

## ·临床核医学·

脑胶质瘤的 $^{11}\text{C}$ -甲硫氨酸和 $^{11}\text{C}$ -胆碱 PET 和 PET-CT

胡晓云 胡春洪 方向明 吴翼伟

**【摘要】**  $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -FDG)在脑肿瘤检查中较常用的诊断用显像剂,但由于其正常的生理分布和自身的缺点影响了其在胶质瘤术前尤其是治疗后的诊断和评估。研究表明, $^{11}\text{C}$ 标记的甲硫氨酸( $^{11}\text{C}$ -MET)和胆碱( $^{11}\text{C}$ -胆碱)在脑胶质瘤 PET 和 PET-CT 检查中的术前诊断价值、疗效监测以及治疗后肿瘤复发或残存与放射性坏死或治疗后反应的鉴别和评估方面克服了  $^{18}\text{F}$ -FDG 的局限性,是  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 和 PET-CT 的一个重要替代或补充。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 体层摄影术, 发射型计算机; 体层摄影术, X 线计算机;  $^{11}\text{C}$ -甲硫氨酸;  $^{11}\text{C}$ -胆碱

**【中图分类号】** R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2008)01-0020-04

### The application of $^{11}\text{C}$ -methionine and $^{11}\text{C}$ -choline in PET and PET-CT for cerebral gliomas

HU Xiao-yun, HU Chun-hong, FANG Xiang-ming, WU Yi-wei

(Medical Imaging Center, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China)

**【Abstract】**  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) was widely used radiopharmaceuticals for brain tumors. However, the diagnosis and evaluation of  $^{18}\text{F}$ -FDG in cerebral gliomas of pre-and post-therapy were affected due to its normal biodistribution and natural pitfalls. The researches indicates that both  $^{11}\text{C}$ -methionine ( $^{11}\text{C}$ -MET) and  $^{11}\text{C}$ -choline overcome the limitations of  $^{18}\text{F}$ -FDG, and become an important surrogate or supplement in PET and PET-CT for cerebral gliomas through these aspects of the pretherapeutic diagnostic value, monitoring of therapeutic effects, and the differential diagnosis and assessment between the recurrent or residual tumors and radiation necrosis or post-therapeutic response.

**【Key words】** Gliomas; Tomography, emission-computed; Tomography, X-ray computed;  $^{11}\text{C}$ -methionine;  $^{11}\text{C}$ -choline

对于颅内肿瘤的诊断,目前应用最多的显像剂仍然是  $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose,  $^{18}\text{F}$ -FDG),且在胶质瘤的诊断、病理分级及胶质瘤治疗后的诊断中有较高的应用价值,但近年来诸多文献报道认为, $^{18}\text{F}$ -FDG PET 对胶质瘤治疗后诊断的灵敏度和特异度仅为 73%~86%和 56%~22%<sup>[1]</sup>。Ricci 等<sup>[2]</sup>指出,大脑皮质对  $^{18}\text{F}$ -FDG 的高摄取是影响对肿瘤评估的重要因素。此外,高血糖、库欣综合征、激素治疗等均可导致  $^{18}\text{F}$ -FDG 的摄取偏低。以上因素影响了  $^{18}\text{F}$ -FDG 在脑胶质瘤中的应用价值。近年来,随着 PET、PET-CT 及回旋加速器的应用增多, $^{11}\text{C}$ 标记的甲硫氨酸( $^{11}\text{C}$ -methionine,  $^{11}\text{C}$ -MET)和胆碱( $^{11}\text{C}$ -choline)以其自身的优点而逐

渐受到青睐。因此,以  $^{11}\text{C}$ -MET、 $^{11}\text{C}$ -胆碱作为示踪剂的 PET-CT 在胶质瘤的应用中具有独特优势。

#### 1 $^{11}\text{C}$ -MET 和 $^{11}\text{C}$ -胆碱的显像机制

目前, $^{11}\text{C}$ -MET 在脑肿瘤研究中应用逐渐增多,但在 MET 的摄取机制上仍然存在争议。 $^{11}\text{C}$ -MET 进入体内后,可能主要通过血管内皮细胞膜上的 L-转运系统转运<sup>[3]</sup>,参与蛋白质的合成或转化为 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基的供体。 $^{11}\text{C}$ -MET 在胶质瘤中浓聚可能与肿瘤细胞蛋白质合成增加、血脑屏障破坏及血管密度增加有关。总之,MET 主要反映血脑屏障内皮细胞和肿瘤细胞氨基酸的转运活性的高低。放射自显影结果表明: $^{11}\text{C}$ -MET 摄取的高低与存活的肿瘤细胞数量有关。另外,正常脑组织对  $^{11}\text{C}$ -MET 的摄取低,因此从理论上推测,相对于  $^{18}\text{F}$ -FDG 而言, $^{11}\text{C}$ -MET 对脑胶质瘤尤其是低恶

作者单位: 215006, 苏州大学附属第一医院影像中心

通讯作者: 胡晓云(E-mail: drhxy@yahoo.com.cn)

度胶质瘤几何靶区的确定具有更高的精确性<sup>[4]</sup>。

另一个在正常脑组织内本底很低的显像剂是<sup>11</sup>C-胆碱,其主要参与了细胞膜的合成。胆碱是一种对动植物非常重要的季铵盐和季铵碱,其代谢机制非常复杂,在体内代谢途径主要有三种<sup>[5]</sup>:①胆碱磷酸化途径;②胆碱氧化途径;③胆碱乙酰化途径。三条代谢途径中,胆碱磷酸化途径与肿瘤关系最为密切。细胞恶性转化会激活胆碱激酶,导致磷酸胆碱含量增加,快速增殖的肿瘤细胞含有大量磷脂(特别是卵磷脂)。膜结构成分如脂蛋白及卵磷脂等也可调节细胞信息转导过程,从而影响细胞增殖和分化。Roivainen等<sup>[5]</sup>研究表明,大多数恶性肿瘤细胞磷酸胆碱含量高,而相应正常细胞磷酸胆碱含量低。恶性肿瘤的发生与胆碱磷酸化途径密切相关。如果用<sup>11</sup>C和<sup>18</sup>F标记胆碱或其类似物,肿瘤组织可高度摄取而正常组织低摄取甚至不摄取。由于胶质瘤细胞膜合成很快,因此肿瘤摄取<sup>11</sup>C-胆碱比正常组织高。静脉注射<sup>11</sup>C-胆碱后,脑内放射性分布及摄取量在5 min后便不再变化,脑灰、白质对其摄取降低,<sup>11</sup>C-胆碱PET测定其在脑内的代谢变化过程,则可以鉴别诊断脑肿瘤病变。因此,胆碱代谢显像可用于脑肿瘤PET研究。

## 2 <sup>11</sup>C-MET和<sup>11</sup>C-胆碱在胶质瘤术前诊断中的应用

在胶质瘤术前评价方面,<sup>11</sup>C-MET一个明显的优势是脑本底低,与肿瘤灶对比明显,对低分化胶质瘤的显像优于<sup>18</sup>F-FDG,但其难以区别Ⅱ级和Ⅲ级脑星形胶质细胞瘤。而<sup>11</sup>C-MET的T/N(肿瘤/非肿瘤)比值是<sup>18</sup>F-FDG的2.5倍,在预测组织分级和对胶质瘤的预后方面强于<sup>18</sup>F-FDG。Torii等<sup>[6]</sup>认为<sup>11</sup>C-MET PET区分低级别和高级别胶质瘤的T/N比值的阈值为1.5~1.6。<sup>11</sup>C-MET PET-CT在胶质瘤切除术前应用中有诸多优势:①低度恶性胶质瘤在CT、MRI及<sup>18</sup>F-FDG PET影像往往难以与缺血性、脱髓鞘性病变更鉴别,而<sup>11</sup>C-MET PET-CT即使在Ⅰ~Ⅱ级胶质瘤也可见到浓聚灶;②大部分高度恶性胶质瘤呈浸润性生长,CT、MRI或<sup>18</sup>F-FDG PET很难确定肿瘤的范围,Pirotte等<sup>[7]</sup>报道,<sup>11</sup>C-MET PET可以提供较为准确的信息,能确切地判断肿瘤的范围<sup>[8,9]</sup>;③由于PET-CT自带回旋加速器,<sup>11</sup>C的半衰期仅为20 min,故使用<sup>11</sup>C-MET能显著缩短影像采集时间;④结合CT影像,明显提高病变定位的

精确性,有助于对PET影像做出合理的分析和解释,降低PET的假阳性或假阴性,故PET-CT诊断的准确性优于单纯PET或单纯CT以及PET+CT的图像融合<sup>[10]</sup>;⑤PET-CT可从肿瘤组织的血流灌注、代谢、增殖活性、乏氧、肿瘤特异性受体、血管生成及凋亡等方面进行肿瘤生物靶体积的定位,指导放射治疗计划的精确制订<sup>[11]</sup>。与<sup>18</sup>F-FDG PET-CT相比,<sup>11</sup>C-MET PET-CT在脑胶质瘤诊断方面具有两个最明显的优势:①肿瘤的间变坏死区对<sup>11</sup>C-MET摄取较<sup>18</sup>F-FDG明显下降,而且结合CT的影像,能显著提高低恶性度胶质瘤的准确性;②肿瘤的T/N比值高,成像时间短。因此,<sup>11</sup>C-MET PET-CT对胶质瘤术前的检出率高、定性好,在显示肿瘤范围方面优于<sup>18</sup>F-FDG PET-CT。

脑胶质瘤术前检查的另一个重要显像剂是<sup>11</sup>C-胆碱。脑胶质瘤<sup>11</sup>C-胆碱显像剂的优点与<sup>11</sup>C-MET相似,即脑胶质瘤组织显像清晰,T/N比值高,脑胶质瘤组织周边放射性本底非常低,用药后5 min即可进行胆碱代谢显像,可缩短整个PET检查时间<sup>[12-13]</sup>。

Ohtani等<sup>[14]</sup>对脑胶质瘤患者进行<sup>11</sup>C-胆碱PET、<sup>18</sup>F-FDG PET和MRI比较,结果表明,<sup>18</sup>F-FDG的标准化摄取值与胶质瘤组织分级的相关性差;低级胶质瘤摄取<sup>11</sup>C-胆碱较低,高级胶质瘤摄取<sup>11</sup>C-胆碱较高。因此,<sup>11</sup>C-胆碱PET在区分低级胶质瘤与高级胶质瘤方面具有潜力,但很难区分低级胶质瘤与非肿瘤性病变更,而结合MRI和(或)CT成像可为鉴别高级胶质瘤提供有益的帮助。Hara等<sup>[15]</sup>研究认为,根据<sup>18</sup>F-胆碱和<sup>11</sup>C-胆碱的摄取率,均能够区分低级和高级胶质瘤,并可指导胶质瘤术前的立体定向穿刺点的取样。

<sup>11</sup>C-胆碱PET在某些方面优于<sup>11</sup>C-MET PET。脑胶质瘤中<sup>11</sup>C-胆碱代谢简单,而<sup>11</sup>C-MET代谢复杂,因而解析<sup>11</sup>C-胆碱PET获得的影像更容易<sup>[12]</sup>;<sup>11</sup>C-胆碱可获得比<sup>11</sup>C-MET更高的T/N比值而得到更好的脑胶质瘤影像。但是,<sup>11</sup>C-胆碱是一种非特异性肿瘤显像剂,对脑胶质瘤检查可能产生假阳性或假阴性,例如,结核性脑膜炎会出现<sup>11</sup>C-胆碱阳性显像<sup>[12]</sup>;某些低级别胶质瘤会出现<sup>11</sup>C-胆碱阴性显像<sup>[14]</sup>。因此使其应用受限,往往需结合其他显像方法进行鉴别诊断。但在PET-CT的应用中,注意结合CT图像上的特点,综合判断,可弥补<sup>11</sup>C-胆碱PET-CT的不足,从而提高其诊断水平。

### 3 $^{11}\text{C}$ -MET 和 $^{11}\text{C}$ -胆碱在胶质瘤治疗后评估中的应用

胶质瘤患者治疗后生存期短、预后较差,除与肿瘤本身生物学特性有关外,术后复发率高、复发后不易早期诊断是重要原因。PET、SPECT 尤其是近年来使用日益增多的  $^{11}\text{C}$ -MET 或  $^{11}\text{C}$ -胆碱 PET-CT 对此有着较高的敏感性和特异性。

$^{11}\text{C}$ -MET PET-CT 不仅可以对肿瘤复发与放射性坏死进行较好的鉴别,并可确定复发肿瘤的位置及范围,有效地指导下一步治疗。Tsuyuguchi 等<sup>[9]</sup>对 21 例临床疑似胶质瘤复发和放射性坏死的患者进行  $^{11}\text{C}$ -MET PET 半定量分析,其结果表明,  $^{11}\text{C}$ -MET PET 的诊断灵敏度、特异度分别达 77.8%、100%。另有研究亦表明,  $^{11}\text{C}$ -MET 对鉴别胶质瘤复发和坏死非常敏感和精确,且能为进一步治疗提供信息,认为  $^{11}\text{C}$ -MET PET 由于其高灵敏度和清晰的影像是诊断胶质瘤有无复发的最好选择<sup>[17,18]</sup>。

$^{11}\text{C}$ -MET 不仅对低度恶性胶质瘤术前有较高的诊断价值,而且对其治疗后的疗效评估和监测亦有重要作用。Ribom 等<sup>[8]</sup>对 32 例 II 级胶质瘤患者作  $^{11}\text{C}$ -MET PET 分析后认为,  $^{11}\text{C}$ -MET PET 是 II 级胶质瘤治疗后一项非常可靠的评估手段,  $^{11}\text{C}$ -MET 的热点活力和摄取容积与临床疗效密切相关。

脑胶质瘤经手术治疗或放疗后,通过  $^{11}\text{C}$ -胆碱 PET 能获得组织坏死、肿瘤复发或残存以及肿瘤完全治愈等准确信息。与  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 相比,其临床应用价值更大<sup>[20]</sup>。DeGrado 等<sup>[13]</sup>评估了  $^{18}\text{F}$ -胆碱 PET 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 在检查脑星形胶质细胞瘤术后复发中的应用价值,对经活组织检查证实的复发星形细胞瘤患者分别采用 MRI 增强、 $^{18}\text{F}$ -胆碱 PET 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET,  $^{18}\text{F}$ -胆碱 PET 显示术后囊壁区呈显著放射性摄取,这与 MRI 图像相应的增强结节区一致,而正常脑皮质  $^{18}\text{F}$ -胆碱摄取低,肿瘤与脑皮质放射性摄取比值最大为 10,可从正常脑中清晰描绘肿瘤轮廓;  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 显示术后囊壁薄边缘区放射性摄取增加,但由于正常皮质  $^{18}\text{F}$ -FDG 摄取高,很难准确地测定肿瘤边界。

综上所述, PET-CT 是将 PET 的高敏感性和 CT 的高分辨率融合在一起的新型显像系统,在脑胶质瘤诊断中掌握 CT 对胶质瘤诊断的作用以及 MRI 所提供的诊断信息,将会体现出 PET-CT 的

1+1>2 的临床价值。切忌将 CT 仅作为衰减校正和解剖结构的显示,而应注意诊断性 CT 的应用,尤其是 CT 增强扫描、三维技术、CT 血管造影、CT 灌注等技术的应用,使 PET-CT 影像中的 PET 与 CT 影像达到优势互补,成为综合影像诊断技术,并将提高 PET-CT 在脑胶质瘤应用中诊断的敏感性、特异性和准确性<sup>[21]</sup>。

### 参考文献

- [1] 李天然,高荣光,钱根年,等. PET-CT 在神经系统疾病诊断中的应用[J]. 临床军医杂志, 2006, 34(1): 99-102.
- [2] Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, et al. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1998, 19(3): 407-413.
- [3] Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: Is a differential diagnosis possible? [J]. J Neurosurg, 2003, 98(5): 1056-1064.
- [4] Benard F, Romsa J, Hustinx R. Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography [J]. Semin Nucl Med, 2003, 33(2): 148-162.
- [5] Roivainen A, Forsback S, Gronroos T, et al. Blood metabolism of [methyl- $^{11}\text{C}$ ]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography [J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(1): 25-32.
- [6] Torri K, Tsuyuguchi N, Kawabe J, et al. Correlation of amino-acid uptake using methionine PET and histological classifications in various gliomas [J]. Ann Nucl Med, 2005, 19(8): 677-683.
- [7] Pirotte B, Goldman S, Dacib P, et al. Stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography (PET) with [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodeoxyglucose and [ $^{11}\text{C}$ ]methionine [J]. Acta Neurochir Suppl, 1997, 68: 133-138.
- [8] Ribom D, Engler H, Blomquist E, et al. Potential significance of  $^{11}\text{C}$ -methionine PET as a marker for the radiosensitivity of low-grade gliomas [J]. Eur J Nucl Med, 2002, 29(5): 632-640.
- [9] Miwa K, Shinoda J, Yano H, et al. Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75 (10): 1457-1462.
- [10] Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection [J]. Radiology, 2004, 232(3): 815-822.
- [11] Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computed tomography (PET/CT): a feasibility study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(3): 853-863.
- [12] Hara T, Kosaka N, Shinoura N, et al. PET Imaging of Brain Tumor With [methyl- $^{11}\text{C}$ ]choline [J]. J Nucl Med, 1997, 38(6): 842-847.
- [13] DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, et al. Synthesis and evaluation of  $^{18}\text{F}$ -labeled choline analogs as oncologic PET tracers [J]. J Nucl Med, 2001, 42(12): 1805-1814.
- [14] Ohtani T, Kurihara H, Ishiuchi S, et al. Brain tumour imaging with carbon-11 Choline: comparison with FDG PET and gadolinium-enhanced MR imaging [J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(11): 1664-1670.

- [15] Hara T, Kondo T, Hara T, et al. Use of  $^{18}\text{F}$ -choline and  $^{11}\text{C}$ -choline as contrast agents in positron emission tomography imaging-guided stereotactic biopsy sampling of gliomas[J]. J Neurosurg, 2003, 99(3): 474-479.
- [16] Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible?[J]. J Neurosurg, 2003, 98(5): 1056-1064.
- [17] Tsuyuguchi N, Takami T, Sunada I, et al. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery in malignant glioma[J]. Ann Nucl Med, 2004, 18(4): 291-296.
- [18] Van Laere K, Ceysens S, Van Calenbergh F, et al. Direct comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{11}\text{C}$ -methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, interobserver variability and prognostic value [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32(1): 39-51.
- [19] Hara T.  $^{18}\text{F}$ -Fluorocholine: A new oncologic PET tracer [J]. J Nucl Med, 2001, 42(12): 1815-1816.
- [20] 季仲友. PET-CT 中诊断性 CT 的必要性与临床应用 [J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 2005, 29(5): 197-200.
- (收稿日期: 2007-06-11)

## $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖 PET 在原发性肝细胞癌中的应用

郑磊 李前伟

**【摘要】** 肝细胞癌(HCC)的早期诊断是获得临床治愈的关键, 准确分期是制定合理治疗方案的基础。尽管  $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖 ( $^{18}\text{F}$ -FDG) PET 诊断 HCC 的总体敏感性不高, 但其阳性显像与肿瘤分化程度、肝内外转移、门静脉癌栓及血清甲胎蛋白水平等许多因素相关。因此,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 在中、低分化的 HCC 诊断、分期与再分期、监测治疗反应、评价疗效、判断预后以及鉴别肝脏良性疾病等方面具有独特的价值。

**【关键词】** 癌, 肝细胞; 体层摄影术, 发射型计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18

**【中图分类号】** R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2008)01-0023-04

### Application of positron emission tomography with $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose in hepatocellular carcinoma

ZHENG Lei, LI Qian-wei

(Department of Nuclear Medicine, Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**【Abstract】** Early diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) is the key point for clinic healing, and accurate staging is the foundation of rational therapy. Positron emission tomography with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) PET isn't sufficiently sensitive on detecting HCC, but the positive imaging is related on many factors such as malignant degree, intra/extrahepatic metastases, tumor thrombus in a portal vein, the level of alpha-fetoprotein in blood serum and so on. Thus,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET has a special value on moderately or poorly differentiated HCC for differential diagnosing, staging and restaging, monitoring responses to treatments, evaluating therapeutic effects, and predicting the prognosis.

**【Key words】** Carcinoma, hepatocellular; Tomography, emission-computed; Fluorodeoxyglucose F18

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 占原发性肝癌的 80%~90%, 其恶性程度高, 预后差, 大部分患者确诊时已属中、晚期, 能够行切除术者仅占 15%~20%。因此, HCC 的早期诊断是获得临床治愈的关键, 准确分期可为临床制定合理的治疗方案提供客观依

据, 及时探测残留、复发与转移则有助于指导临床采取有效的治疗措施, 从而延长患者的生存期。

### 1 $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose, $^{18}\text{F}$ -FDG)PET 探测 HCC 的基础

人体多种实体恶性肿瘤的细胞膜表面高水平表达葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter, Glut-1), 细胞内己糖激酶(hexokinase, HK) 活性异常增高,