

· 综 述 ·

PET/CT 在骨骼疾病诊断中的临床应用

郭 静¹, 赵 欣¹, 吉蘅山¹, 罗 敏², 孙晶晶¹

〔摘要〕 常规 X 线、CT 难以早期发现大多数骨骼疾病, PET/CT 则可从骨骼疾病的代谢角度早期分析探查病灶, 临床常用的诊断骨骼病变的正电子显像剂有¹⁸F-FDG、¹⁸F-NaF。PET/CT 显像在骨骼疾病的诊断中能够提供较多有益的信息。

〔关键词〕 PET/CT; 骨骼疾病; 放射线核素

〔中图分类号〕 R817.8 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.05.022

X 线平片可以发现骨骼系统的疾病, 但是难以早期发现, CT 和 MRI 可以提供清楚的病灶边界并在疾病的鉴别诊断中起关键作用, 但是无法从疾病代谢角度早期发现病灶^[1-3]。核素骨扫描由于敏感性高可从代谢角度早期发现骨肿瘤而广泛应用于临床, 其中,⁹⁹Tc^m-亚甲基二磷酸盐(⁹⁹Tc^m-MDP)骨扫描在评价肿瘤骨转移方面起着非常重要的作用, 虽简便、灵敏但特异性较差。近年来, 随着正电子显像的应用不断增加, 其对骨骼疾病, 尤其是骨肿瘤的诊断价值越来越受到重视^[4-6]。

¹⁸F-氟化物最早作为骨显像剂的临床应用可以追溯到 20 世纪 60 年代, 并于 1972 年正式被美国 FDA 批准命名为正电子发射断层扫描 (PET) 示踪剂^[7]。在扫描显像被广泛使用的早些时期, ¹⁸F-氟化物是临床最为常用的骨显像剂。然而, 随着上世纪 70 年代伽马闪烁照相机的发明和⁹⁹Tc^m 标记的磷酸盐混合物的使用, 由于⁹⁹Tc^m 有其特殊的理化特性, ¹⁸F-氟化物作为骨显影剂迅速地被⁹⁹Tc^m 标记的放射性药物所代替。近年来, 随着正电子发射型断层显像仪/计算机断层扫描 (PET/CT) 的广泛应用, ¹⁸F-氟化物作为骨扫描显像剂的临床应用价值重新被认识。越来越多的证据表明, PET/CT 骨扫描要明显优于亚甲基二磷酸盐 (MDP) 骨显像, 且由于⁹⁹Mo/⁹⁹Tc^m 发生器的生产短缺, 进一步促进了正电子 PET/CT 显像剂的研究及应用^[6,8]。

1 分类及显像原理

常用的诊断骨骼病变的正电子 PET/CT 显像剂主要有两种:¹⁸F-氟化钠(¹⁸F-fluoride, ¹⁸F-NaF)、¹⁸F-

脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG), 这两种显像剂的显像原理各有不同。

1.1 ¹⁸F-NaF PET/CT 显像原理 ¹⁸F-NaF 应用于骨显像可以追溯到 20 世纪 60 年代, 其显像机制与⁹⁹Tc^m-MDP 相似, 其在骨骼系统的沉积依靠骨骼的局部血流和成骨反应。如同大多数放射性示踪剂一样, ¹⁸F-NaF 也是通过静脉注射给药, 在血浆中¹⁸F-NaF 以指数形式被迅速清除, 最终通过肾脏排泄。¹⁸F-NaF 到达骨骼处, 通过与羟基磷灰石晶体表面结合, ¹⁸F 离子和羟基交换, 形成氟磷灰石, 使骨聚集处产生放射性显影。当骨组织血流量增加、成骨细胞活跃和新骨形成时, 可较正常骨聚集更多的显影剂, 呈现出异常的放射性浓集区; 当骨组织血流量减少或破骨细胞更加活跃产生明显溶骨效应时, 则显像剂聚集减少, 形成放射性缺损区^[7,9]。

虽然¹⁸F-NaF 与⁹⁹Tc^m-MDP 的显像机制相似, 但¹⁸F-NaF 较后者有其优点。首先¹⁸F-NaF 几乎不与血浆蛋白结合, 有近 50% 沉积于骨骼, 而后者与血浆蛋白有不同程度的结合, 且¹⁸F-NaF 骨骼摄取量是⁹⁹Tc^m-MDP 的 2 倍左右; 其次¹⁸F-NaF 血浆清除率明显较后者快, 静脉注射后 30 ~ 60 min 即可达到很高的骨骼和本底的对比, 而⁹⁹Tc^m-MDP 常需数小时方可形成明显的对比; 最后 PET/CT 的空间分辨率度为 3 ~ 6 mm, 而 SPECT 为 4 ~ 15 mm, 所以¹⁸F-NaF PET/CT 骨显像的分辨率更高, 显示解剖学定位更精确^[4,6,10]。

1.2 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像原理 ¹⁸F-FDG 是一种最常用的正电子肿瘤显像剂, 它是葡萄糖类似物, 在组织中的沉积反映了肿瘤组织葡萄糖的利用率。由于大部分骨转移瘤细胞对葡萄糖消耗量明显增加, ¹⁸F-FDG 被肿瘤细胞摄取后在己糖激酶的作用下磷酸化, 生成¹⁸F-FDG-6-磷酸盐, 后者不能继续参加糖代谢反应而滞留在细胞内, 从而形成瘤细胞

作者单位: 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院核医学科; 2. 238200 安徽马鞍山, 马鞍山市和县第二人民医院感控科

通讯作者: 孙晶晶, E-mail: 59226628@qq.com

对 ^{18}F -FDG 摄取上升。瘤细胞对 ^{18}F -FDG 摄取程度与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 不同,它不是依靠局部骨骼的成骨反应,而取决于肿瘤细胞的酵解酶和细胞膜的葡萄糖转运体水平。通常恶性程度高的肿瘤较正常组织和低恶性程度肿瘤有更高的葡萄糖利用率,所以在 PET/CT 显像上浓集区更为明显。利用 ^{18}F -FDG PET/CT 的代谢评估特性,临床上可以用其鉴别良、恶性肿瘤,并可对肿瘤的恶性程度进行分级^[11]。

近年来, ^{18}F -FDG PET/CT 显像不仅常在骨骼系统肿瘤中使用,在全身性肿瘤疾病的诊断中应用也越来越广泛,成为肿瘤诊断的热点。骨肿瘤中异常的 ^{18}F -FDG 浓集是肿瘤细胞代谢的直接证据,代表了骨肿瘤的代谢活性和肿瘤的恶性程度,因此较 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨显像, ^{18}F -FDG PET/CT 可以在肿瘤仅侵及骨髓,还未引起骨盐代谢改变时就可以探及,而此时 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨显像常为阴性,因此 ^{18}F -FDG PET/CT 可用以早期诊断骨肿瘤,为患者的临床治疗提供早期依据。但在某些肿瘤组织的显像中, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨显像提示浓集异常, ^{18}F -FDG PET/CT 骨显像却呈阴性,这可能与病灶的葡萄糖代谢水平较低(如成骨性病变)或肿瘤侵犯骨质部分大于骨髓部分有关^[4,12]。

2 PET/CT 显像在骨骼疾病中的临床应用

虽然 PET/CT 显像在原发性骨肿瘤的应用屡有报道,但在临床其主要应用于转移性骨肿瘤的诊断,尤其是在前列腺癌、乳腺癌及肺癌的骨转移中有广泛的应用^[6]。

2.1 PET/CT 显像在恶性骨骼肿瘤诊断中的应用 在恶性骨转移瘤中,由于肿瘤局部血流量增加以及成骨反应的增强,引起示踪剂如 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 在骨骼的沉积也相应增加,因此 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP SPECT 全身骨扫描在诊断成骨性骨转移瘤(如前列腺癌、部分乳腺癌等的骨转移)方面有较高的敏感性,而在探查溶骨性骨转移瘤(肺癌骨转移等)方面的敏感性相对于 ^{18}F -FDG PET/CT 显像要低^[13-15]。根据 PET 显像原理,示踪剂 ^{18}F 并不具有肿瘤特异性,而肿瘤患者以老年人为主,就诊时除肿瘤疾病时常合并其他骨骼退行性病变,有时这些良性骨骼系统疾病在 PET 显像上和骨转移瘤有相似的浓集区,从而导致了假阳性的结果^[6]。所以临床上有时难以仅根据 PET 的显像结果鉴别诊断出骨转移瘤和部分良性骨肿瘤,甚至一些骨退行性病变。随着 PET 分辨率的增高和层析能力的加强,并结合 CT 技术,在 PET 显像时较高的浓集区结合相应部位的 CT 图像,可明

显降低诊断中假阳性。Even-Sapir 等^[16]对 44 例肿瘤患者比较了 ^{18}F -FDG PET/CT 和 ^{18}F -FDG PET 诊断特异性,发现以病变为基础时,前者特异性为 97%,而后者为 72%;以患者为基础时,前者特异性为 88%,而后者为 56%。

众多研究者对 ^{18}F -FDG PET/CT 显像诊断骨肿瘤的价值进行了报道,并在多癌种如前列腺、乳腺癌、肺癌及甲状腺癌骨转移中都表明其诊断的敏感性、特异性及准确率均要优于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨扫描^[14,17-18]。Tateishi 等^[19]荟萃分析 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断骨转移瘤准确性,表明 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断骨转移瘤的敏感性和特异性均明显高于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨扫描,究其原因可能与 ^{18}F -FDG PET/CT 扫描过程中的“超级显像”模式相关^[20]。“超级显像”模式的特点包括:较周围软组织,骨骼示踪剂吸收显著增加;无或仅具微弱的尿路显影;均一的中轴骨示踪剂沉积^[21]。虽然 ^{18}F -FDG PET/CT 显像在骨肿瘤的诊断中有明显的优势,但其探查不同类型骨转移瘤的价值不同,原因可能如下^[4,22]:①原发肿瘤类型不同:继发性骨转移瘤按转移病灶形态不同可分为溶骨性、成骨性和混合型,3 种类型骨转移瘤的成骨反应程度和糖酵解率不同,因此 ^{18}F -FDG PET/CT 显像在以成骨反应为主的病变的探查效率要低于以溶骨反应为主的病灶,而 ^{18}F -NaF PET/CT 探查成骨病灶效率较高。②肿瘤侵蚀部位不同:骨转移瘤侵蚀骨皮质时更容易发生成骨反应,易被 ^{18}F -NaF PET/CT 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨扫描发现;骨松质病变以溶骨性病变为主,更容易被 ^{18}F -FDG PET/CT 显像探查。③治疗与否:有文献报道,多数未经治疗的骨转移瘤病变 ^{18}F -FDG PET/CT 显像阳性,而治疗后病变仅表现为 CT 阳性而 PET 阴性,可能与病灶处成骨活动增强有关。

2.2 PET/CT 显像在良性骨骼疾病中的应用 近年来,随着 PET/CT 显像技术的推广,其在良性骨骼疾病中的应用也得到发展。PET/CT 可应用于青少年腰背痛病因的探查,有文献报道 PET/CT 探查引起青少年腰背痛的良性骨疾病有腰椎滑脱、骨样骨瘤、椎间盘突出及脊柱或关节处的骨折等^[23-25]。此外,PET/CT 在诊断骨缺血性坏死、髌突发育过度、假体松动和非典型足痛方面也有一定的价值^[6]。近期,Kong 等^[26]对 ^{18}F -FDG PET/CT 探查 10 例颈椎骨样骨瘤进行报道,认为其灵敏度和特异性明显优于其他影像学检查。但在老年人中,因骨骼发生退行性变较多,显像后常有浓集区,为鉴别诊断带来一定困难^[27]。

PET/CT 显像在骨骼疾病诊断中,尤其在骨转移瘤方面,较传统⁹⁹Tc^m-MDP 骨扫描而言,PET/CT 显像技术的灵敏度和特异性有明显的优势。PET/CT 显像的示踪剂因其独特的理化特点,可早期发现病灶处血流和代谢改变,可为骨骼疾病的早期诊断及治疗提供依据。现阶段 PET/CT 显像的费用仍较昂贵,是限制其在诊断良性骨骼疾病中应用的主要原因之一。随着技术进步和推广,PET/CT 显像在诊断骨骼疾病方面会提供更多价值。

【参考文献】

- [1] Costelloe CM, Madewell JE. Radiography in the initial diagnosis of primary bone tumors[J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 200(1): 3-7.
- [2] Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, et al. Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs[J]. Radiology, 1980, 134(3): 577-583.
- [3] 黎茂尧, 梁芳, 朱军艺, 等. 假性甲状旁腺功能减退症 12 例诊治分析[J]. 东南国防医药, 2014, 16(2): 166-167.
- [4] 房娜, 张宁, 崔新建. 核素骨扫描及 PET 显像诊断骨转移瘤的价值[J]. 齐鲁医学杂志, 2009, 24(1): 85-86, 89.
- [5] Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE. FDG PET/CT of primary bone tumors[J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 202(6): 521-531.
- [6] Li Y, Schiepers C, Lake R, et al. Clinical utility of (18)F-fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases[J]. Bone, 2012, 50(1): 128-139.
- [7] Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning[J]. J Nucl Med, 1962, 3: 332-334.
- [8] Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, et al. ¹⁸F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography[J]. Semin Nucl Med, 2007, 37(6): 462-469.
- [9] Rich C, Ensink J. Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings[J]. Nature, 1961, 191: 184-185.
- [10] Rahmim A, Zaidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges[J]. Nucl Med Commun, 2008, 29(3): 193-207.
- [11] Duet M, Pouchot J, Liote F, et al. Role for positron emission tomography in skeletal diseases[J]. Joint Bone Spine, 2007, 74(1): 14-23.
- [12] 韩丽君, 屈婉莹, 潘纪成, 等. 正电子发射计算机断层摄影-CT 诊断骨转移瘤的临床价值[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(11): 1157-1161.
- [13] 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[J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(9): 1305-1311.
- [14] Schirrmeyer H, Guhlmann A, Kotzerke J, et al. Early detection

- and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(8): 2381-2389.
- [15] Petren-Mallmin M, Andreasson I, Ljunggren O, et al. Skeletal metastases from breast cancer: uptake of ¹⁸F-fluoride measured with positron emission tomography in correlation with CT[J]. Skeletal Radiol, 1998, 27(2): 72-76.
- [16] Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with ¹⁸F-fluoride PET/CT and comparison between ¹⁸F-fluoride PET and ¹⁸F-fluoride PET/CT[J]. J Nucl Med, 2004, 45(2): 272-278.
- [17] Schirrmeyer H, Guhlmann A, Elsner K, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus ¹⁸F PET[J]. J Nucl Med, 1999, 40(10): 1623-1629.
- [18] Withofs N, Grayet B, Tancredi T, et al. ¹⁸F-fluoride PET/CT for assessing bone involvement in prostate and breast cancers[J]. Nucl Med Commun, 2011, 32(3): 168-176.
- [19] Tateishi U, Morita S, Taguri M, et al. A meta-analysis of ¹⁸F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor[J]. Ann Nucl Med, 2010, 24(7): 523-531.
- [20] Li Y, Tafti BA, Shaba W, et al. Superscan pattern of F-18 sodium fluoride PET/CT study in a case of prostate cancer[J]. Clin Nucl Med, 2011, 36(11): 1046-1048.
- [21] Buckley O, O'Keeffe S, Geoghegan T, et al. ^{99m}Tc bone scintigraphy superscans: a review[J]. Nucl Med Commun, 2007, 28(7): 521-527.
- [22] 钱建军, 田野. 放射治疗中肿瘤靶区勾画的主观差异性分析[J]. 核技术, 2007, 30(7): 605-609.
- [23] Ovadia D, Metser U, Lievshitz G, et al. Back pain in adolescents: assessment with integrated ¹⁸F-fluoride positron-emission tomography-computed tomography[J]. J Pediatr Orthop, 2007, 27(1): 90-93.
- [24] Lim R, Fahey FH, Drubach LA, Connolly LP, Treves ST. Early experience with fluorine-18 sodium fluoride bone PET in young patients with back pain[J]. J Pediatr Orthop, 2007, 27(3): 277-282.
- [25] 高瞻. 核素骨显像在肿瘤临床中的应用[J]. 东南国防医药, 2009, 11(6): 523-526.
- [26] Kong J, Xiao H, Liu T, et al. The valuation of using FDG PET-CT in detecting osteoid osteoma of the cervical spine[J]. J Spinal Disord Tech, 2014, 28(2): E67-73.
- [27] 王德元, 李智刚, 邓永忠, 等. 前后路内固定手术治疗胸腰椎段脊柱结核的临床研究[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(2): 99-101.

(收稿日期: 2015-06-09; 修回日期: 2015-07-09)

(本文编辑: 张仲书)