

# $^{99m}\text{Tc}$ -枸橼酸盐显像鉴别骨转移癌与良性退行性骨病变

郭睿 晋建华 任媛 李思进 李险峰 张晓娟

**【摘要】目的** 探讨  $^{99m}\text{Tc}$ -枸橼酸盐( $^{99m}\text{Tc}$ -citrate) 显像在骨转移癌与良性退行性骨病鉴别诊断中的价值。**方法** 对  $^{99m}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) 骨显像阳性患者 39 例(92 个病灶)在显像后的 2~7 d 内行  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像,并分别进行定性及半定量分析,所有患者的临床诊断均经病理学、影像学、临床随访等证实。**结果** 定性分析:23 例(48 个病灶)骨转移癌患者的  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像示 72.92% 病灶(35/48)呈异常浓聚;16 例良性退行性骨病变者  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像示 88.64% 病灶(39/44)无异常浓聚。半定量分析: $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像示 48 个骨转移灶的病灶与健侧放射性摄取比(RUR) =  $1.47 \pm 0.42$ , 44 个良性退行性骨病灶 RUR =  $1.09 \pm 0.38$ , 两者相比差异有显著性( $t=2.887$ ,  $P<0.01$ );而  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 显像示 48 个骨转移灶 RUR =  $1.96 \pm 0.25$ , 44 个良性退行性骨病灶 RUR =  $1.87 \pm 0.21$ , 差异无显著性( $t=1.178$ ,  $P>0.20$ )。**结论** 对  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨显像阳性患者,  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像在鉴别骨转移癌和良性退行性骨病中具有一定价值。

**【关键词】** 骨肿瘤; 肿瘤转移; 良性退行性骨病;  $^{99m}\text{Tc}$ -枸橼酸盐;  $^{99m}\text{Tc}$ -美罗酸盐; 鉴别诊断

## Differentiation of malignant and degenerative benign bone disease using $^{99m}\text{Tc}$ -citrate scintigraphy

GUO Rui<sup>1</sup>, JIN Jian-hua<sup>1</sup>, REN Yuan<sup>2</sup>, LI Si-jin<sup>1</sup>, LI Xian-feng<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-juan<sup>1</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Shanxi Tumor Hospital, Taiyuan 030013, China)

**【Abstract】Objective** To differentiate malignant and degenerative benign bone disease using  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate scintigraphy. **Methods** Thirty-nine patients (92 lesions) with confirmed malignant bone disease or degenerative benign bone disease were studied, for which the results of  $^{99m}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) scintigraphy were positive.  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate scintigraphy was performed within a time interval of 2-7 days after  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy. Visual analysis and semiquantitative analysis were applied. Each lesion was scored as malignant or benign, which was independently verified, using conventional techniques (histopathology, X-ray, CT, MRI and clinical follow up). **Results** In visual analysis of  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate imaging, most malignant lesions (35/48, 72.92%) clearly showed high radioactivity accumulation, while most benign lesions (39/44, 88.64%) had not obviously visible uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate. In semiquantitative analysis of  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate image, malignant lesions demonstrated a higher lesion-to-background radioisotope uptake ratio (RUR) than that of benign degenerative lesions ( $1.47 \pm 0.42$  vs.  $1.09 \pm 0.38$ ,  $t=2.887$ ,  $P<0.01$ ), while RUR of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP in the two groups is of the same ( $1.96 \pm 0.25$  vs.  $1.87 \pm 0.21$ ,  $t=1.178$ ,  $P>0.20$ ). **Conclusion**  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate scintigraphy is a promising method to differentiate malignant from benign degenerative lesions seen as areas of increased activity on  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy.

**【Key words】** Bone neoplasms; Neoplasms metastasis; Degenerative bone lesions;  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate;  $^{99m}\text{Tc}$ -medronate; Differential diagnosis

核素骨显像是判断恶性肿瘤有无骨转移的首选方法,常规  $^{99m}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐( $^{99m}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) 骨显像敏感性高,但特

作者单位: 1. 030001 太原,山西医科大学第一医院核医学科(郭睿,晋建华,李思进,李险峰,张晓娟); 2. 030012 太原,山西省肿瘤医院核医学科(任媛)

通讯作者: 晋建华(E-mail: jjh1225@126.com)

异性较低。 $^{99m}\text{Tc}$ -枸橼酸盐( $^{99m}\text{Tc}$ -citrate)被认为是一种炎症显像剂,近年来有研究者报道, $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 也可以聚集在肿瘤及骨转移病灶中<sup>[1,2]</sup>。本研究对  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨显像阳性的病灶再进行  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像,探讨  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像在骨转移癌与良性退行性骨病鉴别诊断中的价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

$^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨显像阳性的患者 39 例, 最终确诊为骨转移癌的患者 23 例, 其中男性 16 例、女性 7 例, 年龄为 38~79 岁, 平均年龄 58 岁; 良性退行性骨病患者 16 例, 其中男性 7 例、女性 5 例, 年龄为 51~85 岁, 平均年龄 65 岁。骨转移癌患者若同时伴有良性退行性骨病灶, 则按良、恶性分别计数病灶, 因此本研究共包含了 48 个骨转移癌病灶和 44 个良性退行性骨病灶。所有患者的骨病灶均经病理学、X 射线、CT、MRI 或者临床随访得到证实。

### 1.2 显像仪器及显像剂

仪器采用美国 ADAC 公司 Vertex 双探头 SPECT 仪。Citrate 冻干药盒由北京欣科思达新技术发展公司提供, 每支 citrate 内含 citrate 冻干粉 15mg, 氯化亚锡 300  $\mu\text{g}$ 。在无菌条件下将新鲜  $^{99m}\text{TcO}_4$  淋洗液 740~925 MBq (20~25 mCi) 直接注入 citrate 药盒中摇匀, 室温静置 15 min, 即得 pH 值为 5.0~6.0 的  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate。显像药物总体积不大于 2 ml, 放射化学纯度>95%。

### 1.3 显像方法

$^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像在常规  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 显像后 2~7 d 内完成。 $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 注射剂量 740~925 MBq, 2~3 h 后进行全身显像, 并在  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨显像相应异常部位行体层显像或局部静态显像。配平行孔低能高分辨准直器, 能峰设为 140 keV, 能窗窗宽设为 20%。全身显像时矩阵为 256×1024, 扫描速度为 15 cm/min。局部静态显像时采集每秒计数 1000 k, 矩阵为 256×256。体层显像时采 360°, 6°/帧, 30s/帧, 共 60 帧, 矩阵为 128×128。数据用 ADAC 专用计算机软件处理后得到图像。

### 1.4 结果判断

定性分析: 由 2 名核医学医师进行定性判断,  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 骨显像阳性的诊断标准为: 骨病灶处的局灶性放射性浓聚明显高于健侧对应部位或邻近正常骨组织。

半定量分析: 用感兴趣区技术测定病灶部位与对侧或邻近相应正常骨组织的放射性计数, 计算  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate、 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 的病灶与健侧放射性摄取比 (radioisotope uptake ratio, RUR)。计算结果行两

样本  $t$  检验。

## 2 结果

$^{99m}\text{Tc}$ -citrate 主要经泌尿系统排泄。注药后 2~3 h 显像时, 肾脏和膀胱活性最高, 心血池、肝、脾组织较高, 正常骨及软组织摄取低。少数病例有胆囊、肠道显影。

定性分析: 在 23 例 (48 个病灶)  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 显示异常浓聚灶的骨转移癌患者中, 有 17 例 (35 个病灶) 在相同部位  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像也表现为异常浓聚 (图 1), 灵敏度为 72.92%。在 16 例 (44 个病灶)  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 显示异常浓聚灶的良性退行性骨病患者中, 有 14 例 (39 个病灶) 在相应部位  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像无异常浓聚 (图 2), 特异度为 88.64%。

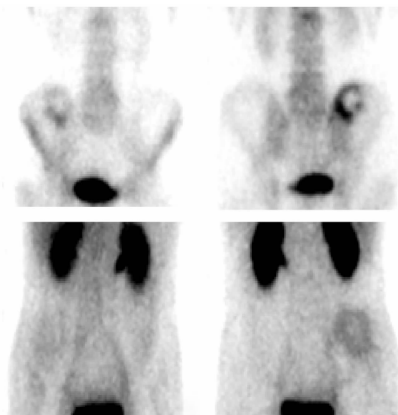


图 1 1 例肺癌骨转移癌患者局部显像结果。上排为  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 前、后位显像; 下排为  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 前、后位显像。在右肋骨翼骨转移病灶处均可见有  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 和  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 明显浓聚。

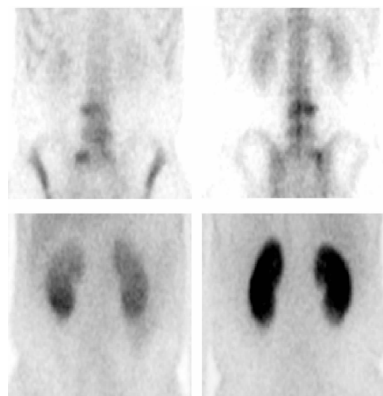


图 2 1 例腰椎退行性骨病患者局部显像结果。上排为  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 前、后位显像; 下排为  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 前、后位显像。 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 在骨组织腰椎退行性变病灶处有明显浓聚,  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 则未见明显浓聚。

半定量分析： $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像示 48 个骨转移灶与健侧的  $\text{RUR}=1.47\pm 0.42$ ，44 个良性退行性骨病灶与健侧的  $\text{RUR}=1.09\pm 0.38$ ，两者相比， $t=2.887$ ， $P<0.01$ ，差异有显著性；而  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 显像示 48 个骨转移灶与健侧的  $\text{RUR}=1.96\pm 0.25$ ，44 个良性退行性骨病灶  $\text{RUR}=1.87\pm 0.21$ ，两者相比， $t=1.178$ ， $P>0.20$ ，差异无显著性。

### 3 讨论

$^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨显像的良、恶性鉴别是临床颇为棘手的问题，有研究根据病灶数目、部位和摄取强度来鉴别诊断，认为 5 个或 5 个以上异常显像剂浓聚灶高度提示恶性可能，但也有有人认为用这种方法预测的价值较低<sup>[3]</sup>。介入性骨显像及亲肿瘤阳性显像等已取得一定进展，但其临床应用仍不理想。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 的特异性高，但敏感性低于  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨显像， $^{18}\text{F}$ -NaF 骨显像的敏感性、特异性均高，但由于检查费用高、药物来源不便而限制了其临床应用<sup>[4,5]</sup>。

$^{99m}\text{Tc}$ -citrate 是一种炎症显像剂，Ercan 等<sup>[6]</sup>于 1992 年首先报道了其在炎症中的药物代谢动力学特点，发现  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 可通过炎症部位受损的毛细血管早期浓聚于炎症病灶。1998 年以来 Sharma 等<sup>[1,2]</sup>对临床不易鉴别骨良、恶性病变的患者先后行  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 和  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像研究，发现两者结合在骨良、恶性病变鉴别中具有一定诊断价值。其可能的机制是：①炎症时  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 很大程度上只局限于细胞外，但在肿瘤时由于细胞膜结构的不正常， $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 在肿瘤细胞内的转运增加。②与  $^{201}\text{Tl}$  的可逆性转运机制类似， $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 被转运到细胞内。③ $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 参与内质网和线粒体的枸橼酸循环。

本研究 48 个骨转移病灶中有 35 个  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 异常浓聚，灵敏度为 72.92%；44 个良性退行性骨病灶中有 39 个病灶呈  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 阴性显像，特异度为 88.64%，与 Sharma 等<sup>[1]</sup>研究报道的灵敏度和特异度分别达 97.8%和 95%相比较低。这与研究者所选择的病例不同有关，Sharma 等所选用的病例是在该项检查进行前已确诊的病例，此类病例的显像相对典型，而本研究选择的病例包括确诊和未确诊的病例，因此敏感性、特异性也相对低，但更符合临床实际。武兆忠等<sup>[7]</sup>的研究结果表明， $^{99m}\text{Tc}$ -

citrate 显像诊断骨转移癌的敏感性、特异性均较低，这一差异与病例选择、骨转移程度、部位、显像技术处理等因素有关。本研究对全部病例进行了体层或局部平面显像，发现了一些平面显像未能探测到的病灶，而进行  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像时，两者的 RUR 分别为  $1.47\pm 0.42$  和  $1.09\pm 0.38$ ，差异具有显著性，与 Sharma 等<sup>[1]</sup>的报道相一致。因此，对  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨显像阳性患者进一步进行  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像，对骨转移癌和良性退行性骨病的鉴别具有一定的临床价值。

本研究有 6 例骨转移癌  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像呈阴性，2 例良性退行性骨病  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像呈阳性，这可能与疾病早期、病灶累计局部血管或新生血管生成多少等因素有关。另外， $^{99m}\text{Tc}$ -citrate 显像时正常骨组织显示不清，而且肾脏和膀胱活性较高，故靠近肾脏的腰椎、靠近膀胱的骨盆部分受到散射的影响较大，易导致该部位显像的假阴性，因此必要时需局部体层或改变体位进行图像采集<sup>[8]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Sharma R, Mondal A, Bhatnagar A, et al. Differentiation of malignant and degenerative benign bone disease using Tc-99m MDP and Tc-99m citrate scintigraphy[J]. Clin Nucl Med, 1998, 23 (11): 758-763.
- [2] Bhatnagar A, Mishra P, Sharma R, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate: a new bone imaging radiopharmaceutical[J]. Nucl Med Commun, 1999, 20(11): 1067-1076.
- [3] Jacobson AF, Stomper PC, Jochelson PC, et al. Association between number and sites of new bone abnormalities and presence of skeletal metastasis in patients with breast cancer [J]. J Nucl Med, 1990, 31(4): 387-392.
- [4] Fogelman I, Cook G, Israel O, et al. Positron emission tomography and bone metastases[J]. Semin Nucl Med, 2005, 35(2): 135-142.
- [5] Gayed I, Vu T, Johnson M, et al. Comparison of bone and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in the evaluation of bony metastases in lung cancer [J]. Mol Imaging Biol, 2003, 5(1): 26-31.
- [6] Ercan MT, Aras T, Unlenen E, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -citrate versus  $^{67}\text{Ga}$ -citrate for the scintigraphic visualization of inflammatory lesions [J]. Nucl Med Biol, 1993, 20(7): 881-887.
- [7] 武兆忠, 吴波以, 林伟, 等.  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP、 $^{99m}\text{Tc}$ -(V)DMSA 和  $^{99m}\text{Tc}$ -Citrate 显像对骨组织良恶性疾病鉴别诊断的对比研究[J]. 核技术, 2003, 26(8): 633-637.
- [8] Strobel K, Burger C, Seifert B, et al. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(5): W467-W474.