

肿瘤正电子显像的临床应用现状与前景

廖栩鹤, 王荣福, 张建华, 刘 萌, 庞小溪

(北京大学第一医院, 北京 100034)

摘要: PET/CT (positron emission tomography/computed tomography) 实现一站式功能代谢和解剖形态成像, 对恶性肿瘤原发灶定位及定性、分期及治疗决策、预后判断、生物靶区勾画、疗效监测及复发再分期等具有重要的临床应用价值。全文首先就 ^{18}F -FDG PET/CT 在常见恶性肿瘤中的应用价值进行分述, 同时与包括 CT、MR、超声等在内的其他影像学技术进行横向对比, 最后就其他常见的正电子显像剂 (^{18}F -FLT、 ^{11}C -choline、 ^{68}Ga -PSMA 等) 的肿瘤应用进行概述, 以期简要的展示 PET/CT 在肿瘤的临床应用现状和前景。

关键词: 放射性核素示踪技术; PET/CT; 肿瘤; 原发病灶; 分期; 预后判断

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X (2019) 04-0364-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.04.B016

The Overview of Status and Prospective of Clinical Application in Oncology for Positron Emission Tomography

LIAO Xu-he, WANG Rong-fu, ZHANG Jian-hua, LIU Meng, PANG Xiao-xi

(Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract: PET/CT (positron emission tomography/computed tomography) is an excellent one-stop modality with functional and anatomical imaging information and of great benefit in the diagnosis of primary lesion, staging, delineation of biological target area, treatment decision, prognosis assessment, surveillance of recurrence and restaging of malignant tumors. This review demonstrates the role of ^{18}F -FDG PET/CT in clinical application of usual malignant neoplasms. Meanwhile, it presents some horizontal comparisons between ^{18}F -FDG PET/CT and other imaging technology including CT, MR, ultrasound. Then this article summarizes the value for clinic practice in tumors of several PET imaging agents in brief.

Subject words: radionuclide tracing technique; PET/CT; tumor; primary tumors; staging; prognosis assessment

PET/CT (positron emission tomography/computed tomography), 将 PET 和 CT 两个设备有机整合, 实现一站式功能代谢和解剖形态成像, 能精细描绘出机体分子水平上生理病理和生物代谢过程。对恶性肿瘤原发灶定位及定性、分期及治疗决策、预后判断、疗效监测及复发再分期等具有重要的临床意义。

目前, 最常见和最主要的正电子显像仍是 ^{18}F -FDG PET/CT。氟 [^{18}F] 标记的氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -

fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG), 是葡萄糖类似物。 ^{18}F -FDG PET/CT 是监测组织葡萄糖代谢情况的分子成像技术。此外其他正电子显像剂 (^{18}F -FLT、 ^{18}F -FET、 ^{11}C -MET、 ^{11}C -Choline、 ^{18}F -NaF、 ^{68}Ga -PMSA、 ^{18}F -RGD 等) 在肿瘤临床诊断中也得到越来越广泛的应用, 其不同的显像机制和特点弥补了 ^{18}F -FDG PET/CT 肿瘤显像的不足, 在某些肿瘤的诊断价值甚至已经超过 ^{18}F -FDG, 从而为 PET/CT 肿瘤显像开拓了更为广阔的应用前景。本文首先就 ^{18}F -FDG PET/CT 在常见恶性肿瘤中的应用价值进行分述, 同时与包括 CT、MR、超声等在内的其他影像学技术进行横向对比, 最后就其他常见的正电子显像剂的肿瘤应用进行概述, 以期简要的展示 PET/CT 在肿瘤的临床应用现状和前景。

基金项目: 国家自然科学基金 (NSFC 30900374; 30470498); 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) (2006CB705705-1); 北京大学医学部“985”工程二期建设项目 (985-2-056-39); 北京大学第一医院自然科学基金 (2017QN14)

通信作者: 王荣福, 北京大学医学部核医学系主任, 主任, 教授, 博士; 北京大学第一医院核医学科, 北京市西城区西什库大街 8 号 (100034); E-mail: rongfu_wang@163.com

收稿日期: 2017-09-28; **修回日期:** 2018-01-25

1 ^{18}F -FDG PET/CT

1.1 原发病灶定位、定性

^{18}F -FDG PET/CT 作为恶性肿瘤定位、定性的有效手段在原发病灶诊断中发挥了积极作用,借助一系列半定量参数:最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})、平均标准化摄取值(mean standardized uptake value, SUV_{mean})、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)等的量化分析及 CT 形态学特点,可明显提高原发病灶的诊断率。在非小细胞肺癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、乳腺癌、胃癌、结直肠癌、神经内分泌肿瘤、子宫内膜癌、子宫肉瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、胆囊癌、胸腺瘤、神经外胚层肿瘤等多种肿瘤的原发灶定位、定性中得到广泛应用和认可^[1]。

但是, ^{18}F -FDG PET/CT 在某些肿瘤的原发灶探查和诊断中优势并不明显。因为, ^{18}F -FDG 并非肿瘤特异性显像剂,多种良性病灶亦能浓聚 FDG, 常见有肺结核、真菌或细菌感染、机化性肺炎、吸入性肺炎、炎性肉芽肿等。这是由于炎性病灶富含巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性细胞等炎性细胞,增殖性病变为主的结核结节及其它肉芽肿病变富含类上皮细胞、郎罕巨细胞以及淋巴细胞等,这些细胞和恶性肿瘤细胞一样具有高表达的葡萄糖转移体-1(glucose transporter 1, Glut1) 和己糖激酶,其葡萄糖代谢活跃,因此病灶浓聚。其次,恶性肿瘤生物学行为、组织学特征和分化程度差异均能造成 ^{18}F -FDG PET 显像准确性差异,比如正常肝细胞内葡萄糖-6-磷酸酶活性较高,而 6-磷酸-FDG 去磷酸化而逸出肝细胞,分化良好的原发性肝癌细胞可部分保留这些功能,同时,分化良好的肝癌细胞低表达 Glut1 从而使原发性肝癌表现出低摄取状态,此外肾细胞癌、前列腺癌等由于类似或其他得分子生物学差异,也可能出现不同程度的低摄取;同一组织类型的恶性肿瘤分化程度不同 ^{18}F -FDG 摄取也不相同,分化程度越低,恶性程度越高,肿瘤侵袭性越强,局部能量代谢要求显著,因此 FDG 摄取越高,反之,如高分化腺癌、类癌等是假阴性的常见恶性肿瘤。

为了克服 ^{18}F -FDG PET/CT 上述缺点,在现有条件下可加扫 ^{18}F -FDG PET/CT 延迟显像,即双时相显

像。肿瘤细胞己糖激酶与葡萄糖-6-磷酸酯酶比率较高,因此,FDG 滞留大于清除,延迟显像 SUV 持续升高,而慢性炎症和感染病灶内大部分是单核细胞,其己糖激酶与葡萄糖-6-磷酸酯酶比率较低,病灶 FDG 清除加速,延迟显像 SUV 减低。

同时,通过一些介入手段也能使常规显像难以探查的病灶得以显现。比如泌尿系肿瘤,由于 FDG 经泌尿系统代谢,很大程度干扰了肾盂癌、输尿管癌、膀胱癌、尿道癌、肾细胞癌等的诊断。如果注射利尿剂、充分水化、膀胱冲刷、导尿管辅助显像、延迟显像等有助于克服这一缺陷,提高诊断率^[2,3]。

^{18}F -FDG PET/CT 半定量分析方法主要有标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)和肿瘤/非肿瘤组织比值法(tumor-to-non tumor, T/NT)两种方式,现临床常规主要采取前者 SUV 估计 ^{18}F -FDG 的摄取程度。SUV 易受多种因素影响:受检者体重、血糖浓度、显像时间、血浆 ^{18}F -FDG 动力学(FDG 清除速率)、人体 ^{18}F -FDG 分布、图像重建模式等,因此,仅靠 SUV 判定病灶良恶性很容易出现假阳性的结果,这也是之所以称为“半”定量分析方法的原因。那么,应用示踪剂代谢动力模型和模型相关输血算法可以实现包括 FDG 在内的示踪剂体内分布的绝对定量分析。目前,这一处于研究阶段的定量分析法是利用 PET 对相应示踪剂在生物体内的某种生理或生化过程进行定量测量,获得体内组织中示踪剂的放射性活度以及血液中的放射性活度,应用动力学模型,计算出反映机体生理和生化特征的参数^[4],达到肿瘤等病灶、组织的绝对定量,这样有望进一步提高原发病灶定性准确率,并在疗效监测、预后分析等临床应用中发挥重要作用。

超声具有良好软组织分辨率和对细小钙化灶的敏锐探查能力,加上检查手段简便、快捷、经济,是临床恶性肿瘤诊察不可或缺的影像手段。由于 ^{18}F -FDG 在胃肠道生理性摄取的干扰,以及胃肠道蠕动导致 PET 与 CT 图像融合不良,这或多或少地影响 PET/CT 对胃肠道小肿瘤的检出,特别是无远处转移时;那么,内镜超声(endoscopic ultrasound, EUS)对这部分胃肠道肿瘤的诊断意义明显,被认为是最准确的局部区域性检查方式^[5]。同样,内镜超声在子宫内膜癌、卵巢癌、前列腺癌等诊察中也得到认可和推荐。另外,超声造影、超声弹性成像等技术在超声显像技

术下更生动地显示、定位病灶,并进行深入的鉴别诊断,拓宽了超声肿瘤显像的视野。内镜超声下粘膜组织切除活检并局部治疗(胃肠道肿瘤等)、超声引导下穿刺活检并射频消融(甲状腺结节、唾液腺肿瘤、肝脏占位等)等,这样一站式诊疗也是超声在众多影像学检查中独特的优势。

诊断性 CT 良好的组织分辨率和对比度使其在肺部病灶的诊断和鉴别诊断中具有较好的价值,并且检查时间短,绝大部分患者能够在憋气下完成,克服了呼吸运动伪影,因此,包括北京大学第一医院核医学科在内的许多 PET/CT 中心都在包括胸部的各类 PET/CT 扫描中常规加扫胸部薄层屏气 CT。

脑组织需要消耗大量能量,而葡萄糖几乎是其唯一能量来源,因此,FDG 摄取程度反映了脑组织功能的高低,这种正常脑组织高代谢高浓聚的状态也由此影响同样高摄取 FDG 的脑部肿瘤的检出率。同时,诊断性 CT 或增强 CT 对大脑形态结构的成像能力是低于 MR 的,而 PET/CT 的 CT 扫描为了降低辐射剂量而采用低剂量 CT,这就更加降低其脑部解剖学细节的成像水平。因此,¹⁸F-FDG PET/CT 对脑部恶性肿瘤的探查确有一定的局限性。

对脑部肿瘤而言,单纯的解剖和血流灌注信息不足以对其准确定性,一些功能性成像方式逐渐成为脑部肿瘤定位、定性的重要手段。在 MR 方面,是功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI),fMRI 从 20 个世纪 90 年代开始,至今已广泛应用,包括弥散加权成像(diffuse weighted imaging, DWI)、灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)、弥散张量成像(diffuse tensor imaging, DTI)和以 DTI 为基础的纤维束成像(diffuse tensor tractography, DTT)、血氧水平依赖成像(Blood oxygen level dependent, BOLD)、磁共振波谱分析(magnetic resonance spectro, MRS)、磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)等,所提供的功能参数对于脑部肿瘤的探查意义显著^[6]。其中 BOLD 是集功能、影像和解剖为一体的活体定位人脑各功能区的有效方法,目前已作为脑功能成像的首选方法,与 DTI 为基础的纤维束成像一同被推荐应用于脑部肿瘤^[6,7]。此外,包括 BOLD 在内多种功能成像技术在乳腺癌^[8]、前列腺癌^[9]、卵巢癌^[10]等恶性肿瘤中得到认可和推荐。

1.2 分期及治疗决策

PET/CT(PET)之前,恶性肿瘤患者全身转移情况的判断需要接受骨显像、脑部增强 CT 或增强 MR、胸部增强 CT、腹部增强 CT 或 MR、盆腔增强 CT 或 MR、腹部和/或盆腔超声。PET 的问世使得一次性全身显像成为可能,它不仅提供了原发病灶的相关信息,还对原发灶以外的情况进行全面评估,并使常规显像通常忽略的区域得以检查,更使功能异常形态完整的病灶及时发现;虽然,FDG 是非肿瘤特异性显像剂,但其在多种肿瘤浓聚的广谱性也使得第二原发、第三原发的恶性肿瘤得以发现,达到早发现早诊断的目的,节约费用、节省时间、减少辐射剂量,对医学科学有序合理发展做出了重要贡献。

大量文献肯定了 ¹⁸F-FDG PET/CT 全身分期的卓越贡献^[1,11],并认为 ¹⁸F-FDG PET/CT 带来的准确分期对于治疗决策至关重要,且明显优于 CT、MR、超声(普通超声、内镜超声)。

相比 MR,CT 对神经系统、软组织成像能力略显不足,亦使得 PET/CT 在神经系统、盆腔转移灶的探查能力有所受限。因此对于这些部位转移灶的定位、定性以及局部结构显示不足的情况下,可以加扫 MR 作为补充。研究表明术前 BOLD fMRI 检查可显示病灶与相邻功能区的关系即功能区的变化情况,有助于神经外科医生制定手术计划,减少术后并发症^[12]。

1.3 预后判断

大多数恶性肿瘤组织学来源相同,但预后差别甚大,这样异质性表现主要是因为肿瘤在生长过程中经多次分裂增殖,其子细胞呈现分子生物学或基因方面的改变,从而使肿瘤的生长速度、侵袭能力、对药物的敏感性、预后等各方面产生差异,而且这种异质性在不同肿瘤类型之间各不相同^[13]。多项研究已表明 ¹⁸F-FDG PET/CT 摄取水平与单位体积活性肿瘤细胞数量、组织学类型^[14]、肿瘤级别^[14]、毛细血管密度(microvessel density, MVD)^[15]、肿瘤细胞增殖活性(增值指数 Ki-67^[16])、Glut-1^[17]和己糖激酶^[18]的表达水平、体细胞基因变异(EGFR^[17,19,20]、K-ras^[21]、TTF^[22]、P53^[23])等不同程度相关,而这些因素均与恶性肿瘤侵袭性生物学行为、治疗敏感性等相关。因此,¹⁸F-FDG PET/CT 的一系列半定量指标(SUV_{max}、SUV_{mean}、MTV、TLG)已被一些研究证实或推荐成为

最具潜质的无创性预后判断因子之一^[24]。

平扫或增强 CT、平扫或增强 MR、常规或增强超声均是临床常见的无创性影像诊察手段。CT 和超声所能提供的影像学功能参数主要是血流灌注的情况,对恶性肿瘤生物学行为的诠释能力有限。在功能成像方面,目前能与 PET/CT 有所较量的便是 fMRI,如上所述,脑肿瘤^[7]、乳腺癌^[25]、前列腺癌^[9]等方面, fMRI 所提供的相关参数经研究肯定,已经成为有效的预后因子。

1.4 生物靶区勾画

放射治疗是恶性肿瘤综合治疗的传统方法之一,大约 50%的恶性肿瘤患者在病程中会接受放射治疗。随着 2015 年“精准医疗计划”的提出,我国已将精准医疗列入国家战略。作为功能显像的代表,¹⁸F-FDG PET/CT 在生物靶区 (the biological target volume, BTV) 勾画、精准放疗中有着不可忽视的价值,成为了 BTV 调强放疗模拟定位的新平台,能清楚确定肿瘤边界、精确规划靶区,使不当治疗的比例明显下降,有利于保护正常组织,从而提高治疗效果、减少或减轻并发症。

如位于重要器官颇多的头颈部肿瘤,为了保护脑组织、脊髓、晶状体、唾液腺、下颌骨等组织器官需要更为严格的剂量限值,利用 PET/CT 的良好分辨率和高灵敏度,能较好地定位定性包括小的转移淋巴结在内的阳性病灶,从而精准放射位点、缩小放射范围。同样, PET/CT 在肺癌的放疗应用中亦具有关键意义。放射性肺炎是肺癌放疗最常见的并发症,一旦发生长期存在,不但影响治疗后复查,还影响肺部功能,特别是具有基础肺部病变(肺气肿、COPD、支扩、肺部纤维病变等)的患者,放疗后肺功能的保存程度至关重要。而 PET/CT 提高了 BTV 勾画的准确性,很好地增强了放疗的有效性、很大限度避免了正常肺组织不必要的损伤。此外,对于手术、化疗以及放疗后残留或复发病灶,功能显像的优势就更为明显。传统的恶性肿瘤疗效评估是采用影像学上肿瘤大小的变化或临床症状的改变作为依据,但治疗后瘤体形态学变化和临床症状改变常常落后于肿瘤细胞死亡或凋亡,而且,治疗后虽然瘤体有所缩小、症状好转,但仍有可能残存一定数量的肿瘤细胞,而肿瘤体积未发生改变的病灶亦可能已经出现液化或非液化性坏死、瘢痕组织形成、以及周围组织结构的非

特异性改变,基于解剖成像的传统影像学检查难以将其和残留或复发病灶区分,比如神经胶质细胞瘤、鼻咽癌、肺癌、宫颈癌等,¹⁸F-FDG PET/CT 则能有效区分葡萄糖代谢活性较低的坏死病灶、瘢痕组织、非特异性改变区域和具有高代谢活性的肿瘤组织,有利于残留或复发病灶的精准放疗。有研究报道应用¹⁸F-FDG PET/CT 对鼻咽癌患者进行放疗疗效监测,其准确性达 96.2%(25/26),只有 1 次误诊为肿瘤残留,而传统影像学检查准确性仅为 52.4%(11/21),此外 33.3%(7/21)的传统检查结果不能确定,仍需结合 PET/CT 判断是否存活癌细胞^[26]。

当然,非肿瘤特异性的¹⁸F-FDG 显像剂不可能完全达到病灶内肿瘤组织的精准识别,目前存在诸多不确定因素,主要包括:(1)PET/CT 扫描条件和影像融合方式^[27]:目前放射治疗模拟定位的 PET/CT 扫描尚未纳入医保,所以与定位 CT 扫描图像的再次融合仍应用广泛,这种非同机非实时融合图像技术必然带来靶区勾画误差,特别是呼吸运动幅度较大的胸腹部,因此,理想的方法是在呼吸门控下行 PET/CT 扫描,或使用最新的全景高清动态 PET/CT 扫描技术——4D(four-dimensional)PET/CT 扫描。在以上条件的情况不足下,也可采用腹板压迫限制呼吸运动,或选择在浅而平静的呼吸状况下扫描。那么,在分析和勾画 PET 和 CT 各自靶区时必须考虑生理性运动的影响,如果 PET 病灶超出 CT 病灶,在外扩边径形成临床靶体积 (clinical target volume, CTV) 时,应考虑适当缩小外扩距离,或者勾画 PET 靶区标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV) 阈值是,应适当缩小自动勾画阈值^[27]。(2)勾画靶区个体差异:多项研究表明靶区勾画是存在观察者差异的^[28],当医师发现不同影像模式之间所显示的肿瘤区域不一致时,他们的理解和偏好是不一样的,而对 PET 诊断学知识的累及是缩小放射肿瘤医师和核医学医师勾画靶区误差的核心因素。(3)靶区勾画阈值:除视觉勾画法外,其他勾画 PET 靶区方法中最根本的参数为 SUV,未判断病灶葡萄糖代谢程度的半定量指标,在运用到放疗计划靶区勾画时,要正确认识 SUV 的影响因素和局限性——如上所述(1.1)除了肿瘤葡萄糖代谢程度以外, SUV 与受检者体重、血糖浓度、显像时间、血浆¹⁸F-FDG 动力学 (FDG 清除速率)、人体¹⁸F-FDG 分布、图像重建模式

等都相关,而 SUV 相关的指标 (SUV_{mean} , MTV, TLG) 还与感兴趣区大小有关。虽然 SUV 存在诸多不确定的影响因素,但目前仍然是 PET/CT 显像中最广泛应用最简便的参数,是基于 SUV 的 PET/CT BTV 勾画的主要参数指标,主要的勾画法包括 SUV_{max} 相对百分比法 (以 40%~50% 的 SUV_{max} 勾画靶区)、 $SUV_{2.5}$ 绝对值勾画法和靶区/本底 SUV 比值法^[27]。(4) 针对 PET 和 CT 靶区范围差异的靶区确立原则: PET 和 CT 所显示的肿瘤数目、部位和范围在多数情况下并不完全相吻合,通常存在以下三种情况: ① PET 能发现 CT 没有显示的肿瘤边界,比如肺部肿瘤导致阻塞性肺不张或原发灶在本身不张的肺组织中,CT 图像上肿瘤隐藏在不张的肺组织中难以区分,而高代谢的肿瘤在 PET 图像中与低代谢的不张肺组织明显区分; ② PET 发现 CT 所示肿瘤之外的其他区域或远隔转移部位的异常高代谢区; ③ PET 发现 CT 所示肿瘤范围之内的生物活性高聚区,比如肿瘤病灶内非液化性坏死、伴有其它良性病变,或源自良性病灶内的恶变(如瘢痕癌)。出现这些不一致时通常情况下应当选择将 PET 高代谢区定义为放疗推量靶区^[27],但仍然不能忽视 ^{18}F -FDG 的假阳性或假阴性摄取,除了经有经验的核医学医师深入分析以外,还可以应用其它正电子显像剂帮助勾画。这些具有更高肿瘤特异性的正电子显像剂正陆续开展研究、进入临床详见后文。

1.5 疗效监测、复发和再分期

恶性肿瘤治疗手段多种多样,主要有外科手术治疗(surgical operation)、化疗(chemical therapy)、放疗(radiotherapy)、生物治疗(biological therapy),以及目前常用的新辅助疗法(neoadjuvant chemotherapy),能提高病变的控制率和综合生存率。临床上根据患者不同分期和生理状况采取个体化治疗,这依赖于最初病灶的精确定位、准确分期和预后判断,它们是选定治疗方案的重要前提。

PET/CT 对分期的显著贡献,有助于治疗决策;治疗间期的疗效监测则能及时终止无效治疗、改进治疗方案、避免无效的毒性治疗,从而提高患者生存率、避免医疗资源的浪费。从卫生经济学考量,常规随访检查采用 PET/CT 不符合中国国情,同时可能增加不必要的辐射照射,但出现瘤标增高、不明原因发热、体重下降等难以定位的症状和体征后, PET/

CT 全身一站式成像便显得尤为可贵,不仅经济,其功能显像的高敏感性使检出的病变处于更可能被有效控制时期内。因此,大量研究已经将 ^{18}F -FDG PET/CT 作为疗效监测和复发判断再分期的重要甚至首要手段^[11,29,30]。

传统影像学检查在具有较明确证据下进行局部的疗效监测、复发判断具有一定价值,比如在 ^{18}F -FDG PET/CT 检查前发现局部复发或转移,从而提示临床进一步全面检查再分期,亦或作为 PET/CT 的补充,比如恶性肿瘤术后或治疗后胸部 CT 和腹部超声常规随访、增强 MR 脑部转移灶探查。

另外,实现 PET 与 MR 同机融合的高端影像诊断仪器,克服了上述 PET/CT 显像中一系列成像方面的缺点,比如 CT 在一些组织脏器和病灶细节成像水平欠佳;同时,可利用 fMRI 带来新的功能成像信息,进一步提高诊断效能;并降低了一站式检查的辐射剂量。由于仪器本身、辅助设备的配备、应用和维护等价格较昂贵、MR 操作技师和诊断医师准入性高等原因, PET/MR 目前尚未得到广泛应用,包括肿瘤在内的临床价值尚需进一步研究。但 PET/MR 为中枢神经系统肿瘤、腹盆腔软组织、骨及骨髓组织等一系列恶性肿瘤中的诊断和治疗优化中带来了巨大转折、开创了新的诊断思路。

2 其他正电子显像剂

正电子显像对恶性肿瘤的诊断基于示踪原理。肿瘤组织具有一些特有的生物学行为和生理生化特点,比如肿瘤细胞代谢旺盛,肿瘤组织生长迅速,具有很高的糖酵解能力,蛋白质和 DNA 合成旺盛,不同来源的恶性肿瘤还存在相应受体、抗体等生物分子高表达现象。对这些生理生化过程中的相应化合物进行正电子核素标记和示踪,便能观察分子水平的病理生理过程,做出早期而准确的判断。比如正电子核素标记葡萄糖(^{18}F -FDG)、氨基酸(^{11}C -蛋氨酸, ^{11}C -methionine)、核苷酸(3-脱氧-3- ^{18}F -氟代胸苷, ^{18}F -FLT)、配体拮抗剂、抗体、受体(^{18}F -氟雌二醇 1, ^{18}F -FES)等,引入机体后在病灶聚集,经 PET 显像显示肿瘤的位置、形态、大小、数量和分布。此外一些特定分子的显像不仅能准确定位定性肿瘤,还有助于做出个体化治疗预评估,常见有雌激素、孕激素、雄激

素和生长抑素受体等,在显示肿瘤受体密度、分布情况后,可根据受体数量决定是否选择靶向治疗,同时做出预后判断。

2.1 其他代谢型正电子显像剂

^{18}F -FLT(3-deoxy-3- ^{18}F -fluorothymidine, 3-脱氧-3- ^{18}F -氟代胸苷)是胸苷嘧啶类似物,通过 DNA 合成途径检测肿瘤细胞的增殖变化,是反映肿瘤细胞增殖状态的核苷代谢类正电子显像剂,在炎性病灶中摄取很低,其肿瘤特异性高于 ^{18}F -FDG,在包括 NSCLC、乳腺癌、淋巴瘤、直肠癌、胃癌、胰腺癌、食管癌、神经胶质瘤、黏膜黑色素瘤等在内的多种肿瘤的早期无创评估疗效、预后判断方面具有重要价值, ^{18}F -FLT 肿瘤摄取程度与无进展生存率、无肿瘤生存率具有很好的相关性,可以提供治疗前、治疗中、治疗后肿瘤生物学行为的重要补充信息^[31]。

^{11}C -choline (^{11}C -胆碱)转换成 ^{11}C -phosphorylcholine 进入并陷落于肿瘤细胞,随后合成细胞膜的主要成分——phosphatidylcholine (磷脂酰胆碱),能显示肿瘤细胞的增殖活性。主要缺点是半衰期短,仅 20min,需要显像单位自备加速器,不利于广泛应用。 ^{11}C -choline 能够克服 FDG 泌尿系统代谢所造成的缺陷,同时正常脑组织中代谢极低,因此被常应用于泌尿系和颅内肿瘤。一系列研究表明 ^{11}C -choline PET/CT 在脑肿瘤^[32]、前列腺癌^[33]、膀胱癌^[34]等的良恶性鉴别、疗效监测、复发评价等方面比 ^{18}F -FDG PET/CT 具有更大优势,特别是在神经胶质瘤。 ^{11}C -Choline PET/CT 的代谢参数与神经胶质瘤病理分级、IDH1 基因突变显著相关,并认为 ^{11}C -Choline 的 SUVmax、肿瘤与脑组织 SUV 比值是无进展生存的预后因素^[35]。

^{11}C -methionine (^{11}C -蛋氨酸),其摄取与氨基酸转运体的数量和蛋白质合成程度相关,因此蛋氨酸出现在活跃的肿瘤组织中。正常脑组织的 methionine 摄取明显低于 FDG,而神经胶质瘤代谢氨基酸旺盛,能高摄取 methionine,应用 ^{11}C -methionine PET/CT 能够获得比较高的靶/非靶值,同时获得较 MR 更为准确的肿瘤范围;并且能够探查增强 CT 和增强 MR 难以发现的低度恶性神经胶质瘤,从而与缺血性梗死灶有效鉴别;手术、放化疗后能区分术后或治疗后改变和肿瘤残余或复发灶。

^{11}C -acetate (^{11}C -乙酸盐)可参与游离脂肪酸合成,当肿瘤细胞生长时,其细胞内脂肪代谢活跃,因

此而浓聚于肿瘤组织;另外, ^{11}C -acetate 能参与三羧酸循环,反映有氧代谢情况,而低度恶性肿瘤以有氧代谢为著。 ^{11}C -acetate 能够弥补 ^{18}F -FDG 在炎性病灶浓聚,影响肿瘤诊断的缺陷,并对 ^{18}F -FDG 阴性的高分化、低度恶性肿瘤显像明显。在肝癌、肾细胞癌、前列腺癌等有着良好的显像作用。

^{18}F -NAF (^{18}F -sodium fluoride, ^{18}F -氟化钠)具有 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐)一样的骨浓聚机制,局部骨重建、成骨代谢活跃、血流丰富便能发生浓聚,由于正电子显像带来的高空间分辨率,使其在原发性骨肿瘤、骨转移的应用越来越受到临床重视,多项研究显示无论在成骨性还是溶骨性病灶中的诊断准确率都不亚于甚至超越 ^{18}F -FDG^[36-38];不过, ^{18}F -NaF 并不能探查肿瘤性软组织病灶,因此有研究采用 ^{18}F -/ ^{18}F -FDG PET/CT 一站式成像以提高转移灶诊断率,结果显示 ^{18}F -NaF/ ^{18}F -FDG PET/CT 一站式显像在骨恶性病变的应用价值优于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP,在乳腺癌和前列腺癌骨转移的诊断价值与 MR 联合 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 类似,骨外病灶的探查能影响治疗决策^[39]。

2.2 结合型正电子显像剂

^{68}Ga -PMSA (^{68}Ga -prostate-specific membrane antigen, ^{68}Ga -前列腺特异性膜抗原),是主要存在于前列腺细胞膜以及多种肿瘤(甲状腺髓样癌、结直肠癌等)新生血管中的一种多功能的 II 型跨糖膜蛋白,由 750 个氨基酸残基组成。PSMA 具有较高的前列腺组织特异性,是前列腺癌细胞上一个相当敏感的、高度特异性的抗原物质。PSMA 在前列腺组织良、恶性鉴别中优于 PSA,且临床分期越晚,其表达越强,与肿瘤恶性程度呈正相关。 ^{68}Ga 标记的 PMSA 在前列腺癌的定性、分期、复发判断等方面有重要作用,其临床应用价值得到一致认可,其优越的肿瘤靶向性不但能做到精准诊断,应用长半衰期的放射性核素进行标记,如 ^{123}I 、 ^{111}In 、 ^{177}Lu 等,就可以实现前列腺癌的靶向精准放疗。

细胞跨膜受体 $\alpha\text{v}\beta 3$ 整合素是一种含精氨酸甘氨酸天冬氨酸的细胞外基质蛋白受体(RGD)三肽序列,是恶性肿瘤血管内皮细胞的广谱标志物,在血管生成、肿瘤生长和发展的过程中起着重要的作用。新的示踪剂 ^{68}Ga -NODAGA-RGD 和 ^{18}F -AL-NOTA-PRGD2, (简称为 ^{18}F -alfatide),均是可以与整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 特异性结合的新型肿瘤新生血管正电子显像

剂。精氨酸-精氨酸-亮氨酸序列 (Tyr-Cys-Gly-Gly-Arg-Arg-Leu-Gly-Gly-Cys) 的小分子多肽 RRL 同样能够靶向结合肿瘤来源的血管内皮细胞, 正电子核素 ^{68}Ga 标记的 RRL(^{68}Ga -DOTA-RRL) 同样实现了无创的正电子肿瘤新生血管显像。RGD 正电子显像已经广泛用于科研, 在临床包括肿瘤显像的应用也在逐步开展, 比如 NSCLC、SCLC、神经胶质等。包括正电子显像在内的 RRL 放射性核素显像目前处于研究阶段, 是北京大学第一医院王荣福教授团队的专利课题^[40]。这两类新型正电子血管显像剂开拓了融显像和治疗一体的靶向肿瘤新生血管的恶性肿瘤治疗领域。

^{18}F -氟雌二醇 (16α - ^{18}F]fluoroestadiol, ^{18}F -FES), 乃一种雌激素类似物, 能与雌激素受体 (ER) 特异性结合, 对于乳腺癌诊断具有高灵敏度和特异性, 同时为激素治疗提供依据。前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 在前列腺癌中高表达, 并于前列腺癌侵袭性相关。应用 ^{68}Ga -PSMA 正电子显像对前列腺癌具有高特异性, 能对原发灶、转移性淋巴结、骨转移灶等准确诊断分期和复发再分期, 尤其对低 PSA 水平的前列腺具有更大优势。

3 小 结

美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2017 年最新诊疗指南在多种恶性肿瘤 (NSCLC、SCLC、淋巴瘤、乳腺癌、胃癌、结直肠癌、神经内分泌肿瘤、子宫内膜癌、子宫肉瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤等) 的初期评估、分期、疗效监测、复发再分期中依然对 PET/CT 有着不同程度的推荐, 卵巢癌 (包括输卵管癌和原发性腹膜癌) 虽然没有直接推荐, 但肯定了 ^{18}F -FDG PET/CT 对于盆腔不明确病灶的探查和定性价值。当然鉴于一些肿瘤细胞特殊的分子生物学特性, 或体内代谢途径的干扰、以及其他影像学手段有特定肿瘤的独特优势, 目前, PET/CT 并未在膀胱癌、肾癌、胰腺癌等恶性肿瘤中得到 NCCN 的推荐, 但结合双时相显像、介入方法、半定量分析, 或采用其他正电子显像剂, 以及具有良好前景的绝对定量分析和 PET/MR, 肿瘤正电子显像的应用将更为开阔和深入。

参考文献:

- [1] Burglin SA, Hess S, Høilund-Carlson PF, et al. ^{18}F -FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(16): e6713.
- [2] Lodde M, Lacombe L, Friede J, et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with computed tomography for staging of urothelial carcinoma [J]. *BJU Int*, 2010, 106: 658–663.
- [3] Mertens LS, Bruin NM, Vegt E, et al. Catheter-assisted ^{18}F -FDG-PET/CT imaging of primary bladder cancer: a prospective study [J]. *Nucl Med Commun*, 2012, 33: 1195–1201.
- [4] Li F, Joergensen JT, Hansen AE, et al. Kinetic modeling in PET imaging of hypoxia [J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 4(6): 490–506.
- [5] Valero M, Robles-Medranda C. Endoscopic ultrasound in oncology: An update of clinical applications in the gastrointestinal tract [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2017, 9(6): 243–254.
- [6] Bruzzzone MG, D'Incerti L, Farina LL, et al. CT and MRI of brain tumors [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 56(2): 112–137.
- [7] Pillai J, Zaca D, Choudhri A. Clinical impact of integrated physiologic brain tumor imaging [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2010, 9(4): 359–380.
- [8] Marino MA, Helbich T, Baltzer P, et al. Multiparametric MRI of the breast: A review [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 22: 1–15.
- [9] Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review [J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2532–2542.
- [10] Stein EB, Wasnik AP, Sciallis AP, et al. MR imaging-pathologic correlation in ovarian cancer [J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2017, 25(3): 545–562.
- [11] Lu J, Sun XD, Yang X, et al. Impact of PET/CT on radiation treatment in patients with esophageal cancer: A systematic review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 107: 128–137.
- [12] Roberts TP, Ferrari P, Perry D, et al. Presurgical mapping with magnetic source imaging: comparisons with interoperative findings [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2000, 17(2): 57–64.
- [13] Zhang J, Fujimoto J, Zhang J, et al. Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multi-region sequencing [J]. *Science*, 2014, 346(6206): 256–259.
- [14] Sakane M, Tatsumi M, Hori M, et al. Volumetric parameters of 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-d-glucose positron emission tomography/computed tomography can predict histopathologic treatment response after neoadjuvant chemoradiotherapy in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Eur J Radiol*, 2017, pii: S0720-048X(17)30200-0.
- [15] Arteaga-Marrero N, Brekke Rygh C, Mainou-Gomez JF, et al. Radiation treatment monitoring using multimodal func-

- tional imaging: PET/CT ((18)F-Fluoromisonidazole & (18)F-Fluorocholine) and DCE-US[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 383.
- [16] Deng SM, Zhang W, Zhang B, et al. Correlation between the uptake of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) and the expression of proliferation-associated antigen Ki-67 in cancer patients: a Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10: 1–18.
- [17] Kaida H, Azuma K, Kawahara A, et al. The correlation between FDG uptake and biological molecular markers in pancreatic cancer patients[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(10): 1804–1810.
- [18] Nakajo M, Kajiya Y, Tani A, et al. 18FDG PET for grading malignancy in thymic epithelial tumors: significant differences in 18FDG uptake and expression of glucose transporter-1 and hexokinase II between low and high-risk tumors: preliminary study [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(1): 146–151.
- [19] Takamochi K, Mogushi K, Kawaji H, et al. Correlation of EGFR or KRAS mutation status with ¹⁸F-FDG uptake on PET–CT scan in lung adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175622.
- [20] Yip SS, Kim J, Coroller TP, et al. Huynh E3 associations between somatic mutations and metabolic imaging phenotypes in non-small cell lung cancer [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(4): 569–576.
- [21] Kawada K, Toda K, Nakamoto Y, et al. Relationship between ¹⁸F-FDG PET/CT scans and kras mutations in metastatic colorectal cancer [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(9): 1322–1327.
- [22] Kanmaz ZD, Aras G, Tuncay E, et al. Contribution of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography uptake and TTF-1 expression in the evaluation of the EGFR mutation in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(3): 489–498.
- [23] Chen SW, Lin CY, Ho CM, et al. Genetic alterations in colorectal cancer have different patterns on ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(8): 621–626.
- [24] Bang JI, Ha S, Kang SB, et al. Prediction of neoadjuvant radiation chemotherapy response and survival using pre-treatment [(18)F]FDG PET/CT scans in locally advanced rectal cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(3): 422–431.
- [25] O'Flynn EA, DeSouza NM. Functional magnetic resonance: biomarkers of response in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(1): 204.
- [26] Wang GH, Lau E, Shakher R, et al. Clinical application of ¹⁸F-FDG PET/CT to staging and treatment effectiveness monitoring of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Cancer*, 2007, 26(6): 638–642. [王国慧, Eddie WF Lau, Ram-dave Shakher, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在鼻咽癌分期与疗效监测中的临床应用价值 [J]. *癌症*, 2007, 26(6): 638–642.]
- [27] Zhu SY, Xi XP, Hu BQ. Issues on target delineation for radiation with PET/CT[J]. *China Cancer*, 2010, 19(8): 494–499. [朱苏雨, 席许平, 胡炳强. PET/CT 用于肿瘤放疗计划靶区勾画的相关问题[J]. *中国肿瘤*, 2010, 19(8): 494–499.]
- [28] Riegel AC, Berson AM, Destian S, et al. Variability of gross tumor volume delineation in head-and-neck cancer using CT and PET/CT fusion [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(3): 726–732.
- [29] Gulbrandsen KF, Hendel HW, Langer SW, et al. Nuclear molecular imaging strategies in immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2017, 7(2): E23.
- [30] Lei L, Wang X, Chen Z. PET/CT Imaging for monitoring recurrence and evaluating response to treatment in breast cancer[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(2): 377–382.
- [31] Bollineni VR, Kramer GM, Jansma EP, et al. A systematic review on [(18)F]FLT-PET uptake as a measure of treatment response in cancer patients [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 55: 81–97.
- [32] Giovannini E, Lazzeri P, Milano A, et al. Clinical applications of choline PET/CT in brain tumors [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(1): 121–127.
- [33] Kruse V, Cocquyt V, Borms M, et al. Serum tumor markers and PET/CT imaging for tumor recurrence detection [J]. *Ann Nucl Med*, 2013, 27(2): 97–104.
- [34] Graziani T, Ceci F, Lopes FL, et al. ¹⁴C-choline PET/CT for restaging of bladder cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(1): e1–e5.
- [35] Lopci E, Riva M, Olivari L, et al. Prognostic value of molecular and imaging biomarkers in patients with supratentorial glioma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(7): 1155–1164.
- [36] Lagaru A, Mittra E, Dick DW, et al. Prospective evaluation of ^{99m}Tc-MDP scintigraphy, ¹⁸F-NaF PET/CT, and ¹⁸F-FDG PET/CT for detection of skeletal metastases [J]. *Mol Imaging Biol*, 2012, 14(2): 252–259.
- [37] Mine Araz, Gülseren Aras, Özlem N, et al. The role of ¹⁸F-NaF PET/CT in metastatic bone disease[J]. *J Bone Oncol*, 2015, 4(3): 92–97.
- [38] Gerety EL, Lawrence EM, Wason J, et al. Prospective study evaluating the relative sensitivity of ¹⁸F-NaF PET/CT for detecting skeletal metastases from renal cell carcinoma in comparison to multidetector CT and ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy, using an adaptive trial design [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10): 2113–2118.
- [39] Minamimoto R, Loening A, Jamali M, et al. Prospective comparison of ^{99m}Tc-MDP scintigraphy, combined ¹⁸F-NaF and ¹⁸F-FDG PET/CT, and whole-body MRI in patients with breast and prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56: 1862–1868.
- [40] Wang RF, Yu MM, Zhang CL, et al. A radioisotope labeled peptide for tumor imaging [P]. Chinese patent: 200810114762.9, 2012–05–30. [王荣福, 于明明, 张春丽, 等. 一种用于肿瘤显像的放射性同位素标记多肽[P]. 中国专利: 200810114762.9, 2012–05–30.]