

分子影像对骨转移及其治疗反应的评价

陈旸 崔静晨(译) 赵新明(审校)

河北医科大学第四医院核医学科, 石家庄 050011

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 61(6): 799-806

Molecular imaging of bone metastases and their response to therapy

Gary J.R. Cook, Vicky Goh

Cancer Imaging Department, School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London, London, United Kingdom

Corresponding author: Gary Cook, Email: gary.cook@kcl.ac.uk

原文 DOI: 10.2967/jnumed.119.234260

【摘要】 骨转移常继发于多种恶性肿瘤,尤其是在乳腺癌和前列腺癌中更为常见,由此导致了骨转移瘤的高患病率和对医疗资源的占用。同常规显像相比,SPECT/CT、PET/CT 和全身 MRI 弥散加权成像等分子影像技术提高了骨病变分期的准确性,同时增加了早期制定个体化治疗的可行性。随着几种有效的骨转移瘤治疗方法的应用,准确检出骨转移瘤及监测其治疗后反应变得更为重要。X 线、CT、MRI 和骨显像等常规影像技术在特定临床时期内对骨转移治疗反应监测的灵敏度和特异性欠佳。有研究表明,包括全身 MRI 在内的分子影像或融合影像技术可以更早期更准确地预测转移性骨病灶对治疗是否产生反应,但目前尚未常规应用于临床。该文总结了包括 SPECT/CT、PET/CT 和全身 MRI 在内的新型分子影像方法在骨转移诊断和治疗监测中的作用。与常规影像检查相比,上述显像模式可以提高对肿瘤骨转移的分期和治疗后反应评价的准确性,同时还可以量化与骨微环境和肿瘤细胞相关的生物学过程。因这些检查方法提升了骨转移检出和治疗后反应评价的效能,其已经开始在一些中心得到了临床应用,同时也为临床试验中对骨转移治疗反应的评价提供了更好的思路。

【关键词】 骨转移;骨显像;SPECT/CT;PET/CT;全身 MRI

DOI: 10.3760/ema.j.cn321828-20220307-00063

多数肿瘤的骨转移可导致骨相关事件(病理性骨折和脊髓压迫)的风险增加,此时可能需要放疗或手术治疗来缓解疼痛或预防骨折发生。骨转移的发病率也可能与骨髓抑制和高钙血症有关。骨转移瘤在晚期乳腺癌和前列腺癌患者中的发病率分别为 65%~90% 和 65%~75%^[1]。有证据表明,骨转移患者比内脏转移患者具有更高的生存率,并且寡转移患者的预后更佳,这意味着早期诊断会影响患者的预后。分子融合影像技术的应用提高了骨转移瘤检出的灵敏度,但不同类型肿瘤所对应的最佳检测模式仍值得商榷。

转移性前列腺癌和乳腺癌的几种新型治疗方式的应用,伴生了在正确的疾病管理策略基础上做出更个体化和细致决策的需求,而更早发现肿瘤骨转移以减少骨相关事件也变得尤为重要。目前对寡转移的治疗有以治愈为目的的趋势,这更加依赖于高灵敏度诊断方法^[2]。尽管全身治疗方案在不断完善,但患者治疗后的反应率通常低于 50%。因此,应尽早识别出对当前治疗无反应的患者,并及时过渡到二线治疗,同时避免无效治疗给患者带来的潜在毒性,并优化医疗费用管理^[3-4],这对于转移性乳腺癌和前列腺癌患者尤为重要。

影像学检查,尤其是分子影像学检查,在骨转移的早期检出和治疗反应监测中发挥着日益重要的作用(表 1)^[5-6]。

自 20 世纪 70 年代以来,以^{99m}Tc 标记的二膦酸盐[如^{99m}Tc-亚甲基二膦酸盐(methylene diphosphonate, MDP)]为显像剂的骨显像技术一直用于骨转移的诊断和治疗监测,但其灵敏

度和特异性在分期和监测治疗反应时常常受限。X 线、CT 或 MRI 等常规影像技术是通过基于病变大小的评价标准(如实体瘤疗效评价标准^[7])来评价治疗反应的,除与软组织有关的骨病灶外,多数骨病灶通常被认为是不可测量的病灶,所以上述影像技术在骨转移的评价中亦存在局限性。此前已有将骨显像与其他影像技术结合用于完善对乳腺癌^[8]和前列腺癌^[9]治疗后反应评价的尝试,但在临床实践中,早期评价仍然存在问题。例如,前列腺癌工作组判断疾病进展的标准是在基线骨扫描后的第 1 次评价中至少发现 2 个新病灶,在随后的监测中至少再有 2 个新增病灶^[9],故建议在病程的前 24 周,每 8~9 周扫描 1 次,之后每 12 周扫描 1 次。

在融合影像扫描技术(如 SPECT/CT、PET/CT 或 PET/MR)中,将肿瘤特异性或骨特异性放射性显像剂与 CT 或 MRI 联合应用,通过形态和分子信息之间的融合可提高骨转移诊断和治疗反应评价的效能。然而,这可能需从骨转移灶中收集多参数信息来阐明肿瘤的各种生物学和形态学特征,目前关于如何开发和利用这些方法潜在优势的研究相对较少。

一、与影像学相关的骨转移病理生理学特征

Paget 的“种子与土壤”学说认为,转移性癌细胞在骨髓微环境中沉积、生长并最终导致骨骼破坏,这与骨转移的影像学检测方法密切相关^[10],据此就有可能在骨微环境发生反应之前早期检出骨髓病变。实现这种检查需要骨髓特异性或肿瘤特异性显像,如¹⁸F-FDG PET 或具有弥散加权成像(diffusion

表 1 骨转移显像的放射性药物及其临床应用

药物	作用途径	常规注射剂量 (MBq)	注射后显像时间	临床应用	参考文献
$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP	骨	600~1 110	2~5 h	分期、再分期、反应评价	5, 6, 8, 9, 16, 18, 23, 24, 25, 26
^{18}F -fluoride	骨	185~370	30~120 min	分期、反应评价、预后判断	6, 14, 16, 18, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 45, 50
^{18}F -FDG	肿瘤	370~740	45~90 min	分期、再分期、反应评价、预后判断	5, 6, 14, 18, 31, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 47
^{11}C -胆碱	肿瘤	370~740	2~5 min	分期、再分期、反应评价	48, 50, 51, 54, 69
^{18}F -胆碱	肿瘤	370	60 min	分期、再分期、反应评价	49, 50, 52, 53, 55, 56
^{18}F -fluciclovine	肿瘤	370	3~5 min	再分期	21
^{68}Ga -PSMA	肿瘤	100~200	50~100 min	分期、再分期	22, 57, 58, 59

注: fluciclovine 为环丁氨酸, fluoride 为氟化钠, MDP 为亚甲基二膦酸盐, PSMA 为前列腺特异膜抗原

weighted imaging, DWI) 的全身 MRI。后期研究证实, 与依赖于成骨细胞活性增加的方法[如 X 线、CT、骨显像和 ^{18}F -氟化钠 (fluoride) PET 显像]相比, 上述方法的灵敏度更高。

未经治疗的骨转移的生物学和形态学特征变化是以溶骨性改变为主到以成骨性改变为主, 虽然在一定程度上来说, 这 2 种过程是同时存在的。溶骨性转移常见于大多数肿瘤(如乳腺癌和肺癌)。在溶骨性转移中, 肿瘤细胞产生甲状旁腺激素相关蛋白, 诱导成骨细胞产生核因子 κB 配体的受体激活剂, 从而刺激破骨细胞成熟和激活^[11]。破骨细胞活性的提高导致局部骨质重吸收的速度超过了成骨细胞的修复能力, 并刺激产生甲状旁腺激素相关蛋白的细胞因子从被破坏的骨基质中释放出来, 从而形成了恶性循环。由此产生的溶骨性损伤可导致骨转移和骨相关事件的发生。

在某些肿瘤, 如前列腺癌中, 成骨细胞类型占主导地位。肿瘤来源的生长因子主要刺激成骨细胞, 而不是破骨细胞。由此产生的异常骨质在 X 线和 CT 上表现为硬化, 以 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 或 ^{18}F -fluoride 为显像剂的骨特异性显像表现为放射性浓聚。

对治疗有效的骨转移瘤而言, 在骨质修复过程中, 由于成骨细胞的活性增加, 从而使溶骨性和成骨性病变更在 X 线或 CT 扫描中都显示为骨密度增加^[12]。这种现象会导致骨特异性显像剂(如 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 或 ^{18}F -fluoride) 的摄取增加, 被称为闪烁现象。闪烁现象的发生可能是上述原因导致现有骨转移灶的显像剂摄取在数周或数月内增加, 或者在全身性治疗有效后出现了隐匿转移灶。但这种现象一般是预后良好的征象^[13-14], 这是由于在抗肿瘤治疗后, 骨周围转移性肿瘤细胞被治愈, 使得具有修复功能的成骨细胞活性增加。

骨转移显像分为基于形态学或功能学的骨特异性显像或肿瘤特异性显像。基于形态学的显像主要依赖于骨密度的变化, 如 X 线或 CT, 而有时 CT 也可显示与肿瘤相关的软组织。骨特异性显像方法包括骨显像(如带有或不带有 SPECT 断层或 SPECT/CT 的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP) 和 ^{18}F -fluoride PET/CT 显像, 这些显像剂的浓聚反映了成骨细胞活动引起的局部血流和矿化作用的变化^[15]。这些显像剂主要通过成骨性机制吸收, 因此在成骨性骨转移相关的肿瘤(如前列腺癌)显像中最为灵敏。但在大多数与溶骨性转移相关的肿瘤显像中也表现为放射性浓聚, 考虑为病变中通常伴随成骨细胞成分所致^[11]。一些骨恶性肿瘤(如骨髓瘤), 以溶骨性改变为主, 且合并骨生成障碍。因此, 与肿瘤特异性显像相比, 骨显像或 ^{18}F -fluoride PET 显像在该类肿瘤的骨转移诊断中灵敏度可能不足。

肿瘤特异性显像是利用肿瘤细胞的不同生物学特性在

图像中产生对比度变化, 包括 MRI 以及使用代谢或受体靶向显像剂的 PET 和 SPECT。

常规的 MRI 序列(如 T_1 加权、 T_2 加权和短反转恢复序列)反映了质子密度(即水)的差异, 可检出骨髓内的肿瘤组织以及任何侵犯骨的软组织成分。弥散加权 MRI 信号依赖于水分子运动受限, 并可通过测量表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来量化, 从而实现连续定量监测骨转移的治疗反应^[16]。肿瘤通常比正常组织或正常骨髓细胞数目更多, 所以对水分子运动的受限更大。在有效的治疗过程中, 随着肿瘤细胞数目的减少, 水分子运动的受限也变得更小, 治疗效果就可以体现为 ADC 的增加。目前, 在 1 h 内就可以完成全身 MRI 常规序列采集和 DWI, 该方法常用于检出和监测骨转移。近期研究发现, 超短回波时间 MRI 序列也展示出在阐释人类骨微结构以及动物模型中骨病灶治疗后矿化作用变化方面的应用前景^[17]。

以 ^{18}F -FDG 为代表的代谢性显像剂常被应用于骨转移的分子影像评价^[5-6, 18]。通过 Warburg 效应, 多数恶性肿瘤细胞对 ^{18}F -FDG 的摄取增强, 使糖酵解增加, 而糖的有氧代谢无明显增加^[19]。肿瘤细胞膜上的葡萄糖转运蛋白表达以及己糖激酶 II 磷酸化水平的提高, 导致肿瘤细胞比正常细胞有更高的 ^{18}F -FDG 聚积。 ^{18}F -或 ^{11}C -胆碱(依赖于胆碱激酶活性和细胞膜更新)等可替代性代谢显像剂, 适用于前列腺癌等糖酵解增加不明显的肿瘤显像^[16]。

另一种已被批准用于前列腺癌生化复发监测的代谢性 PET 显像剂是 ^{18}F -环丁氨酸 (fluciclovine), 这种亮氨酸的合成氨基酸类似物在肿瘤细胞中摄取增加, 可反映出肿瘤细胞氨基酸转运、蛋白质和核苷酸合成增加。临床前和临床研究表明, 尽管 ^{18}F -fluciclovine 在正常骨髓有弥漫性摄取的现象, 但其仍能成功地用于骨转移显像^[20-21]。其他显像剂也已显示出在骨和软组织转移显像中的有效性, 包括靶向特定受体或抗原显像剂。用 ^{68}Ga 标记的前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 的小分子抑制剂显示出具有正常骨髓中活性低、骨转移肿瘤与本底对比度高的优点^[22]。

二、骨特异性显像

1. 骨显像(包括 SPECT 和 SPECT/CT)。用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的二膦酸盐进行骨显像始于 20 世纪 70 年代, 这类显像剂在血液和软组织中清除速度快, 注射后 2 h 即可采集到有良好对比度的图像^[23]。尽管其数十年来被广泛用于检出和监测骨转移, 但可供选择的现代影像技术具有更优的灵敏度和特异性^[5-6, 16, 18]。然而, SPECT 断层和 SPECT/CT 融合显像技术

的出现,延长了骨显像的“寿命”。这些硬件和重建方法既提高了检测的灵敏度(更好的对比分辨率),又提高了检测的特异性(可显示与 CT 解剖相关的三维数据)^[24-25]。结合 CT 形态学特征可提高骨显像的特异性,更准确描述放射性浓聚点的良恶性,增加对扫描结果解释准确性的信心,同时减少了模棱两可的结论(图 1)^[25]。

在评价骨转移瘤全身治疗反应时,骨显像被认为是相对不灵敏且非特异性的方法,通常需要数周或数月才能明确治疗效果^[26];且在化疗或内分泌治疗后的数周或数月内,闪烁现象的出现使疾病进展和愈合性成骨细胞反应变得难以区分。但不管怎样,闪烁现象一般是预后良好的标志^[13]。

2. ¹⁸F-fluoride PET/CT。1962 年,¹⁸F-fluoride 首次被应用为骨特异性显像剂。但因高能 511 keV 光子不适用于 γ 照相机显像,直到现代 PET 和 PET/CT 仪的出现,¹⁸F-fluoride 才在临床大量应用。此外,⁹⁹Tc^m 发生器的周期性短缺也导致了¹⁸F-fluoride 功能骨显像应用增加。

显像剂在骨内的区域性浓聚与局部血流情况和矿化活性有关,氟离子取代羟基磷灰石晶体中的氢氧根离子,从而在骨矿物质中形成氟磷灰石。通过肾脏排泄快速清除软组织本底的放射性,¹⁸F-fluoride 几乎近 100% 首次通过骨摄取,在注射后 1 h 即可获得骨-本底良好对比度(图 2A)^[15]。

PET 具有准确和绝对定量显像剂浓聚程度的优势,尽管目前尚未常规适用于临床,但 PET 可以测量病变的血流(血浆或骨组织中 K_i 或¹⁸F-fluoride 清除率)和矿化活性(K_i 或血浆对骨矿物质间隙的清除率)^[15]。这些动力学指标要求动态采集并直接或间接测算动脉血浆中¹⁸F-fluoride 浓度随时间变化的情况。动态扫描通常受限于 PET 仪视野的 z 轴长度,因此该方法并不适用于肿瘤全身性骨转移的评估。但是,动力学方法已被证明可作为乳腺癌相关骨转移全身显像的辅助手段^[27],也可作为评价前列腺癌骨转移对达沙替尼治疗反应的方法^[28]。为克服动态扫描的视野限制,现已研发出一种仅需要 2 个静脉血样就可以测得 K_i 值的静态全身骨显像方法。在乳腺癌伴发骨转移患者的小队列研究中,该方法在区分患者有无治疗反应的效能优于 SUV^[29]。

与带有或不带有 SPECT 断层或 SPECT/CT 的骨显像相

比,¹⁸F-fluoride 显像因其良好的对比度和空间分辨率,在前列腺癌、乳腺癌、肺癌等多种肿瘤骨转移方面具有更高的诊断准确性^[30-31]。与骨显像一样,¹⁸F-fluoride 摄取对骨转移灶并不具有特异性,良性骨病变¹⁸F-fluoride 的摄取可能造成诊断的假阳性。但结合 CT 形态学特征可提高诊断的特异性。在一项针对 3 531 例前列腺癌患者的美国国家肿瘤 PET 注册研究中,¹⁸F-fluoride PET/CT 改变了 47% 初始分期患者、44% 首次怀疑存在骨转移患者和 52% 怀疑疾病进展患者的治疗策略^[32]。在美国国家肿瘤 PET 注册系统中,对乳腺癌、肺癌和其他肿瘤患者开展的进一步研究也得出了类似的结果^[33]。

关于¹⁸F-fluoride PET/CT 在骨转移治疗反应监测方面的价值研究较少。早期有研究表明,¹⁸F-fluoride 显像对接受²²³RaCl₂ 治疗的患者有应用潜力^[34],并可预测治疗前吸收剂量^[35]和该治疗导致的骨髓毒性风险^[36]。这是因为¹⁸F-fluoride 和²²³RaCl₂ 的摄取都属于成骨性摄取机制,所以¹⁸F-fluoride PET 在这种条件下非常适合作为治疗监测手段。

一项对于接受内分泌治疗的乳腺癌患者的研究表明,¹⁸F-fluoride PET/CT 在 8 周时 SUV_{max} 升高可预测随后病情进展情况(灵敏度为 60%),但不能完全与闪烁现象区分^[14]。在另一项美国国家肿瘤 PET 注册研究中,¹⁸F-fluoride PET/CT 评价改变了 40% 前列腺癌、乳腺癌和肺癌患者的治疗策略^[37]。

三、肿瘤特异性显像

1. ¹⁸F-FDG PET/CT。有证据表明,不同类型的骨转移对¹⁸F-FDG 的摄取存在差异。成骨性转移灶较溶骨性转移灶摄取更低,且¹⁸F-FDG 显像中溶骨性可能与预后不良相关^[38]。这一观察结果常见于乳腺癌,尤其是乳腺小叶癌的转移灶。无论是否经过治疗,成骨性病灶的糖酵解活性均较低^[39]。在大多数肿瘤中,溶骨性转移占主导地位。一些研究和荟萃分析证实了¹⁸F-FDG PET/CT 在检出骨转移灶的灵敏度和特异性均优于骨显像^[38,40-41],且在检出乳腺癌骨转移方面尤为突出。

目前,越来越多的证据表明¹⁸F-FDG PET/CT 在骨转移全身治疗效果监测方面具有优势(图 3)。一些小型回顾性系列报道表明,SUV_{max} 的改变可以监测骨转移的治疗反应并预测骨相关事件发生及乳腺癌骨转移疾病进展时间^[42-44]。有 2 项小型前瞻性研究证实,在预测骨相关事件的发生或疾病进展时间方面,¹⁸F-FDG PET/CT 优于¹⁸F-fluoride^[14,45]。而¹⁸F-fluoride 可能受闪烁现象的影响,无法将由闪烁现象引起的¹⁸F-fluoride 摄取增加同早期疾病进展引起的摄取增加区分开来。相比之下,虽然¹⁸F-FDG 显像中这种闪烁现象未得到广泛认可,但一项关于贝伐珠单抗联合化疗的肺癌患者的小型队列研究表明,该类患者的¹⁸F-FDG 显像也出现了代谢闪烁现象^[46]。某些患者的不同骨转移灶治疗反应可能在¹⁸F-FDG 和¹⁸F-fluoride 显像中存在差异,这也成为肿瘤越来越常见的

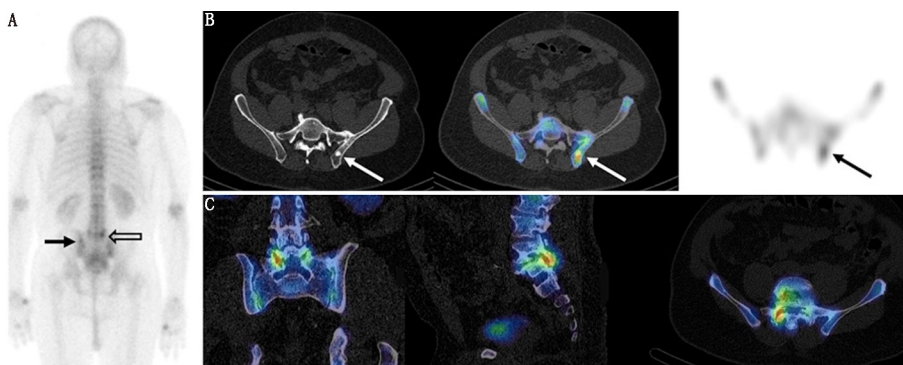


图 1 初诊的高危前列腺癌患者的显像图。A. ⁹⁹Tc^m-亚甲基二膦酸盐(MDP)后位平面骨显像图像; B. 从左到右为经过髋骨的横断面 CT、SPECT/CT 和 SPECT 图像; C. 从左到右为下腰椎的冠状面、矢状面和横断面 SPECT/CT 图像。骨转移灶在 CT 上表现为局部硬化,在骨显像平面图像上可见⁹⁹Tc^m-MDP 的微弱摄取(实线箭头示),但在 SPECT/CT 图像上的显示更为清晰(箭头示);相反,平面图像上的下腰椎的异常放射性浓聚(空心箭头示)与 SPECT/CT 图像上的椎小关节良性改变有关

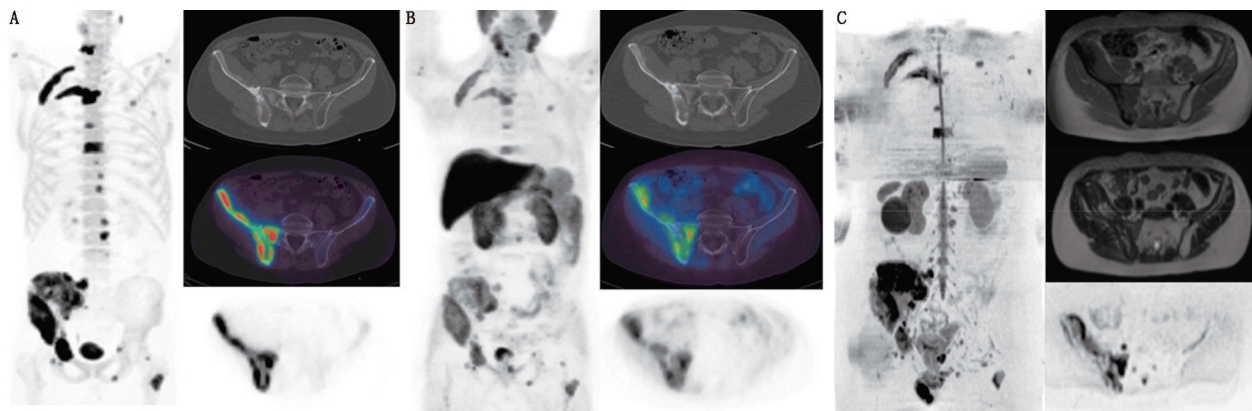


图 2 转移性前列腺癌患者¹⁸F-氟化钠 (fluoride; A) 和¹¹C-胆碱 (B) PET/CT 显像图和 MRI 图 (C)。PET/CT 显像图包括最大密度投影 (左)、骨盆横断面 CT (右上)、PET/CT (右中) 和 PET (右下); MRI 包括最大密度投影 ($b=800$ s/mm²; 左)、骨盆横断面 T₁ 加权 Dixon (右上)、T₂ 加权 (右中)、弥散加权 ($b=800$ s/mm²; 右下)。部分骨转移病灶对¹⁸F-fluoride 和¹¹C-胆碱的摄取增加, 分别对应于 T₁ 加权图像上的低信号、T₂ 加权图像上的混合信号和最大密度投影、弥散加权图像上的高信号

现象^[14]。

2. ¹⁸F-胆碱和¹¹C-胆碱 PET/CT。¹⁸F-FDG 在激素敏感性前列腺癌中往往显示低摄取, 而在去势抵抗性前列腺癌中却有着较高等度的¹⁸F-FDG 摄取,¹⁸F-FDG 可用于监测全身治疗反应^[47]。为了更准确分期, 研究者对高摄取可替代显像剂的应用更感兴趣。前列腺癌与胆碱转运体、胆碱激酶表达上调以及胆碱整合进入增殖肿瘤的细胞膜有关。¹¹C 和¹⁸F 标记的胆碱均可用于高风险前列腺癌的分期诊断和生化复发评价 (图 2B)。活动性成骨性骨转移灶的胆碱活跃程度较正常骨髓组织高, 而且少见的溶骨性的转移灶也表现出更高的摄取^[48]。与骨显像相比, 胆碱 PET/CT 在高风险患者分期^[49-50]及生化复发的评价上有更高的准确性^[51]。

在检出前列腺患者是否合并骨转移时,¹⁸F-胆碱与¹⁸F-fluoride 的对比研究发现, 在¹⁸F-胆碱显像中可看到一些小的骨髓病灶, 而在¹⁸F-fluoride 显像中看不到^[52]。一项针对接受激素治疗的骨转移患者的进一步横断面对比研究表明, CT 值高的骨硬化病灶可能¹⁸F-胆碱显像阴性, 但¹⁸F-fluoride 显像阳性。这一发现表明, 对治疗有反应的骨病灶胆碱代谢途径被切断, 但成骨细胞修复功能仍活跃, 所以 CT 表现为骨质的硬化和¹⁸F-fluoride 的摄取持续时间更长^[53]。应用胆碱

PET 监测骨转移治疗反应的数据并不一致。一项纳入了 32 例接受多西他赛化疗的去势抵抗性前列腺癌患者的研究表明,¹¹C-胆碱对治疗反应的评价作用有限^[54]。同样, 一项关于恩杂鲁胺抗雄激素治疗的¹¹C-胆碱评价的研究结果表明, 在预测总生存期方面,¹⁸F-胆碱 PET/CT 与前列腺特异抗原相比并无其他优势^[55]。然而, 使用阿比特龙抗雄激素治疗的研究表明,¹⁸F-胆碱 PET/CT 可用于预测患者的无进展生存期和总生存期^[56]。

3. ¹⁸F-fluciclovine PET/CT。作为一种氨基酸类似物,¹⁸F-fluciclovine 显像会显示正常骨髓摄取。尽管如此, 临床数据仍表明, 其对骨转移灶的检出较骨显像更有优势 (图 4)^[20-21]。但迄今为止, 尚不清楚该显像剂在骨转移治疗反应监测中的作用。

4. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT。由于 PSMA 显像剂能显示骨髄活性, 所以对表达 PSMA 的骨转移而言,⁶⁸Ga-PSMA 显像的优势比¹⁸F-胆碱更明显 (图 5)^[22]。一些研究表明, 对前列腺癌骨转移,⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 显像比骨显像具有更高的灵敏度^[57-59], 其与¹⁸F-fluoride PET/CT 显像灵敏度相近, 甚至更优^[57,60]。这些研究结果表明, 如果已进行 PSMA PET/CT 显像, 则大多数前列腺癌患者不需要再行其他骨特异性显像^[58-60]。

然而, 另有一项研究表明, 在计划进行放疗的晚期前列腺癌患者中, PSMA PET/CT 显像对骨转移检出的灵敏度较低^[61]。这些患者以前接受过常规治疗, 上述¹⁸F-胆碱与¹⁸F-fluoride 显像比较时所描述的肿瘤异质性反应^[62]使得某些骨转移瘤的肿瘤细胞处于代谢静止状态 (PSMA 显像阴性), 但仍具有持续的成骨细胞修复活性 (¹⁸F-fluoride 显像阳性)。

⁶⁸Ga-PSMA 显像假阳性较少见, 但 Paget 病有⁶⁸Ga-PSMA 显像剂摄取^[63]。虽然目前关于

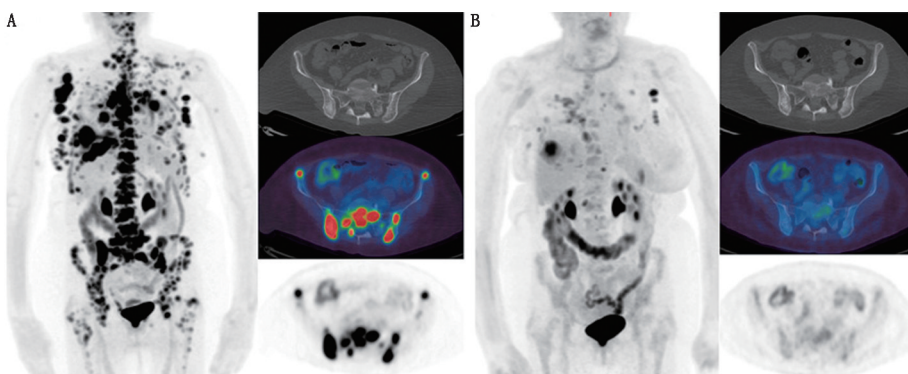


图 3 转移性乳腺癌患者治疗前¹⁸F-FDG PET/CT 显像图 (A) 和内分泌治疗 8 周后¹⁸F-FDG PET/CT 显像图 (B)。包括最大密度投影 (左)、骨盆横断面 CT (右上)、PET/CT (右中)、PET (右下)。治疗后骨和软组织的大部分转移灶摄取明显减少, 与治疗反应一致; 髌骨在 CT 上表现为局部骨质轻度硬化

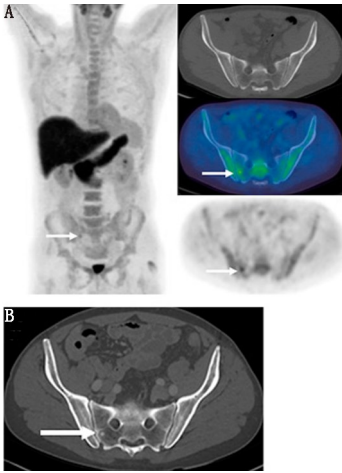


图 4 前列腺癌患者 [Gleason 评分 4+5 分, 前列腺切除术 11 个月生化复发 (前列腺特异抗原: 0.52 μg/L)] ¹⁸F-环丁氨酸 (fluciclovine) PET/CT 显像图。A. 最大密度投影 (左)、骨盆横断面 CT (右上)、PET/CT (右中) 和 PET (右下) 示骶骨右侧 (箭头示) 可见显像剂摄取轻度增高的病灶, 但在 CT 图像上并不可见; B. 患者开始激素治疗后, 病灶呈硬化反应 (箭头示)。图片由 Blue Earth Diagnostics 公司提供

将全身 MRI 中的 DWI 与形态学序列结合, 以定量评估骨转移治疗反应, 正在逐步成为研究的热点。有效的治疗可使肿瘤细胞裂解, 使细胞膜的完整性和细胞结构丧失, 并可通过 ADC 的增加来衡量细胞外空间水分子的弥散增加情况^[5]。早期研究证实, ADC 的增加可预测前列腺癌^[71]和乳腺癌^[14]的临床治疗反应。

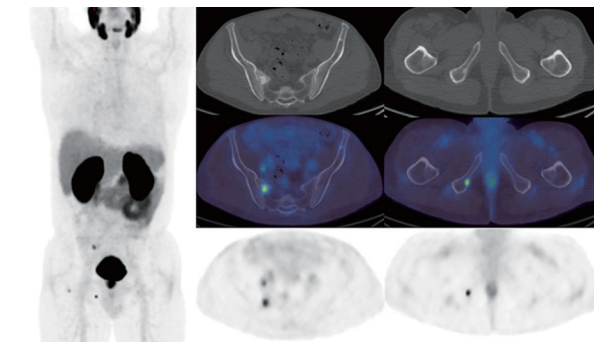


图 5 前列腺癌患者 (初诊 Gleason 评分 4+5 分; 前列腺特异抗原: 20.8 μg/L) ⁶⁸Ga-前列腺特异膜抗原 (PSMA) PET/CT 显像图。最大密度投影 (左)、骨盆横断面 CT (右上)、PET/CT (右中)、PET (右下) 示前列腺放射性摄取增高, 右侧骶骨和右侧坐骨可见与硬化性病灶相对应的区域放射性摄取增高, 最大密度投影右髌部可见骨病变, 横断面 PET 和 PET/CT 图像可见盆腔右侧淋巴结摄取

骨硬化病变中的挑战是产生 MRI 信号的质子较少, 因此, 在 T₁ 和 T₂ 加权图像上呈低信号, 且弥散程度和 ADC 低。目前, 在区分治疗有效后的硬化性病变与疾病进展方面仍有局限性, 虽然这种局限性尚未被证明能对前列腺癌骨转移的

PSMA PET 显像用于监测前列腺癌患者骨转移治疗反应的数据不足, 但有报道雄激素剥夺治疗后骨转移灶可出现代谢闪烁现象, 需引起注意^[64]。

5. 全身 MRI 和 DWI。目前全身 MRI 图像采集可在 1 h 内完成, 具有无电离辐射、高空间分辨率、高对比度的优点, 并且具有新的功能序列, 这种方法正在临床上用于骨转移病变的成像^[65-66]。一些研究表明, 全身 MRI 在乳腺癌和前列腺癌患者骨转移的诊断中准确性较高, 且与 ¹⁸F-fluoride、¹⁸F-FDG 和 ¹¹C-胆碱 PET/CT 显像的准确性相近^[67-70]。

诊断产生负面作用^[72]。

6. PET/MR。在 PET/MR 采集中的 MRI 序列, 可以复制全身 MRI 扫描的部分序列。早期数据表明, 将骨的 PET/MR 与 ¹⁸F-FDG 相结合可发挥协同优势^[73], 包括在评价骨恶性病变方面, 可增加解剖特征及诊断的准确性。早期研究还指出了骨病变中 SUV 定量的不准确性, 但随着 MRI 新的衰减校正算法的开发, 这种误差可能已不具有太大的意义。PET/MR 与 PET/CT 相比, 潜在不足在于 MRI 不能像 CT 那样提供有关骨病变类型的有价值信息。

四、结论

骨转移的分子影像和多模态融合影像可分为骨特异性显像和肿瘤特异性显像, 两者各有其优势和不足, 不同方法的选择取决于肿瘤类型和是否需要进行分期和疗效评估。扫描方法的完善以及融合显像和新的功能显像 (如 SPECT/CT、PET/CT 和全身 MRI DWI) 的出现, 使得骨转移病灶检出的灵敏度和特异性较前提高。肿瘤特异性显像提高了治疗后早期评价和预测的效能, 但对于不同类型肿瘤和不同类型骨转移治疗后评价所对应的最佳显像方法仍需进一步研究, 然后才能给出明确的建议。

参 考 文 献

- [1] D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: pathogenesis and therapeutic option—up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol.* 2018;15:004.
- [2] Franklin JM, Sharma RA, Harris AL, Gleeson FV. Imaging oligometastatic cancer before local treatment. *Lancet Oncol.* 2016;17:e406-e414.
- [3] Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:2101-2109.
- [4] Hoefeler H, Duran I, Hechmati G, et al. Health resource utilization associated with skeletal-related events in patients with bone metastases: results from a multinational retrospective-prospective observational study—a cohort from 4 European countries. *J Bone Oncol.* 2014;3:40-48.
- [5] Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, Bourguet P, Liu Y, de Souza NM; EORTC Imaging Group. Monitoring the response of bone metastases to treatment with magnetic resonance imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer.* 2014;50:2519-2531.
- [6] Cook GJR, Goh V. Functional and hybrid imaging of bone metastases. *J Bone Miner Res.* 2018;33:961-972.
- [7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228e47.
- [8] Hamaoka T, Costelloe CM, Madewell JE, et al. Tumour response interpretation with new tumour response criteria vs the World Health Organisation criteria in patients with bone-only metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2010;102:651-657.
- [9] Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al.; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34:1402-1418.
- [10] Paget S. The distribution of secondary growth in cancer of the

- breast. *Lancet*. 1889;1:571-573.
- [11] Guise TA, Mohammad KS, Clines G, et al. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clin Cancer Res*. 2006;12:6213s-6216s.
- [12] Messiou C, Cook G, Reid AH, et al. The CT flare response of metastatic bone disease in prostate cancer. *Acta Radiol*. 2011;52:557-561.
- [13] Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, Moss DW, Rubens RD, Fogelman I. Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases. *J Nucl Med*. 1988;29:1354-1359.
- [14] Azad GK, Taylor BP, Green A, et al. Prediction of therapy response in bonepredominant metastatic breast cancer: comparison of [^{18}F]fluorodeoxyglucose and [^{18}F]-fluoride PET/CT with whole-body MRI with diffusion-weighted imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:821-830.
- [15] Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of ^{18}F -fluoride and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med*. 2001;31:28-49.
- [16] Cook GJ, Azad G, Padhani AR. Bone imaging in prostate cancer: the evolving roles of nuclear medicine and radiology. *Clin Transl Imaging*. 2016;4:439-447.
- [17] Anumula S, Wehrli SL, Magland J, Wright AC, Wehrli FW. Ultra-short echotime MRI detects changes in bone mineralization and watercontent in OVX rat bone in response to alendronate treatment. *Bone*. 2010;46:1391-1399.
- [18] Cook GJ, Azad GK, Goh V. Imaging bone metastases in breast cancer: staging and response assessment. *J Nucl Med*. 2016;57 (suppl 1):27S-33S.
- [19] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumours in the body. *J Gen Physiol*. 1927;8:519-530.
- [20] Oka S, Kanagawa M, Doi Y, Schuster DM, Goodman MM, Yoshimura H. PET tracer ^{18}F -fluciclovine can detect histologically proven bone metastatic lesions: a preclinical study in rat osteolytic and osteoblastic bone metastasis models. *Theranostics*. 2017;7:2048-2064.
- [21] Chen B, Wei P, Macapinlac HA, Lu Y. Comparison of ^{18}F -fluciclovine PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scan in detection of bone metastasis in prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2019;40:940-946.
- [22] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand and ^{18}F -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:11-20.
- [23] Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, Kallfelz FA, Thomas FD. Technetium-99m-methylene diphosphonate: a superior agent for skeletal imaging—comparison with other technetium complexes. *J Nucl Med*. 1975;16:744-755.
- [24] Utsunomiya D, Shiraiishi S, Imuta M, et al. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT. *Radiology*. 2006;238:264-271.
- [25] Helyar V, Mohan HK, Barwick T, et al. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:706-713.
- [26] Coombes RC, Dady P, Parsons C, et al. Assessment of response of bone metastases to systemic treatment in patients with breast cancer. *Cancer*. 1983;52:610-614.
- [27] Doot RK, Muzi M, Peterson LM, et al. Kinetic analysis of ^{18}F -fluoride PET images of breast cancer bone metastases. *J Nucl Med*. 2010;51:521-527.
- [28] Yu EY, Duan F, Muzi M, et al. Castration-resistant prostate cancer bone metastasis response measured by ^{18}F -fluoride PET after treatment with dasatinib and correlation with progression-free survival: results from American College of Radiology Imaging Network 6687. *J Nucl Med*. 2015;56:354-360.
- [29] Azad GK, Siddique M, Taylor B, et al. Is response assessment of breast cancer bone metastases better with measurement of ^{18}F -fluoride metabolic flux than with measurement of ^{18}F -fluoride PET/CT SUV? *J Nucl Med*. 2019;60:322-327.
- [30] 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;45:272-278.
- [31] Damle NA, Bal C, Bandopadhyaya GP, et al. The role of ^{18}F -fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: a comparison with FDG PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scan. *Jpn J Radiol*. 2013;31:262-269.
- [32] Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, Duan F, Shields AF, Coleman RE. Impact of ^{18}F -fluoride PET in patients with known prostate cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med*. 2014;55:574-581.
- [33] Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, et al. Impact of ^{18}F -fluoride PET on intended management of patients with cancers other than prostate cancer: results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med*. 2014;55:1054-1061.
- [34] Cook GJR, Parker C, Chua S, Johnson B, Aksnes AK, Lewington VJ. ^{18}F -fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with ^{223}Ra -chloride (Alpharadin). *EJNMMI Res*. 2011;1:4.
- [35] Murray I, Chittenden SJ, Denis-Bacelar AM, et al. The potential of ^{223}Ra and ^{18}F -fluoride imaging to predict bone lesion response to treatment with ^{223}Ra -dichloride in castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1832-1844.
- [36] Etchebehere EC, Araujo JC, Milton DR, et al. Skeletal tumor burden on baseline ^{18}F -fluoride PET/CT predicts bone marrow failure after ^{223}Ra therapy. *Clin Nucl Med*. 2016;41:268-273.
- [37] Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, Duan F, Quinn B, Shields AF. ^{18}F -fluoride PET used for treatment monitoring of systemic cancer therapy: results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med*. 2015;56:222-228.
- [38] Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by ^{18}F FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol*. 1998;16:3375-3379.
- [39] Dashevsky BZ, Goldman DA, Parsons M, et al. Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on FDG PET/CT: importance of histologic subtype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1666-1673.
- [40] Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W, Abdulrahim N. Meta-analysis: comparison of ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med*. 2008;33:97-101.
- [41] Rong J, Wang S, Ding Q, Yun M, Zheng Z, Ye S. Comparison of ^{18}F FDG PET-CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer patients: a meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013;22:86-91.
- [42] Stafford SE, Galow JR, Schubert EK, et al. Use of serial FDG PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. *Acad Radiol*. 2002;9:913-921.
- [43] Tateishi U, Gamez C, Dawood S, Yeung HW, Cristofanilli M, Macapinlac HA. Bone metastases in patients with metastatic breast

- cancer; morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT. *Radiology*. 2008;247:189-196.
- [44] Specht JM, Tam SL, Kurland BF, et al. Serial 2-¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) to monitor treatment of bone-dominant metastatic breast cancer predicts time to progression (TTP). *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105:87-94.
- [45] Peterson LM, O'Sullivan J, Wu QV, et al. Prospective study of serial ¹⁸F-FDG PET and ¹⁸F-fluoride PET to predict time to skeletal-related events, time to progression, and survival in patients with bone-dominant metastatic breast cancer. *J Nucl Med*. 2018;59:1823-1830.
- [46] Krupitskaya Y, Eslamy HK, Nguyen DD, Kumar A, Wakelee HA. Osteoblastic bone flare on F18-FDG PET in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving bevacizumab in addition to standard chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2009;4:429-431.
- [47] Morris MJ, Akhurst T, Larson SM, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as an outcome measure for castrate metastatic prostate cancer treated with antimicrotubule chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11:3210-3216.
- [48] Ceci F, Castellucci P, Graziani T, et al. ¹¹C-choline PET/CT identifies osteoblastic and osteolytic lesions in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2015;40:e265-e270.
- [49] Evangelista L, Cimitan M, Zattoni F, Guttilla A, Zattoni F, Saladini G. Comparison between conventional imaging (abdominal-pelvic computed tomography and bone scan) and [¹⁸F]choline positron emission tomography/computed tomography imaging for the initial staging of patients with intermediate-to high-risk prostate cancer: a retrospective analysis. *Scand J Urol*. 2015;49:345-353.
- [50] Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, Knol RJ. A literature review of ¹⁸F-fluoride PET/CT and ¹⁸F-choline or ¹¹C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2013;34:935-945.
- [51] Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, et al. [¹¹C]choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer; comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:13-26.
- [52] Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by ¹⁸F fluorocholine and ¹⁸F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1766-1774.
- [53] Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer; correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol*. 2010;12:98-107.
- [54] Schwarzenböck SM, Eiber M, Kundt G, et al. Prospective evaluation of [¹¹C]choline PET/CT in therapy response assessment of standardized docetaxel firstline chemotherapy in patients with advanced castration refractory prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:2105-2113.
- [55] De Giorgi U, Caroli P, Scarpi E, et al. ¹⁸F-fluorocholine PET/CT for early response assessment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1276-1283.
- [56] De Giorgi U, Caroli P, Burgio SL, et al. Early outcome prediction on ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with abiraterone. *Oncotarget*. 2014;5:12448-12458.
- [57] Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer; a systematic review and metaanalysis. *Skeletal Radiol*. 2019;48:1915-1924.
- [58] Lengana T, Lawal IO, Boshomane TG, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT replacing bone scan in the initial staging of skeletal metastasis in prostate cancer; a fait accompli? *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16:392-401.
- [59] Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and ⁶⁸Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:2114-2121.
- [60] Rowe SP, Li X, Trock BJ, et al. Prospective comparison of PET imaging with PSMA-targeted ¹⁸F-DCFPyL versus Na¹⁸F for bone lesion detection in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*. 2020;61:183-188.
- [61] Uprimny C, Svirydenka A, Fritz J, et al. Comparison of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT with [¹⁸F]NaF PET/CT in the evaluation of bone metastases in metastatic prostate cancer patients prior to radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:1873-1883.
- [62] Morin F, Beauregard JM, Bergeron M, et al. Metabolic imaging of prostate cancer reveals intrapatient intermetastasis response heterogeneity to systemic therapy. *Eur Urol Focus*. 2017;3:639-642.
- [63] Artigas C, Alexiou J, Garcia C, et al. Paget bone disease demonstrated on ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:195-196.
- [64] Zacho HD, Petersen LJ. Bone flare to androgen deprivation therapy in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer on ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2018;43:e404-e406.
- [65] Lecouvet FE. Whole-body MR imaging; musculoskeletal applications. *Radiology*. 2016;279:345-365.
- [66] Wu LM, Gu HY, Zheng J, et al. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34:128-135.
- [67] Mosavi F, Johansson S, Sandberg DT, Turesson I, Sörensen J, Ahlström H. Whole-body diffusion-weighted MRI compared with ¹⁸F-NaF PET/CT for detection of bone metastases in patients with high-risk prostate carcinoma. *AJR*. 2012;199:1114-1120.
- [68] Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, ¹⁸F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients; SKELETA clinical trial. *Acta Oncol*. 2016;55:59-67.
- [69] Luboldt W, Küfer R, Blumstein N, et al. Prostate carcinoma; diffusion-weighted imaging as potential alternative to conventional MR and ¹¹C-choline PET/CT for detection of bone metastases. *Radiology*. 2008;249:1017-1025.
- [70] Heusner TA, Kuemmel S, Koeninger A, et al. Diagnostic value of diffusionweighted magnetic resonance imaging (DWI) compared to FDG PET/CT for whole-body breast cancer staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1077-1086.
- [71] Perez-Lopez R, Mateo J, Mossop H, et al. Diffusion-weighted imaging as a treatment response biomarker for evaluating bone metastases in prostate cancer; a pilot study. *Radiology*. 2017;283:168-177.
- [72] Messiou C, Collins DJ, Morgan VA, Bianchini D, de Bono JS, de Souza NM. Use of apparent diffusion coefficient as a response biomarker in bone: effect of developing sclerosis on quantified values. *Skeletal Radiol*. 2014;43:205-208.
- [73] Eiber M, Takei T, Souvatzoglou M, et al. Performance of whole-body integrated ¹⁸F-FDG PET/MR in comparison to PET/CT for evaluation of malignant bone lesions. *J Nucl Med*. 2014;55:191-197.