

¹⁸F-FET PET 显像在脑胶质瘤中的研究进展

宋双双 卢洁

首都医科大学宣武医院放射科, 北京 100053

通信作者: 卢洁, Email: imaginglu@hotmail.com

【摘要】 氨基酸类 PET 在胶质瘤影像检查中应用广泛, 尤其是¹⁸F-酪氨酸(¹⁸F-FET) PET 显像在脑胶质瘤的诊疗工作中起着重要作用。该文主要综述近年来有关¹⁸F-FET PET 显像在脑胶质瘤诊断及鉴别诊断、指导治疗、评估疗效及预后预测等方面的应用现状。

【关键词】 神经胶质瘤; 正电子发射断层显像术; 酪氨酸; 发展趋势

基金项目: 北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(DFL20180802)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200317-00108

Research progresses of ¹⁸F-FET PET in brain gliomas

Song Shuangshuang, Lu Jie

Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Lu Jie, Email: imaginglu@hotmail.com

【Abstract】 Amino acid tracer *O*-(2-[¹⁸F] fluoroethyl)-*L*-tyrosine (¹⁸F-FET) PET plays a pivotal role in the clinical management of gliomas. In this article, the application of ¹⁸F-FET PET in tumor diagnosis and differentiation with other diseases, treatment guidance, treatment response assessment and prognosis prediction of gliomas are reviewed.

【Key words】 Glioma; Positron-emission tomography; Tyrosine; Trends

Fund program: Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan (DFL20180802)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200317-00108

胶质瘤是最常见的颅内原发性恶性肿瘤, 其中恶性程度最高的胶质母细胞瘤治疗后中位生存期仅 15 个月^[1-2]。MRI 是脑胶质瘤主要检查手段, 但在鉴别肿瘤复发与假性进展、随访肿瘤疗效等方面有一定局限性。近年来, 氨基酸类 PET 显像剂逐渐应用于胶质瘤^[3], 其较临床常用的¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)可更清晰地显示肿瘤范围, 较¹¹C-蛋氨酸(methyl-*L*-methionine, MET)有更长的半衰期(110 与 20 min), 在脑胶质瘤术前诊断、分级与分型、疗效评估及预后预测等方面具有优势。本文对¹⁸F-酪氨酸(*O*-(2-[¹⁸F] fluoroethyl)-*L*-tyrosine, FET) PET 显像在脑胶质瘤的研究现状做一综述。

一、¹⁸F-FET PET 显像原理

¹⁸F-FET 属于大分子中性氨基酸, 通过特定氨基酸转运蛋白尤其是 *L* 型氨基酸运载体 1 (*L*-type amino acid transporter-1, LAT1) 转运^[4]。¹⁸F-FET 显像机制: 肿瘤细胞生长速度快, 蛋白质合成增长快, 引起氨基酸需求增加, 因此肿瘤组织对氨基酸摄取量较高, 呈现高代谢; 而正常脑组织没有明显蛋白质合成代谢, 对氨基酸需求量低, 因而显像呈低摄取。与¹¹C-MET 和¹⁸F-FDG 相比, ¹⁸F-FET 在炎性细胞和炎性淋巴结中的摄取较低, 对检测肿瘤细胞具有高度特异性^[5]; 脑脓肿、脱髓鞘、癫痫等也有¹⁸F-FET 摄取, 但非肿瘤病灶多呈相对低代谢^[6]。

二、¹⁸F-FET PET 显像在胶质瘤诊断及鉴别诊断中的应用

1. ¹⁸F-FET PET 显像对胶质瘤的诊断。¹⁸F-FET PET 显像对于颅内肿瘤与非肿瘤性病变鉴别至关重要。1 项包含 13 个

¹⁸F-FET PET 研究, 共 462 例患者的 meta 分析显示, 脑内肿瘤性病变的 FET 代谢常高于非肿瘤病变, ¹⁸F-FET PET 诊断原发性脑肿瘤的灵敏度为 82%, 特异性为 76%, 平均肿瘤靶/本比(tumor-to-brain ratio, TBR) > 1.6、最大 TBR > 2.1 时的诊断效能最高, 受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC) 为 0.84^[7]。Hutterer 等^[8]对 393 例患者进行研究, 发现¹⁸F-FET PET 鉴别脑肿瘤与非肿瘤性病变的灵敏度与特异性分别为 87% 和 68%。Rapp 等^[9]分析了 174 例脑肿瘤(其中 168 例胶质瘤)与 25 例非肿瘤性病变的¹⁸F-FET PET 特征, 发现最大 TBR = 2.5 可实现肿瘤与非肿瘤性病变的最佳鉴别, 特异性高达 92%, 但灵敏度相对较低(57%), 准确性为 62%。有研究显示约 30% 的 I ~ II 级星形细胞瘤¹⁸F-FET PET 显像不表现出明显的高放射性摄取, 因而病变为低¹⁸F-FET 摄取时不能排除胶质瘤可能^[10]。¹⁸F-FET PET 显像亦存在假阳性, 如脑梗死发生 7 d 后、脑出血 14 d 后或脑胶质瘤高剂量放疗后 6 个月内可出现¹⁸F-FET 摄取升高^[10]。

2. ¹⁸F-FET PET 显像辅助胶质瘤分级。WHO 将胶质瘤分为 I ~ IV 级, 不同级别胶质瘤¹⁸F-FET 摄取存在重叠, ¹⁸F-FET PET 显像 TBR 鉴别高、低级别胶质瘤的灵敏度约为 71% ~ 80%, 特异性约 56% ~ 85%, 鉴别高、低级别胶质瘤的平均 TBR 和最大 TBR 的阈值分别为 1.9 ~ 2.0 和 2.5 ~ 2.7^[10]。静态¹⁸F-FET PET 显像很难准确预测胶质瘤级别, 原因主要为胶质瘤中的少突胶质细胞成分对 FET 的摄取相对较高, 这可能与少突胶质细胞瘤的细胞密度、*L* 型氨基酸转运蛋白转

运速率或微血管密度较同级别星形细胞瘤高有关^[11]。¹⁸F-FET PET 动态显像的方法可为高低级别胶质瘤的鉴别提供更多信息^[12]。Albert 等^[13]回顾性分析了 314 例病理学确诊的初发胶质瘤 40 min 动态显像数据,发现早期(5~15 min)图像较标准时间(20~40 min)图像能更准确鉴别高、低级别胶质瘤,准确性从 70%提高至 77%。当无条件实现动态显像时,可采取早期显像的方式替代。1 项包含 23 个研究共 994 例患者的 meta 分析显示¹⁸F-FET PET 对胶质瘤术前分级的灵敏度明显高于¹⁸F-FDG PET 显像(88%和 63%);而¹⁸F-FDG PET 的特异性更高(89%和 57%)^[14]。

3. ¹⁸F-FET PET 显像预测胶质瘤基因型。2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类新增了分子亚型的内容,规定必须结合组织形态学、WHO 分级和生物标志 3 个层次对胶质瘤做出综合诊断,其中最重要的是异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变和染色体 1p/19q 联合性缺失状态,其与胶质瘤分子分型、个体化治疗方案、术后放疗疗效等关系密切^[15]。Verger 等^[16]根据这一新标准将 90 例初诊且未经治疗的脑胶质瘤分为 IDH-突变伴 1p/19q 联合缺失(16 例)、IDH-突变星形细胞瘤(27 例)及 IDH-野生型胶质母细胞瘤(47 例)3 组,发现平均及最大 TBR、达峰时间(time to peak, TTP)和斜率均有助于鉴别 IDH-突变型星形细胞瘤与 IDH-野生型胶质母细胞瘤,其中平均 TBR 诊断效能最高,最佳阈值为 1.95,灵敏度、特异性及准确性分别为 89%、67%和 81%;平均和最大 TBR、TTP 和斜率均有助于预测 IDH 突变状态,多参数联合预测的准确性高达 73%。Kunz 等^[17]探索了动态¹⁸F-FET PET 显像在 98 例 MRI 增强阴性胶质瘤中的应用价值,发现 52 例(90.4%)WHO II 级 IDH-突变型胶质瘤表现出均质上升型时间-活度曲线(time-activity curve, TAC),17 例(100%)III 级 IDH-突变型胶质瘤表现为混合型 TAC,而 22 例(100%)III/IV 级 IDH-野生型胶质瘤表现出均质下降型 TAC。Vettermann 等^[18]的研究显示, IDH-野生型胶质瘤最大 TBR 明显大于 IDH-突变型胶质瘤(2.9 与 2.3),且前者最小 TTP 明显短于后者,取值 12.5 时预测 IDH-野生型胶质瘤效能最佳,阳性预测值与阴性预测值分别为 87%与 72%,AUC 为 0.796。

三、¹⁸F-FET PET 显像指导胶质瘤治疗

由于胶质瘤的内部异质性特征, MRI 增强检查难以显示胶质瘤增殖活性最强的区域,且部分胶质瘤增强扫描呈不明显强化^[2]。¹⁸F-FET PET 显像则不受血-脑屏障的影响,可更准确地显示肿瘤范围^[19]。有研究报道,¹⁸F-FET PET 显示肿瘤术后残留的灵敏度高于 MRI,推荐使用¹⁸F-FET PET 作为 MRI 的辅助检查评估肿瘤术后残留^[20]。¹⁸F-FET PET 可辅助勾画胶质瘤放疗靶区,但其对提高胶质瘤预后的价值尚未确定^[21]。有研究显示, MRI 和¹⁸F-FET PET 在识别胶质瘤肿瘤体积方面的一致性差(平均一致性指数仅 0.39)^[22]。Lohmann 等^[23]前瞻性研究了¹⁸F-FET PET 与 MRI 增强在测定 50 例胶质母细胞瘤患者肿瘤体积中的差异,发现在 43 例患者中¹⁸F-FET PET 显示体积明显大于 MRI 增强所示体积[(21.5±14.30)与(9.4±11.3) ml]; Song 等^[24]通过穿刺活组织检查进一步证实了这一结论,建议结合 2 种成像方式指导胶质瘤治疗。

四、¹⁸F-FET PET 显像鉴别脑胶质瘤复发与放疗后改变

MRI 难以鉴别肿瘤真性复发与假性进展,其强化区域不能反映肿瘤新生或放疗后的非特异性变化。Kebir 等^[25]分析 26 例于放疗 3 个月后出现强化病灶的胶质母细胞瘤患者的¹⁸F-FET PET 表现,19 例为真性复发,7 例为假性进展,前者最大及平均 TBR 均明显大于后者(2.4±0.1 与 1.5±0.2; 2.1±0.1 与 1.5±0.2),其中最大 TBR 为鉴别二者的最佳指标,当阈值为 1.9 时,鉴别二者的灵敏度、特异性和准确性分别为 84%、86%及 85%。胶质瘤放疗引起的放射性坏死可发生于放疗结束后数月甚至数年。对比动态¹⁸F-FET PET 显像与常规 MRI 区分胶质瘤患者肿瘤复发与治疗反应,132 例中 16%的患者 2 种检查结论不一致,常规 MRI 诊断准确性为 84%,而¹⁸F-FET PET 准确性达 93%;当 TBR≥2 或 TTP<45 min 时,阳性预测值 100%,灵敏度和特异性分别为 93%和 100%,¹⁸F-FET PET 有助于鉴别肿瘤复发与治疗相关反应^[26]。

五、¹⁸F-FET PET 显像评估胶质瘤疗效与预后

¹⁸F-FET PET 可评估胶质瘤疗效,疗效好的胶质瘤常表现出氨基酸摄取减少^[27]。¹⁸F-FET PET 能够比 MRI 更早评估贝伐单抗抗体(简称单抗)对胶质瘤抗血管生成治疗的疗效,对于血-脑屏障完整因而不表现强化的胶质瘤,¹⁸F-FET PET 可作为 MRI 的替代检查^[28]。1 项前瞻性研究评估了胶质母细胞瘤术后、放疗后¹⁸F-FET 摄取早期变化的预后价值,发现放疗后 TBR 降低>10%的患者无进展生存期和总生存期长于摄取稳定或增加的患者^[29]。有学者用动态¹⁸F-FET PET 显像评估 98 例 MRI 增强阴性胶质瘤患者的预后,发现不同 TAC 特征的胶质瘤患者 5 年生存率不同,呈现均质上升型、混合型与均质下降型 TAC 的胶质瘤患者,其生存率分别为 85%、47%和 19%;均质上升(下降)型 TAC 的胶质瘤最小 TTP 均>25 min(<12.5 min),且 TAC 呈现均质上升、最小 TTP 较长患者的无进展生存期较短^[28]。

六、展望

¹⁸F-FET PET 显像已逐渐应用于胶质瘤的诊疗过程,较长的半衰期和更高的 TBR 使其更具优越性。一体化 PET/MR 的逐渐普及和多模态影像技术的联合不仅能为脑胶质瘤的形态学、结构特征提供全面视角,还有望进一步反映肿瘤内部的病理生理特性甚至分子水平特征,为脑胶质瘤的精准诊断、治疗方案制订、预后评估及疗效预测提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010[J]. Neuro Oncol, 2013, 15 Suppl 2: ii1-56. DOI:10.1093/neuonc/not151.
- [2] Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6): e315-e329. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30194-8.
- [3] 周维燕,华逢春,肖见飞,等.¹¹C-MET PET 显像对术前脑胶质瘤分级判断及对 IDH1 基因突变的预测价值[J].中华核医学与分

- 子影像杂志, 2020, 40(3): 153-158. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190729-00138.
- Zhou WY, Hua FC, Xiao JF, et al. Preoperative ^{11}C -methionine PET imaging in glioma grading efficacy and its predictive value for IDH1 gene mutation status[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(3): 153-158. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190729-00138.
- [4] McConathy J, Yu W, Jarkas N, et al. Radiohalogenated nonnatural amino acids as PET and SPECT tumor imaging agents[J]. Med Res Rev, 2012, 32(4): 868-905. DOI:10.1002/med.20250.
- [5] Salber D, Stoffels G, Pauleit D, et al. Differential uptake of O -(2- ^{18}F -fluoroethyl)- L -tyrosine, L -3H-methionine, and 3H-deoxyglucose in brain abscesses[J]. J Nucl Med, 2007, 48(12): 2056-2062. DOI:10.2967/jnumed.107.046615.
- [6] Hutterer M, Ebner Y, Riemenschneider MJ, et al. Epileptic activity increases cerebral amino acid transport assessed by ^{18}F -fluoroethyl- L -tyrosine amino acid PET: a potential brain tumor mimic[J]. J Nucl Med, 2016, 58(1): 129-137. DOI: 10.2967/jnumed.116.176610.
- [7] Dunet V, Rossier C, Buck A, et al. Performance of ^{18}F -fluoro-ethyl-tyrosine (^{18}F -FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and Metaanalysis[J]. J Nucl Med, 2012, 53(2): 207-214. DOI:10.2967/jnumed.111.096859.
- [8] Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, et al. [^{18}F]-fluoro-ethyl- L -tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma[J]. Neuro Oncol, 2013, 15(3): 341-351. DOI:10.1093/neuonc/nos300.
- [9] Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, et al. Diagnostic performance of ^{18}F -FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma[J]. J Nucl Med, 2013, 54(2): 229-235. DOI: 10.2967/jnumed.112.109603.
- [10] Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [^{18}F]FDG; version 1.0[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(3): 540-557. DOI:10.1007/s00259-018-4207-9.
- [11] Stockhammer F, Plotkin M, Amthauer H, et al. Correlation of F-18 -fluoro-ethyl-tyrosin uptake with vascular and cell density in non-contrast-enhancing gliomas[J]. J Neurooncol, 2008, 88(2): 205-210. DOI:10.1007/s11060-008-9551-3.
- [12] Calcagni ML, Galli G, Giordano A, et al. Dynamic O -(2- ^{18}F)-fluoroethyl- L -tyrosine (F-18 FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy[J]. Clin Nucl Med, 2011, 36(10): 841-847. DOI:10.1097/RLU.0b013e3182291b40.
- [13] Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B, et al. Early static ^{18}F -FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20-40 min scans[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(6): 1105-1114. DOI:10.1007/s00259-015-3276-2.
- [14] Katsanos AH, Alexiou GA, Fotopoulos AD, et al. Performance of ^{18}F -FDG, ^{11}C -methionine, and ^{18}F -FET PET for glioma grading: a meta-analysis[J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(11): 864-869. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002654.
- [15] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- [16] Verger A, Stoffels G, Bauer EK, et al. Static and dynamic ^{18}F -FET PET for the characterization of gliomas defined by IDH and 1p/19q status[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(3): 443-451. DOI:10.1007/s00259-017-3846-6.
- [17] Kunz M, Albert NL, Unterrainer M, et al. Dynamic ^{18}F -FET PET is a powerful imaging biomarker in gadolinium-negative gliomas[J]. Neuro Oncol, 2019, 21(2): 274-284. DOI:10.1093/neuonc/nyy098.
- [18] Vettermann F, Suchorska B, Unterrainer M, et al. Non-invasive prediction of IDH-wildtype genotype in gliomas using dynamic ^{18}F -FET PET[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(12): 2581-2589. DOI:10.1007/s00259-019-04477-3.
- [19] Stegmayr C, Bandelow U, Oliveira D, et al. Influence of blood-brain barrier permeability on O -(2- ^{18}F -fluoroethyl)- L -tyrosine uptake in rat gliomas[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(3): 408-416. DOI:10.1007/s00259-016-3508-0.
- [20] Buchmann N, Kläsner B, Gempt J, et al. ^{18}F -Fluoroethyl- L -tyrosine positron emission tomography to delineate tumor residuals after glioblastoma resection: a comparison with standard postoperative magnetic resonance imaging[J]. World Neurosurg, 2016, 89: 420-426. DOI:10.1016/j.wneu.2016.02.032.
- [21] Weber DC, Zilli T, Buchegger F, et al. [^{18}F] Fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma[J]. Radiat Oncol, 2008, 3: 44. DOI:10.1186/1748-717X-3-44.
- [22] Rieken S, Habermehl D, Giesel FL, et al. Analysis of FET-PET imaging for target volume definition in patients with gliomas treated with conformal radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2013, 109(3): 487-492. DOI:10.1016/j.radonc.2013.06.043.
- [23] Lohmann P, Stavrinou P, Lipke K, et al. FET PET reveals considerable spatial differences in tumour burden compared to conventional MRI in newly diagnosed glioblastoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(3): 591-602. DOI:10.1007/s00259-018-4188-8.
- [24] Song S, Cheng Y, Ma J, et al. Simultaneous FET-PET and contrast-enhanced MRI based on hybrid PET/MR improves delineation of tumor spatial biodistribution in gliomas: a biopsy validation study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(6): 1458-1467. DOI:10.1007/s00259-019-04656-2.
- [25] Kebir S, Fimmers R, Galldiks N, et al. Late pseudoprogression in glioblastoma: diagnostic value of dynamic O -(2- ^{18}F)-fluoroethyl- L -tyrosine PET[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(9): 2190-2196. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1334.
- [26] Galldiks N, Stoffels G, Filss C, et al. The use of dynamic O -(2- ^{18}F -fluoroethyl)- L -tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma[J]. Neuro Oncol, 2015, 17(9): 1293-1300. DOI:10.1093/neuonc/nov088.
- [27] Galldiks N, Dunkl V, Cecon G, et al. Early treatment response evaluation using FET PET compared to MRI in glioblastoma patients at first progression treated with bevacizumab plus lomustine[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(13): 2377-2386. DOI: 10.1007/s00259-018-4082-4.
- [28] Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [^{18}F] fluoroethyl- L -tyrosine PET in comparison to MRI[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40(1): 22-33. DOI:10.1007/s00259-012-2251-4.
- [29] Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, et al. Prognostic value of early [^{18}F] fluoroethyltyrosine positron emission tomography after radiochemotherapy in glioblastoma multiforme[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(1): 176-184. DOI:10.1016/j.ijrobp.2010.01.055.