨转移瘤最常用的检查,但由于它是间接反映肿瘤转移到骨后的骨代谢活性的改变,因而对于没有产生明显成骨反应的骨转移瘤会有假阴性结果,而对于其他良性病变的骨转换增加会有假阳性结果。随着技术进步, PET 已逐渐进入临床应用阶段,评价肿瘤骨转移正电子放射性药物主要为 ^{18}F -氟化钠(^{18}F -sodium fluoride, NaF)和 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)。

1 ^{18}F -NaF PET 评价骨转移瘤

^{18}F -NaF 最早于 1960 年用于骨转移瘤的评价,但由于射线 511 keV 能量不适合单光子显像而很快被 ^{99m}Tc 标记的多聚膦酸盐所替代。随着 PET 的临床应用特别是 PET-CT 的出现, ^{18}F -NaF 评价骨骼恶性和良性病变的重要性又被重新认识。虽然临床上 90% 以上 PET 检查的示踪剂为 ^{18}F -FDG,但对于骨骼评价, ^{18}F -NaF 可能是更重要的示踪剂。

^{18}F -NaF 的骨骼摄取机制与 ^{99m}Tc -MDP 类似,即依靠局部的血流和骨骼的成骨性反应。它主要沉积于骨转换活跃的部位,在骨表面与骨骼羟基磷灰石晶体的羟基进行交换形成牢固的氟磷灰石。 ^{18}F -NaF 的优点是不与血浆蛋白结合,注射后数十分钟即达到很高的骨骼与本底的对比;而 ^{99m}Tc -MDP 与血浆蛋白有不同程度结合,通常在注射后 2~4h 才能达到较好的对比。因此, PET 能在较短的检查时间内发现常规骨显像不能发现的病灶,即使成骨反应较弱的骨转移瘤 ^{18}F -NaF 摄取较弱也能发现,而此时病变尚不能被 ^{99m}Tc -MDP 发现^[2]。

由于 ^{18}F -NaF PET 常规全身层采集,图像分辨率明显高于常规骨显像,因此这种检查在探测骨转移瘤上具有更高的敏感性和特异性。一项包括 44 例前列腺癌、肺癌、甲状腺癌的研究比较了 ^{18}F -

NaF PET 和 ^{99m}Tc -MDP 骨显像: ^{18}F -NaF PET 探测到所有骨转移病变,它发现的良性、恶性病变数量是 ^{99m}Tc -MDP 骨显像的 2 倍,表明它在探测骨骼异常上的高度敏感性,同时高分辨率和三维采集保证了较高的特异性^[3]。Hetzel 等^[4]评价了 ^{18}F -NaF PET 对肺癌骨转移诊断的准确性和效价分析,他们认为 ^{18}F -NaF PET 较 ^{99m}Tc -MDP 骨显像具有更高的效价比,使 103 例患者中的 17 例治疗计划改变。类似报道见于 Schirrmeyer 等^[5]关于乳腺癌研究,并认为随着正电子显像的普及, ^{18}F -NaF PET 显像可以替代常规 ^{99m}Tc -MDP 骨显像。

^{18}F -NaF PET 在评价椎骨转移上的优势特别明显,这很可能是由于更高对比度和更高分辨率的三维体层信息而不是由于两种示踪剂摄取机制不同。

虽然 ^{18}F -NaF PET 能够提高诊断准确性和改变患者治疗计划,但目前有限资料尚不能确定这种检查的效价比高于平面骨显像加局部骨体层显像,因此还需进一步的临床研究来确定 ^{18}F -NaF PET 评价骨转移瘤的价值。

2 ^{18}F -FDG PET 评价骨转移瘤

肿瘤细胞对 ^{18}F -FDG 的摄取直接依靠其代谢活性而不是肿瘤造成的局部骨骼的成骨反应,影响肿瘤摄取和滞留 ^{18}F -FDG 的因素包括肿瘤细胞的酵解酶和细胞膜的葡萄糖转运体水平。大量的证据表明, ^{18}F -FDG PET 能有效评价多种恶性肿瘤的骨转移,同时对于软组织转移也能有效评价。

^{18}F -FDG PET 对于某些肿瘤的骨转移探测比常规 ^{99m}Tc -MDP 更敏感。肾细胞癌和骨髓瘤的骨转移表现为显著的溶骨性反应,没有或仅轻度成骨反应,因而 ^{18}F -FDG PET 评价这两种肿瘤骨转移明显优于 ^{99m}Tc -MDP 骨显像,使治疗方案改变^[6,7]。

Marom 等^[8]对 100 例非小细胞肺癌的分期研究发现, ^{18}F -FDG PET 检出 92% 的骨转移灶,而常规骨显像仅发现 50% 的骨转移病变,因此作者认为,对于非小细胞肺癌分期, ^{18}F -FDG PET 明显优于常规 ^{99m}Tc -MDP 骨显像。Hetzel 等^[4]比较 ^{18}F -NaF PET、 ^{18}F -FDG PET 和常规 ^{99m}Tc -MDP 骨显像对于肺癌骨转移诊断的敏感性,三者的假阴性分别为 6%、9% 和 39%,因此认为 ^{99m}Tc -MDP 骨显像对于早期的骨转移诊断困难。

曾经认为常规 ^{99m}Tc -MDP 骨显像是最敏感的评价

价骨转移的肿瘤如乳腺癌、Ewing 肉瘤和淋巴瘤等, ^{18}F -FDG PET 则增加了这些肿瘤诊断的敏感性^[9,10]。原因可能是它能直接评价骨髓内小的转移灶的代谢活性,而这时肿瘤还没有产生明显的被 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 探测到的成骨反应。

明显的成骨性转移较少摄取 ^{18}F -FDG,因而 ^{18}F -FDG PET 对于这类病变可能较常规 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像敏感性差。这种情况在乳腺癌和肺癌成骨性转移中已经发现^[11]。这也能解释 ^{18}F -FDG PET 评价前列腺癌患者骨转移的较差敏感性^[12]。这类骨转移瘤具有相对较低的糖酵解水平,同时也认为这类病变肿瘤细胞成分相对少。

虽然还没有确定 ^{18}F -FDG PET 对各种骨转移瘤的总的探测敏感性是否均高于常规 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像,但 ^{18}F -FDG PET 在特异性上较常规 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像明显提高^[13]。这主要是因为 ^{18}F -FDG 在多数良性骨病变没有摄取,如骨关节退行病变,而这在 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像会造成假阳性结果。Bury 等^[14]比较了 110 例非小细胞肺癌的 ^{18}F -FDG PET 和常规 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像,结果两种检查都发现了 21 例骨转移患者中的 19 例,但是 PET 的阴性预测值显著高于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像(98%对 60%)。

^{18}F -FDG PET 是监测治疗反应的有效手段,而 X 射线平片评价治疗反应改变很慢, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像由于闪烁现象也不能早期评价治疗效果。初步研究表明, ^{18}F -FDG PET 较常规影像检查能更敏感和准确的评价骨转移瘤的治疗效果,这与临床反应和肿瘤标记物表现一致^[15]。这一领域需要进一步研究,但确能代表 PET 对骨转移瘤患者评价的最有价值贡献之一。

^{18}F -FDG PET 在探测不同类型骨转移瘤的效能不同,这可能有几种机制:

(1) 原发肿瘤类型不同则 ^{18}F -FDG PET 探测骨转移的敏感性不同,如前列腺癌的骨转移 ^{18}F -FDG PET 明显低于常规骨显像,可能是这类肿瘤的较早阶段不是以葡萄糖为主要供能物质。

(2) 骨转移瘤的形态学不同(溶骨性、成骨性、混合性)则其对 ^{18}F -FDG 的摄取程度不同^[16]。研究表明这 3 种类型的糖酵解率不同,同样体积的成骨性病变具有较少的肿瘤细胞和较低的代谢率,因而不容易被 ^{18}F -FDG PET 发现。

(3) 骨骼不同部位转移瘤的 ^{18}F -FDG PET 探测

效能不同,骨皮质的病变更容易产生成骨反应,因而容易被骨扫描发现,松质骨病变较少产生成骨反应,因而肿瘤细胞更容易被 ^{18}F -FDG PET 发现。

(4) 治疗与否对于 ^{18}F -FDG PET 探测骨转移灶效能有明确影响。Israel 等^[17]研究认为,大多数未经治疗的病变 PET 阳性,同时 CT 表现为溶骨性或成骨性,治疗后病变表现为 CT 阳性而 PET 阴性,这些通常是反映治疗有效的成骨病变;同时他们还发现 5%的病变仅有 PET 阳性而 CT 阴性。

(5) 肿瘤细胞自身的侵袭程度也很重要,研究表明,对于进展性乳腺癌和前列腺癌 ^{18}F -FDG PET 能更好地发现骨转移病变,即使对接受广泛治疗的患者。总之,对于 X 射线摄片、CT 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像阳性而 ^{18}F -FDG PET 阴性病灶的临床意义还需进一步的研究。

目前 ^{18}F -FDG PET 在临床肿瘤学实践上已广泛应用,但它在探测骨转移瘤上的价值远没有阐明。对于乳腺癌和肺癌的骨转移, ^{18}F -FDG PET 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像的探测敏感性类似,虽然有些研究表明 ^{18}F -FDG PET 对于乳腺癌骨转移探测敏感性低于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像^[11],比较一致的看法是 ^{18}F -FDG PET 能提高诊断的特异性。为了使骨转移瘤不被漏诊, ^{18}F -FDG PET 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像在探测骨转移瘤上两种技术可以互补, ^{18}F -FDG PET 对于早期、脊柱和溶骨为主的病变较好, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像对于成骨性转移和颅骨、肋骨的病变较好。

肿瘤骨转移的发生、发展是一个连续的复杂生物学过程,不同肿瘤类型和骨转移瘤的不同阶段代谢特点可能有很大差别, ^{18}F -NaF 和 ^{18}F -FDG PET 能够反映骨转移瘤的不同代谢特点,更深入的了解骨转移瘤的病理过程,有关二者及其他正电子示踪剂的综合比较研究有着重要意义。

3 PET 的不足与 PET-CT 的应用

与常规 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像一样, ^{18}F -NaF PET 对于良性骨病变会有假阳性摄取,同时由于高对比度会发现更多的良性病变。但这一问题由于 PET 的高分辨的三维信息在一定程度上能够鉴别良恶性,同时由于 PET-CT 的应用,低剂量 CT 产生的信息更能提高鉴别能力^[18]。

有时亲 ^{18}F -FDG 病变很难确定是否在骨骼,如果骨骼病变的定位没有问题,那么对于非显著成骨

性转移的肿瘤当进行常规 ^{18}F -FDG PET 时可能没有必要进行 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像。由于 PET-CT 扫描仪的大量应用, 亲 ^{18}F -FDG 病变更容易定位于骨骼或软组织。

^{18}F -FDG PET 对于包括前列腺癌等的成骨性转移会有假阴性结果, 同时许多非恶性病变类似转移病变, 这包括 Paget 骨炎、骨纤维增生不良和骨髓炎。有报道, 急性骨折后会有 ^{18}F -FDG 的摄取增加, 此时可结合标准化摄取值来鉴别, 创伤后 2~3 个月恢复正常, 除非伴发感染或由于恶性骨折^[19]。随着 PET-CT 广泛应用, 同机的低剂量 CT 产生的信息会对骨骼 ^{18}F -FDG 假阴性或假阳性的病灶有重要鉴别意义^[17]。

参 考 文 献

- 1 Rubens RD. Bone metastases-incidence and complications. In Rubens RD, Mundy GR. Cancer and the skeleton. London: Martin Dunitz, 2000.33-42.
- 2 Schirmer H, Buck A, Guhlmann A, et al. Anatomical distribution and sclerotic activity of bone metastases from thyroid cancer assessed with F-18 sodium fluoride PET. Thyroid, 2001, 11(7): 677-683.
- 3 Schirmer H, Guhlmann A, Elsner K, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus ^{18}F PET. J Nucl Med, 1999, 40(10): 1623-1629.
- 4 Hetzel M, Arslanemir C, Konig HH, et al. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness and impact on patient management. J Bone Miner Res, 2003, 18(12): 2206-2214.
- 5 Schirmer H, Glatting G, Hetzel J, et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT and (18)F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. J Nucl Med, 2001, 42(12): 1800-1804.
- 6 Schirmer H, Buck AK, Bergmann L, et al. PET for staging of solitary plasmacytoma. Cancer Biother Radiopharm, 2003, 18(5): 841-845.
- 7 Wu HC, Yen RF, Shen YY, et al. Comparing whole body ^{18}F -2-deoxyglucose PET and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas-a preliminary report. J Cancer Res Clin Oncol, 2002, 128(9): 503-506.
- 8 Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. Radiology, 1999, 212(3): 803-809.
- 9 Cook CJ, Houston S, Rubens R, et al. Detection of bone metastases in breast cancer by ^{18}F -FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. J Clin Oncol, 1998, 16(10): 3375-3379.
- 10 Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al. FDG PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med, 2000, 27(9): 1305-1311.
- 11 Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: A comparison to conventional imaging. Invest Radiol, 2003, 38(5): 250-256.
- 12 Jadvar H, Pinski JK, Conti PS. FDG PET in suspected recurrent and metastatic prostate cancer. Oncol Rep, 2003, 10(5): 1485-1488.
- 13 Gayed I, Vu T, Johnson M, et al. Comparison of bone and 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose PET in the evaluation of bony metastases in lung cancer. Mol Imaging Biol, 2003, 5(1): 26-31.
- 14 Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med, 1998, 25(9): 1244-1247.
- 15 Stafford SE, Gralow JR, Schubert EK, et al. Use of serial FDG PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. Acad Radiol, 2002, 9(8): 913-921.
- 16 Fogelman I, Cook G, Israel O, et al. Positron emission tomography and bone metastases. Semin Nucl Med, 2005, 35(2): 135-142.
- 17 Israel O, Mor M, Guralnik L, et al. Is ^{18}F -FDG PET/CT useful for imaging and management of patients with suspected occult recurrence of cancer?. J Nucl Med, 2004, 45(12): 2045-2051.
- 18 Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with ^{18}F -fluoride PET/CT and comparison between ^{18}F -fluoride PET and ^{18}F -fluoride PET/CT. J Nucl Med, 2004, 45(2): 272-278.
- 19 Ho-Shon I, Fogelman I. F-18 FDG PET and benign fractures. Clin Nucl Med, 2003, 28(3): 171-175.

(收稿日期: 2006-08-21)

更正 2006 年第 1 期《 ^{188}Re -奥曲肽在荷瘤裸鼠体内分布的实验研究》一文作者单位为: 1. 210006, 南京医科大学附属南京第一医院介入科(宋进华、顾建平), 核医学科(王自正、王峰); 2. 210009 南京, 东南大学核医学技术研究所(周云、刘璐)。《乳腺肿瘤生长抑素受体表达与生长抑素受体显像》一文作者单位为: 210006, 南京医科大学附属南京第一医院临床核医学中心(王佳琼)。

本刊编辑部