

## $^{18}\text{F}$ -氟化钠 PET/CT 诊断肿瘤骨转移应用进展

张胤 陈跃

**【摘要】**  $^{18}\text{F}$ -氟化钠( $^{18}\text{F}$ -NaF)作为骨扫描示踪剂已有 50 多年的历史,期间由于正电子探测器的缺乏等因素被  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 替代。随着 PET/CT 的发展,将  $^{18}\text{F}$ -NaF 作为 PET/CT 示踪剂的研究逐渐增多。 $^{18}\text{F}$ -NaF 本身的药物特性以及 PET/CT 相对于 SPECT/CT 的优势,使得  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 诊断恶性肿瘤骨转移的灵敏度、特异度优于  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描。与  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 和 MRI 相比,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在诊断恶性肿瘤骨转移时具有更高的灵敏度,并且对于不同肿瘤的骨转移有不同的诊断价值。 $^{18}\text{F}$ -NaF 联合  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 扫描被证明具有一定的应用价值。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 是诊断恶性肿瘤骨转移的安全、有效、简便、无创的方法。

**【关键词】** 氟化钠;骨;肿瘤转移;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;氟放射性同位素

**Application progress of  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT in the diagnosis of neoplasm metastases** Zhang Yin, Chen Yue. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China Corresponding author: Chen Yue, Email: chenye5523@126.com

**【Abstract】**  $^{18}\text{F}$ -NaF has been used for the tracer of bone scans more than 50 years. After a period of decline for the shortage of positron detector, scholars using  $^{18}\text{F}$ -NaF as radioactive tracer is increasing with the development of PET/CT. The natural medicinal property of  $^{18}\text{F}$ -NaF and the advantage of PET make the  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT a better way to assess malignant osseous metastases than  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scan in sensitivity and specificity. When compared with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scan,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and magnetic resonance imaging,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT has higher sensitivity in detecting osseous metastases of malignancies.  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT also has different diagnostic values in management of patients with malignancies. Combine  $^{18}\text{F}$ -NaF and  $^{18}\text{F}$ -FDG in one PET/CT examination is proven to have potential in clinical management.  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT is a safe, effective, simple and noninvasive method in diagnosis of bone metastases in malignant tumor.

**【Key words】** Sodium; Bone; Neoplasm metastases; Positron-emission tomography; Tomography; X-ray; Fluorine radioisotopes

### 1 前言

恶性肿瘤常发生骨转移,骨转移瘤在骨恶性肿瘤中的发病率位居第一。骨转移的早期发现及诊断对于原发肿瘤的分期、治疗方案的制定以及减轻患者疼痛方面具有重要意义。

$^{18}\text{F}$ -氟化钠(NaF)PET 或 PET/CT 是一种经过验证具有定性及定量作用的显像方法<sup>[1]</sup>。1962 年,Blau 等<sup>[2]</sup>首次报道了将  $^{18}\text{F}$ -NaF 作为一种骨显像药物在临床中的应用。1972 年,  $^{18}\text{F}$ -NaF 被美国食物

与药品管理局(FDA)批准作为正电子发射断层显像剂使用<sup>[3]</sup>。然而,在 20 世纪 70 年代 PET 仪较少,而且  $^{99\text{m}}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  发生器的出现,使得  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记的双二磷酸盐放射性药物容易获得,并且 141 keV 伽玛相机性能理想,所以  $^{18}\text{F}$ -NaF 在 1984 年被停止使用。21 世纪以来, PET 仪逐渐增多,  $^{18}\text{F}$ -NaF 易于购买,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  出现了短缺,因此,2011 年 FDA 再次批准  $^{18}\text{F}$ -NaF 用于肿瘤骨转移诊断<sup>[3-4]</sup>。

### 2 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描对比

氟离子与骨组织中的羟基磷灰石晶体羟基交换形成氟磷灰石。 $^{18}\text{F}$ -NaF 在成骨性和溶骨性病变中的摄取反映局部血流以及骨转换的加快<sup>[5]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -

NaF 的摄取机制与  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 相似, 但是  $^{18}\text{F}$ -NaF 比  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 具有更好的药代动力学特性, 包括更快的血液清除速度以及在骨组织中 2 倍的摄取量<sup>[3,6]</sup>。

虽然  $^{18}\text{F}$ -NaF 和  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 在剂量学上相似, 然而  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 检查花费时间更短( $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描检查花费时间分别为 1~2.5 h 和 2~3 h), 且能够更快得到诊断<sup>[5]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在检测骨病变方面比常规骨扫描更灵敏。 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描对成骨性病变和溶骨性病变的检出率相近, 而  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 拥有更高的检出率并且能更准确地区分良恶性病变<sup>[7-8]</sup>。除了药代动力学上的优越性,  $^{18}\text{F}$ -NaF 能够在生产  $^{18}\text{F}$ -FDG 的加速器上轻易获得。因此, 考虑到  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 比  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描具备更优越的特性及改变治疗方式的潜力和应用的简便性,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 有潜力在诊断骨转移方面替代  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描<sup>[9]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描的比较见表 1。

### 3 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在不同原发性肿瘤骨转移中的应用

$^{18}\text{F}$ -NaF 在血液中的流量和在骨转移灶转运与正常骨组织中明显不同, 而这种现象能够被 PET/CT 准确地探测到<sup>[11]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在寻找骨转移的原发灶方面并不比传统方法优越, 然而, 它在诊断恶性肿瘤分期方面具有应用价值。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 能够应用于肿瘤早期检测骨转移, 有利于患者更好的监控治疗。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在诊断骨转移方面的适应症包括: 早期发现骨转移; 初步评估(分期); 评估骨转移治疗的反应; 随访监测骨转移等<sup>[6,12]</sup>。

骨转移好发于乳腺癌、前列腺癌、肺癌以及其他肿瘤。Kawaguchi 等<sup>[13]</sup>对 27 例已知肿瘤的患者(7 例乳腺癌、7 例前列腺癌以及 13 例其他肿瘤)进行研究, 结果表明,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 更擅长检测成骨性及混合性病灶而非单纯的溶骨性病灶。

### 3.1 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在乳腺癌中的应用

Schirrmester 等<sup>[14]</sup>应用  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描对 34 例乳腺癌患者进行前瞻性研究, 两种显像方法均使用五分制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)进行比较分析, 结果发现,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 基于病灶的 ROC 下面积为 0.99,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描为 0.74; 基于患者的 ROC 下面积为 1.00,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描为 0.8。此研究结果显示,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 能够发现非常早期的骨质改变并且准确检测乳腺癌骨转移, 能够影响临床处置。

Yoon 等<sup>[15]</sup>对比分析 9 例怀疑有骨转移的乳腺癌患者的  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT、 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描检查结果发现,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 检测乳腺癌骨转移的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 94.2%, 46.3%, 57.7% 和 91.2%, 而  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 分别为 38.5%, 94.0%, 83.3% 和 66.3%,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描分别为 48.1%, 91.0%, 80.6% 和 69.3%。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在检测成骨性转移方面优于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 和  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在检测骨转移方面具有较高的灵敏度和阴性预测值, 能够有利于对患者制定有效的治疗方案以及作出更好的预后判断。

Damle 等<sup>[9]</sup>应用  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 和  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描对 72 例经组织学确诊的乳腺浸润性导管癌患者进行研究分析, 结果表明, 在 3 种显像方法中,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 具有最高的灵敏度(100%)及准确率(91.67%), 但是特异度(75%)低于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT (100%), 而  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的灵敏度(43.7%)是 3 种方法中最低的。研究还认为, 与另外两种方法相比,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在排除乳腺癌患者的骨转移方面是最好的。此外,  $^{18}\text{F}$ -NaF 联合  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 更好, 并且可显著改变患者的治疗方案, 与 Iagaru 等<sup>[16]</sup>和 Lin 等<sup>[17]</sup>的研究结果一致。

表 1  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描比较

Table 1 Compare with  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT and  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone scan

显像方法	示踪剂	半衰期	注射剂量(Bq)	扫描时间	有效辐射剂量(mSv/MBq)	蛋白结合
$^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT	$^{18}\text{F}$ -NaF	110 min	$(18.5\sim37)\times 10^7$	20~30 min, 在注射后 0.5~2 h 后开始扫描 <sup>[3]</sup>	0.0240	极低血浆结合率
$^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描	$^{99m}\text{Tc}$ -MDP	6 h	$(74\sim111)\times 10^{7[3]}$	15 min, 在注射后 2~3 h 后开始扫描*	0.0057 <sup>[3]</sup>	25%~70% <sup>[10]</sup>

注: \*  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描时间以双探头 SPECT 仪计算, 需要行断层扫描时还需增加。

### 3.2 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在肺癌中的应用

尽管肺癌不是骨转移最常见的原发灶,但肺癌是导致癌症患者死亡的第一位因素。

Schirrmeister 等<sup>[18]</sup>应用  $^{18}\text{F}$ -NaF PET、 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP 骨扫描、脊柱  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP SPECT 对 53 例小细胞肺癌或者局部进展的非小细胞肺癌患者进行了前瞻性研究,加扫断层 SPECT/CT 和不加扫断层 SPECT/CT 的  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP 骨扫描与  $^{18}\text{F}$ -NaF PET 使用五分制 ROC 进行分析,结果发现,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET、 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP SPECT 和  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP 骨扫描的 ROC 下面积分别为 0.993、0.944 和 0.779,其中  $^{18}\text{F}$ -NaF PET 的 ROC 下面积最大。此研究结果提示,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET 是 3 种检查中筛选骨转移最准确的全身显像方法。

Damle 等<sup>[9]</sup>对 30 例非小细胞肺癌患者的  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 和  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP 骨扫描进行了比较研究,结果表明,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 100%、63.6%、83.6%、100% 和 86.7%; 而  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 78.9%、100%、100%、73.3% 和 86.7%;  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP 骨扫描的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 100%、54%、79.2%、100% 和 83.3%。在肺癌中,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP 骨扫描在排除骨转移方面具有相同的灵敏度和阴性预测值(均为 100%)。

### 3.3 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在前列腺癌中的应用

前列腺癌是男性第二好发的恶性肿瘤,是全世界范围内导致男性死亡的第 6 大病因。骨骼是前列腺癌患者仅次于淋巴结的第二好发的转移灶。由于椎旁静脉系统的存在,中轴骨是最常见的骨转移部位。

Even-Sapir 等<sup>[19]</sup>对 44 例高危前列腺癌患者进行了  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT、 $^{18}\text{F}$ -NaF PET 以及  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP SPECT 的比较研究,结果发现,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 检测前列腺癌骨转移的灵敏度和特异度均为 100%,而单独使用  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP SPECT 检测的灵敏度和特异度分别为 92% 和 82%,单独使用  $^{18}\text{F}$ -NaF PET 的灵敏度和特异度为 100% 和 62%。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 可能对高危前列腺癌患者的临床处置有积极影响。

Damle 等<sup>[9]</sup>对 49 例前列腺腺癌患者进行研究,结果表明,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 诊断前列腺腺癌骨转移的灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值和阴

性预测值分别为 100%、70.6%、89.8%、86.5% 和 100%,而  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 则分别为 71.9%、100%、81.6%、100% 和 65.4%, $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP 骨扫描则分别为 96.9%、41.2%、77.5%、75.6% 和 87.5%。与  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 和  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP 骨扫描相比,在评估前列腺癌时  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 可能是唯一必须要做的检查。

Hillner 等<sup>[20]</sup>对已行  $^{18}\text{F}$ -NaF PET 检查的前列腺癌患者进行前瞻性研究,研究按照检查目的将人群分为初步分期(1024 例)、怀疑初发骨转移(1997 例)和怀疑骨转移进展(510 例)3 组,结果表明,在  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 检查后,3 组治疗方案得到修订的比例分别为 77%、52% 和 71%。研究认为,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET 对于前列腺癌患者的治疗具有较高的总体影响。

Jadvar 等<sup>[21]</sup>对生化指标(前列腺特异性抗原)诊断前列腺癌复发的 37 例男性患者的  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 进行研究,结果发现,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 都未发现骨转移或其他转移 26 例,两种检查方法都发现骨转移 2 例(5.4%),仅  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 发现骨转移而  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 未发现骨转移 8 例,其余 1 例仅  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 发现淋巴结转移,两种检查都未发现骨转移。此研究认为,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在检测和定位隐匿性骨转移方面有显著作用,而  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的作用受到限制。

Mosavi 等<sup>[22]</sup>应用  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 以及 MRI 对 49 例高危前列腺癌患者进行比较研究,结果表明,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在检测前列腺癌骨转移方面比 MRI 具有更高的灵敏度和较低的特异度。在两种检查都发现骨转移的 5 例患者中,4 例患者的  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 比 MRI 发现更多的骨转移灶,另外一例两种检查方法发现的转移灶相同。在基于患者的分析中,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和 MRI 全身弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI) 分别有 4 例和 1 例为假阳性,而在基于病灶的分析中,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和全身 DWI 的假阳性分别为 7 例和 2 例。

### 3.4 $^{18}\text{F}$ -NaF PET 在其他肿瘤中的应用

Hillner 等<sup>[23]</sup>在研究中分析了 2819 例存在骨转移的患者,研究发现,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET 在很多非前列腺癌患者中可能改变患者的治疗方案。研究按照检查目的将人群分为初步分期 570 例、怀疑初发骨转移 1814 例(包括 781 例乳腺癌患者、380 例肺



癌患者和 653 例其他肿瘤患者) 和怀疑骨转移进展 435 例, 共 3 组。在怀疑初发骨转移中, 治疗方案修改的比例在乳腺癌、肺癌和其他肿瘤患者中分别为 24%、36% 和 31%, 都低于前列腺癌患者(44%); 另外两组由于例数较少, 差异无统计学意义。

Sharma 等<sup>[24]</sup>分析 22 例肾细胞癌患者的  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 以及  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨扫描检查结果, 研究表明,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 检测肾细胞癌患者骨转移的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率均为 100%。 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨扫描的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 76.9%、88.8%、90.9%、72.7% 和 81.8%。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 能够比  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨扫描发现更多的肾细胞癌骨转移病灶。

Chan 等<sup>[25]</sup>对 80 例高颅颈肿瘤患者进行研究分析, 结果表明,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的灵敏度分别为 69.4% 和 57.1%, ROC 下面积分别为 0.7561 和 0.7959。此研究结果提示,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在检测头颈部肿瘤患者的骨转移方面是可行的, 与  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 具有相似的灵敏度。

Ota 等<sup>[26]</sup>采用  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 和  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨扫描对 11 例分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC) 患者进行对比研究, 结果表明,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 检测 DTC 骨转移的灵敏度和准确率明显高于  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨扫描, 但低于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT。

Chakraborty 等<sup>[27]</sup>采用  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT、 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 平面骨显像和  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP SPECT/CT 骨扫描对 48 例膀胱癌患者进行前瞻性比较研究, 结果发现,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 改变了 17 例患者(35%)的治疗方案。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 的灵敏度、特异度、准确率、阴性预测值以及阳性预测值分别为 100%、87.09%、91.66%、100% 和 80.95%, 而  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 平面骨扫描分别为 82.35%、64.51%、70.83%、86.95% 和 56%,  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP SPECT/CT 分别为 88.23%、74.19%、79.16%、92% 和 65.21%。在检测膀胱癌骨转移方面,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 的灵敏度、特异度、准确率、阴性预测值以及阳性预测值均高于  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 平面骨显像和 SPECT/CT 骨扫描。

#### 4 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 与 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 比较

由于骨组织摄取  $^{18}\text{F}$ -FDG 水平较低,  $^{18}\text{F}$ -FDG

PET 在寻找骨转移病灶比非骨转移病灶有更高的假阴性率。而在检测溶骨性和成骨性病灶时很敏感, 而  $^{18}\text{F}$ -FDG 显像剂在检测成骨性转移灶时灵敏度较差。

近期化疗导致骨髓高摄取  $^{18}\text{F}$ -FDG, 限制了对骨转移的评估。Avery 和 Kuo<sup>[28]</sup>报道中轴骨广泛摄取  $^{18}\text{F}$ -FDG 而没有发现骨转移的案例, 该患者几日之后进行  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 发现了在脊柱、肋骨以及骨盆等多处骨转移。故而  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在近期化疗患者检测骨转移方面具有一定的临床意义。

正如前面所提到的,  $^{18}\text{F}$ -NaF 更倾向于检测成骨性及混合性病灶, 比如甲状腺癌或肾细胞癌。 $^{18}\text{F}$ -FDG 则更擅长检测骨髓转移或者小的溶骨性病变<sup>[6]</sup>。而由于前列腺癌骨转移多为成骨性, 有学者认为,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 在前列腺癌的初步评估中无显著作用<sup>[29]</sup>。

Iagaru 等<sup>[30-31]</sup>对 52 例恶性肿瘤患者行  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨扫描、 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 以及  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, 并研究 10 例已知肿瘤骨转移患者(5 例男性, 5 例女性), 结果表明,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 比  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨扫描和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 具有更高的显像质量和更好的对骨组织病变范围的评估, 而且比多序列全身 MRI 更具可行性。而  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 发现的骨外转移灶能够显著改变患者的临床治疗方案。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT、 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 和全身 MRI 各自都能提供关于骨转移有价值的信息。研究认为, 将来可能需要将多种显像方法联合应用来对骨转移患者进行准确、简便和经济的评估。

Shen 等<sup>[32]</sup>采用 meta 分析研究表明, 按患者水平分析时,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 的灵敏度、特异度及 ROC 下面积分别为 92%、93% 及 0.985, 而按病灶水平分析时,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 的灵敏度、特异度及 ROC 下面积分别为 87%、95% 和 0.979。在检测骨转移方面,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 的灵敏度和特异度都高于  $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MDP 骨扫描;  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 的灵敏度高于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, 而两种方法间的特异度差异无统计学意义。

#### 5 $^{18}\text{F}$ -FDG 联合 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT

1998 年起  $^{18}\text{F}$ -FDG 与  $^{18}\text{F}$ -NaF PET 联合显像就被认为是一种更好的评估肿瘤的影像方法。Iagaru 等<sup>[33]</sup>对 14 例已经确诊的肿瘤患者进行联合显像与

单纯  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 和  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 进行对比研究, 结果表明, 联合显像对于检测肿瘤是可行的, 并且能够减少患者的经济负担。2013 年, Iagaru 等<sup>[16]</sup>对 115 例肿瘤患者进行联合扫描与单纯  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 和  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 对比研究, 结果发现, 其中 19 例患者的联合扫描和单纯  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 发现骨骼病灶数比单纯  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 多, 还有 29 例患者的联合扫描和单一  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 发现了单纯  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 为阴性的病灶。

Lin 等<sup>[17]</sup>对 62 例患者的联合显像与单纯  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 进行了比较研究, 结果发现, 在 47 例恶性肿瘤患者中, 有 16 例患者的联合显像比单纯  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 发现的病灶多, 有 29 例患者两种显像发现的病灶数相同, 另 2 例单纯  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 发现了联合扫描没有发现的软组织病灶。研究认为, 与单纯  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 相比, 联合显像除了能够减少患者的经济负担和辐射剂量以外, 还能够提高检测骨病灶的灵敏度。

Sampath 等<sup>[34]</sup>对比分析了 75 例患者的 PET/CT 联合显像与单纯诊断 CT 在探测骨转移方面的价值, 结果发现, 联合扫描的灵敏度(97.4%)远高于单纯诊断 CT(66.7%), 在两者判断不一致的情况下, 联合扫描准确率为 95%(19/20)。联合显像在检测骨转移方面具有较高的灵敏度和特异度。

Harisankar 等<sup>[35]</sup>对 15 例乳腺癌患者的  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP SPECT/CT 与  $^{18}\text{F}$ -FDG 联合  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 进行对比研究, 结果发现, 7 例局部进展期乳腺癌患者的联合显像发现了比 SPECT/CT 更多的骨、淋巴结以及实质器官的转移; 而对于另外 8 例怀疑复发的患者, 联合显像比 SPECT/CT 发现更多的骨转移灶。研究认为, 联合显像能够发现 SPECT/CT 不能确诊的病灶。

综上, 联合显像能够减少患者的经济负担和辐射剂量, 还能够提高检测骨病灶的灵敏度, 并且相对于单纯诊断 CT 和  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP SPECT/CT 具有更高的准确率。

## 6 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 存在的不足

尽管  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 相对于  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨扫描和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 能够检出更多的骨骼病灶, 然而正是由于它的高敏感性, 可能发现更多的假阳性病灶。但是 PET 高分辨的三维信息在一定程度上

能够鉴别良恶性, 并且同机进行的低剂量 CT 扫描也能提高鉴别良恶性能力, 这就需要报告医师在读片时更加仔细并且注意与 CT 的结合。另一方面,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 对于微小的溶骨性病变并不如  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 敏感, 可能漏掉一些病灶。另外  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 对于患者的辐射剂量高于  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨扫描, 在一些射线敏感的人群中应用受限。最后, 虽然  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 的成本效益尚未被完全评估过, 然而在花费上  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 还是高于  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨扫描, 尽管如此, 由于能够减少检查时间并且准确率更高, 部分患者还是更愿意接受  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 检查<sup>[10,12,36,38]</sup>。

## 7 小结

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨扫描仍然是最常用的诊断骨转移的核医学方法, 然而  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在检测骨转移方面展现出更高的诊断价值, 并且在恶性肿瘤骨转移诊断上的灵敏度和特异度优于  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP SPECT, 更优于  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 平面骨扫描。 $^{18}\text{F}$ -NaF 与  $^{18}\text{F}$ -FDG 联合显像可以比单纯扫描提供更多的信息量<sup>[35]</sup>, 根据不同的诊断需要, 未来可以将  $^{18}\text{F}$ -NaF 与更多不同的显像剂联合应用, 以提高诊断效率。

## 参 考 文 献

- [1] Czernin J, Satyamurthy N, Schiepers C. Molecular mechanisms of bone  $^{18}\text{F}$ -NaF deposition[J]. J Nucl Med, 2010, 51(12): 1826-1829.
- [2] Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning[J]. J Nucl Med, 1962, 3: 332-4.
- [3] Segall G, Delbeke D, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for Sodium F-18-Fluoride PET/CT bone scans 1.0[J]. J Nucl Med, 2010, 51(11): 1813-1820.
- [4] Segall GM. PET/CT with sodium  $^{18}\text{F}$ -fluoride for management of patients with prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2014, 55(4): 531-533.
- [5] Frost ML, Compston JE, Goldsmith D, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluoride positron emission tomography measurements of regional bone formation in hemodialysis patients with suspected adynamic bone disease [J]. Calcif Tissue Int, 2013, 93(5): 436-447.
- [6] Grant FD, Fahey FH, Packard AB, et al. Skeletal PET with F-18-fluoride: Applying new technology to an old tracer[J]. J Nucl Med, 2008, 49(1): 68-78.
- [7] Caldarella C, Treglia G, Giordano A, et al. When to perform positron emission tomography/computed tomography or radionuclide bone scan in patients with recently diagnosed prostate cancer [J]. Cancer Manag Res, 2013, 5(6): 123-131.

- [ 8 ] Tateishi U, Morita S, Taguri M, et al. A meta-analysis of  $^{18}\text{F}$ -Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor[J]. *Ann Nucl Med*, 2010, 24(7): 523-531.
- [ 9 ] Damle NA, Bal C, Bandopadhyaya GP, et al. The role of  $^{18}\text{F}$ -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[J]. *Jpn J Radiol*, 2013, 31(4): 262-269.
- [10] Bastawrous S, Bhargava P, Behnia F, et al. Newer PET application with an old tracer: role of  $^{18}\text{F}$ -NaF skeletal PET/CT in oncologic practice[J]. *Radiographics*, 2014, 34(5): 1295-1316.
- [11] Doot RK, Muzi M, Peterson LM, et al. Kinetic analysis of  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET images of breast cancer bone metastases[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(4): 521-527.
- [12] Tarnawska-Pierscińska M, Holody L, Braziewicz J, et al. Bone metastases diagnosis possibilities in studies with the use of  $^{18}\text{F}$ -NaF and  $^{18}\text{F}$ -FDG[J]. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2011, 14(2): 105-108.
- [13] Kawaguchi M, Tateishi U, Shizukuishi K, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluoride uptake in bone metastasis: morphologic and metabolic analysis on integrated PET/CT[J]. *Ann Nucl Med*, 2010, 24(4): 241-247.
- [14] Schirmeister, 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] Yoon SH, Kim KS, Kang SY, et al. Usefulness of  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET/CT in breast cancer patients with osteosclerotic bone metastases [J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 47(1): 27-35.
- [16] Iagaru A, Mitra E, Mosci C, et al. Combined F-18-Fluoride and F-18-FDG PET/CT scanning for evaluation of malignancy: results of an international multicenter trial[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(2): 176-183.
- [17] Lin FI, Rao JE, Mitra ES, et al. Prospective comparison of combined  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT vs.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging for detection of malignancy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(2): 262-270.
- [18] Schirmeister H, Glattig G, Hetzel J. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and  $^{18}\text{F}$ -labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(12): 1800-1804.
- [19] Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: Tc-99m-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, F-18-fluoride PET, and F-18-fluoride PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(2): 287-297.
- [20] Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, et al. Impact of  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET in patients with known prostate cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(4): 574-581.
- [21] Jadvar H, Desai B, Ji L, et al. Prospective evaluation of  $^{18}\text{F}$ -NaF and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(7): 637-643.
- [22] Mosavi F, Johansson S, Sandberg DT, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI compared with F-18-NaF PET/CT for detection of bone metastases in patients with High-Risk prostate carcinoma[J]. *Am J Roentgenol*, 2012, 199(5): 1114-1120.
- [23] Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, et al. Impact of  $^{18}\text{F}$ -Fluoride PET on intended management of patients with cancers other than prostate cancer: results from the national oncologic PET registry [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(7): 1054-1061.
- [24] Sharma P, Karunanithi S, Chakraborty PS, et al.  $^{18}\text{F}$ -Fluoride PET/CT for detection of bone metastasis in patients with renal cell carcinoma: a pilot study[J]. *Nucl Med Commun*, 2014, 35(12): 1247-1253.
- [25] Chan SC, Wang HM, Ng SH, et al. Utility of  $^{18}\text{F}$ -Fluoride PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the detection of bony metastases in heightened-risk head and neck cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(11): 1730-1735.
- [26] Ota N, Kato K, Iwano S, et al. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET/CT,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and bone scintigraphy (planar and SPECT) in detection of bone metastases of differentiated thyroid cancer: a pilot study[J/OL]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1034): 20130444[2014-11-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24297809>.
- [27] Chakraborty D, Bhattacharya A, Mete UK, et al. Comparison of  $^{18}\text{F}$  fluoride PET/CT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scan in the detection of skeletal metastases in urinary bladder carcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(8): 616-621.
- [28] Avery R, Kuo PH.  $^{18}\text{F}$  Sodium fluoride PET/CT detects osseous metastases from breast cancer missed on FDG PET/CT with marrow rebound[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(9): 746-748.
- [29] Sharma S. Imaging and intervention in prostate cancer: Current perspectives and future trends[J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2014, 24(2): 139-148.
- [30] Iagaru A, Young P, Mitra E, et al. Pilot prospective evaluation of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP scintigraphy,  $^{18}\text{F}$  NaF PET/CT,  $^{18}\text{F}$  FDG PET/CT and whole-body MRI for detection of skeletal metastases[J/OL]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(7): e290-e296[2014-11-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23455520>.
- [31] Iagaru A, Mitra E, Dick DW, et al. Prospective evaluation of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MDP scintigraphy,  $^{18}\text{F}$  NaF PET/CT, and  $^{18}\text{F}$  FDG PET/CT for detection of skeletal metastases[J]. *Mol Imaging Biol*, 2012, 14(2): 252-259.
- [32] Shen CT, Qiu ZL, Han TT, et al. Performance of  $^{18}\text{F}$ -Fluoride PET or PET/CT for the detection of bone metastases: a meta-analysis[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(2): 103-110.
- [33] Iagaru A, Mitra E, Yaghoubi SS, et al. Novel strategy for a cocktail  $^{18}\text{F}$ -fluoride and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan for evaluation of malignancy: results of the pilot-phase study[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(4): 501-505.
- [34] Sampath SC, Sampath SC, Mosci C, et al. Detection of osseous



- metastasis by  $^{18}\text{F}$ -NaF/ $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT versus CT alone[J/OL]. Clin Nucl Med, 2015, 40(3): e173-177[2014-11-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25140557>.
- [35] Harisankar CN, Agrawal K, Bhattacharya A, et al. F-18 fluoro-deoxy-glucose and F-18 sodium fluoride cocktail PET/CT scan in patients with breast cancer having equivocal bone SPECT/CT[J]. Indian J Nucl Med, 2014, 29(2): 81-86.
- [36] 王俊起, 高硕. PET 评价骨转移瘤[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2006, 30(2): 87-90.
- [37] Drubach LA, Connolly SA, Palmer EL, et al. Skeletal scintigraphy with  $^{18}\text{F}$ -NaF PET for the evaluation of bone pain in children[J]. Am J Roentgenol, 2011, 197(3): 713-719.
- [38] Lee SJ, Lee WW, Kim SE. Bone positron emission tomography with or without CT is more accurate than bone scan for detection of bone metastasis[J]. Korean J Radiol, 2013, 14(3): 510-519.
- (收稿日期: 2014-12-01)

(上接第 90 页)

- 41(9): 749-757.
- [47] Fernandes C, Oliveira C, Gano L, et al. Radioiodination of new EGFR inhibitors as potential SPECT agents for molecular imaging of breast cancer[J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(12): 3974-3980.
- [48] Neto C, Fernandes C, Oliveira MC, et al. Radiohalogenated 4-anilinoquinazoline-based EGFR-TK inhibitors as potential cancer imaging agents[J]. Nucl Med Biol, 2012, 39(2): 247-260.
- [49] Bourkoula A, Paravatou-Petsotas M, Papadopoulos A, et al. Synthesis and characterization of Rhenium and technetium-99m tricarbonyl complexes bearing the 4-[3-bromophenyl] quinazoline moiety as a biomarker for EGFR-TK imaging [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44(10): 4021-4027.
- [50] Hirata M, Kanai Y, Naka S, et al. Evaluation fo radioiodinated quinazoline derivative as a new ligand for EGF receptor tyrosine kinase activity using SPECT[J]. Ann Nucl Med, 2011, 25(2): 117-124.
- [51] Hirata M, Kanai Y, Naka S, et al. Synthesis and evaluation of radioiodinated phenoxyquinazoline and benzylaminoquinazoline derivatives as new EGF receptor tyrosine kinase imaging ligands for tumor diagnosis using SPECT[J]. Ann Nucl Med, 2012, 26(5): 381-389.
- [52] Hirata M, Kanai Y, Naka S, et al. A useful EGFR-TK ligand for tumor diagnosis with SPECT: development of radioiodinated 6-(3-morpholinopropoxy)-7-ethoxy-4-(3'-iodophenoxy)quinazoline [J]. Ann Nucl Med, 2013, 27(5): 431-443.
- [53] Cai W, Niu G, Chen X. Multimodality imaging of the HER-kinase axis in cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(1): 186-208.
- (收稿日期: 2014-11-10)

中华医学会