

^{11}C -蛋氨酸 PET/CT 显像在脑胶质瘤中的应用价值

周惠君 董萍 沈国华 李林

【摘要】 胶质瘤是最常见的颅内原发肿瘤，其病死率及致残率均较高。常规影像学方法在脑胶质瘤的术前分级、预后判断、复发与坏死的鉴别等方面存在一定不足。PET 是反映肿瘤生物学特性的一种理想的非侵入性的功能显像方法，而 PET/CT 则实现了功能代谢图像与解剖形态图像的同机融合，为胶质瘤的诊断提供了功能代谢信息，弥补了常规影像的不足。目前已有多种分子影像途径及示踪剂用于脑胶质瘤的定位诊断及疗效监测。其中， ^{11}C -蛋氨酸(MET)PET/CT 在脑胶质瘤的诊断、分级、预后评估、浸润范围的勾画、活检计划及放疗计划的制定、放疗后坏死病灶组织和肿瘤复发的鉴别诊断等方面起到重要作用。笔者就近年来 ^{11}C -MET PET/CT 显像在脑胶质瘤中的应用进展做一综述。

【关键词】 神经胶质瘤； ^{11}C -甲硫氨酸；正电子发射断层显像；体层摄影术，X 线计算机；放射性示踪剂；分子影像

Value of ^{11}C -methionine PET/CT imaging in diagnosing cerebral glioma Zhou Huijun, Dong Ping, Shen Guohua, Li Lin. Department of Nuclear Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Li Lin, Email: lilinhuaxi@sina.com

【Abstract】 Cerebral glioma is the most common primary brain tumor with high rates of mortality and morbidity. Conventional imaging methods demonstrate some limitations in preoperative grading, prognostic evaluation, and differentiation between tumor recurrence and radiation necrosis for patients with cerebral gliomas. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is an ideal imaging tool for noninvasive examination of underlying tumor biology. Recently, various molecular imaging pathways and tracers for the diagnosis and therapeutic monitoring of gliomas have been studied. ^{11}C -methionine (^{11}C -MET)PET/CT provides various advantages in diagnosing primary gliomas. These benefits include accurate diagnosis, grading, prognosis, assessment of tumor extent, biopsy, radiotherapy planning, and differentiation between radiation necrosis and tumor recurrence. This article provides an overview of the current application of ^{11}C -MET PET/CT in the diagnosis of cerebral gliomas.

【Key words】 Glioma; ^{11}C -Methionine; Positron-emission tomography; Tomography X-ray computed; Radioactive tracers; molecular imaging

胶质瘤是最常见的颅内原发肿瘤，占全部颅内原发肿瘤的 35.26%~60.96%，其病死率及致残率较高。2007 年，世界卫生组织将脑胶质瘤划分为四类，分别为成人星形细胞恶性胶质瘤、恶性程度最高的胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤和少突星形细胞瘤^[1]。CT 和 MRI 是诊断胶质瘤最常用的影像学方法，可对胶质瘤进行准确定位。但这些影像学征象并不具有特异性，一些良性病变，如炎症、脑出血、亚急性脑梗死、多发性脑白质

硬化等也可能出现相同或相似的征象，容易造成误诊。PET/CT 显像实现了功能代谢图像与解剖形态图像的同机融合，在解剖信息的基础上进一步提供了功能代谢信息，深层面地揭示了脑胶质瘤细胞的生物学特性，将人们对脑胶质瘤的认识深入到分子影像学水平。

^{18}F -FDG 是最常用的 PET 显像剂，对脑胶质瘤的诊断及分级具有一定的临床价值。但是，作为葡萄糖类似物， ^{18}F -FDG 在正常脑组织内大量积聚，PET 图像本底高，病灶与周围正常脑组织对比差异小，不利于肿瘤的显像^[2]，对于代谢较低的低分级胶质瘤及靠近灰质的病灶显像更不理想。而氨基酸

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.02.013

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院核医学科

通信作者: 李林 (Email: lilinhuaxi@sina.com)

类显像剂在正常脑组织摄取少, 图像本底低^[3], 肿瘤病灶与周围正常脑组织对比度高, 有利于病灶的显像, 对胶质瘤的诊断有一定优势。¹¹C-蛋氨酸(methionine, MET)是目前临床应用较为成熟的氨基酸类显像剂, 本文就近年来¹¹C-MET PET/CT显像在脑胶质瘤中的应用进展做一综述。

1 ¹¹C-MET PET/CT 显像的原理或机制

细胞增殖与蛋白质的合成有关, 而氨基酸是合成蛋白质的主要原料, 细胞对氨基酸的高摄取是其快速增殖的特征。与正常细胞相比, 多数类型的肿瘤细胞中的氨基酸转运和蛋白质合成大量增加。¹¹C-MET 易穿透血脑屏障进入脑组织, 其代表体内氨基酸的转运、代谢和蛋白质的合成情况。正常成人脑内的神经元多为分化终末细胞, 无明显蛋白质合成代谢, 因此, 正常脑组织对¹¹C-MET 呈低摄取。但在脑胶质瘤组织中, 肿瘤细胞恶性增殖, 生长迅速, 蛋白质和RNA的合成加速, 对MET的需求增加, 呈¹¹C-MET 高摄取。放射性核素标记的氨基酸及氨基酸类似物因其化学结构不同有着不同的代谢率^[4]。L-[甲基-¹¹C]蛋氨酸是目前使用最多的放射性核素标记氨基酸, 具有高放射化学产率, 合成迅速, 无需纯化^[5]。

2 ¹¹C-MET PET/CT 在脑胶质瘤中的应用

2.1 在脑胶质瘤诊断中的应用

脑中¹¹C-MET 摄取高于背景(正常灰质)的区域存在恶性病变的可能性大。最常用的方法是计算脑肿瘤组织 SUV_{max} 与对侧镜像位置正常脑组织 SUV 的比值(tumor/normal brain uptake ratio, T/N), 其参考临界值通常取 1.5~1.9 用于诊断脑肿瘤, 也可使用 SUV(最大值或平均值)来衡量^[6]。

许多研究肯定了¹¹C-MET PET/CT 在胶质瘤中的诊断价值。Li 等^[7]对 44 例疑似胶质瘤的患者行¹¹C-MET PET/CT 显像, 病理结果显示 44 例患者中有 26 例脑胶质瘤(其中 14 例高级、12 例低级)和 18 例非胶质瘤良性病变, ¹¹C-MET PET/CT 和¹⁸F-FDG PET/CT 的诊断灵敏度、特异度和准确率分别为 88.5%、83.3%、86.4%和 50.0%, 88.9%和 65.9%, 结果证实了¹¹C-MET PET/CT 在检出胶质瘤特别是低级别胶质瘤中的作用优于¹⁸F-FDG PET/CT。Yamane 等^[8]对 20 例疑似胶质瘤的患者进行¹¹C-MET

PET/CT 诊断性扫描后得出灵敏度、特异度和准确率分别为 87.8%、80.0%、85.9%, 为胶质瘤的初步诊断提供了重要信息。

2.2 在脑胶质瘤分级中的作用

¹¹C-MET PET 对脑胶质瘤的分级是否具有明确的预测价值仍然存在争议。部分文献表明高级与低级脑胶质瘤之间存在明显不同的 T/N 比值^[9-11], 另一部分文献则表明在这两组中无明显差异^[12-14]。胡晓云等^[15]认为¹¹C-MET 的 T/N 比值是¹⁸F-FDG 的 2.5 倍, 在预测胶质瘤分级方面强于¹⁸F-FDG。Shinozaki 等^[11]发现 T/N 比值随着星形细胞瘤级别的上升而明显增加(WHO Grade II vs. Grade III, $P=0.0011$; Grade III vs. Grade IV, $P=0.0007$)。在 II 级胶质瘤中, 少突胶质细胞瘤 T/N 比值的平均值明显高于弥漫性星型细胞瘤, 前者的 T/N ≥ 1.46 , 后者的 T/N < 1.46 , 这些资料有助于术前病理分级, 特别对于疑似低级胶质瘤时。与之相反, 15 例脑胶质瘤患者使用¹¹C-Acetate、¹¹C-MET 和¹⁸F-FDG PET 显像, 其中 5 例患者为低级胶质瘤(II 级)、3 例患者为间变性星型细胞瘤(III 级)、7 例患者为胶质母细胞瘤(IV 级), 通过视觉分析并计算 3 种示踪剂探测高级胶质瘤的灵敏度, 结果显示¹¹C-Acetate 和¹⁸F-FDG 在高级别胶质瘤的 SUV 明显高于低级别胶质瘤, 而¹¹C-MET 在两者中的摄取无明显差别^[14]。

2.3 在脑胶质瘤预后评估中的作用

常用的脑胶质瘤预后因素有肿瘤分级、年龄、体力状态和增殖指数 Ki-67。一些研究认为¹¹C-MET PET/CT 同样是一种有用的预测手段。Smits 等^[16]发现高危组¹¹C-MET 摄取高的患者比摄取低的患者预后差, 此结果与少突胶质瘤低危组患者相同, 说明¹¹C-MET PET/CT 有助于预测病情发展。Kim 等^[17]发现增殖指数 Ki-67 与¹¹C-MET 的摄取明显相关, 但与¹⁸F-FDG 摄取无关, 因此认为¹¹C-MET PET/CT 是独立的重要预后因子。而 Ceyskens 等^[13]则认为¹¹C-MET PET/CT 无法预测生存率, 在脑肿瘤的预后中没有明确价值。

2.4 在勾画胶质瘤浸润范围及协助制定放疗计划中的作用

CT 和 MRI 的局限性在于低估了脑胶质瘤的浸润范围, 与之相比, 利用¹¹C-MET PET/CT 来勾画肿瘤轮廓更具优势。许多针对不同级别胶质瘤的研究已证实¹¹C-MET PET/CT 在勾画肿瘤轮廓上比 CT

和 MRI 更加准确。此外, ^{11}C -MET PET/CT 有助于鉴别复发率较高的肿瘤靶区, 进而将其纳入放疗计划。Nuutinen 等^[18]曾对 14 例患者进行 ^{11}C -MET PET 功能性显像, 与同时进行的 MRI 作比较以评估计划放疗靶区, 并在中期时间为 33 个月的时期内评估放疗效果, 结果在 12 例(86%)患者中, PET 清晰辨别出了肿瘤轮廓, 其余 2 例 MRI 疑似残余瘤患者, PET 显示弥漫 ^{11}C -MET 摄取, 被视为阴性结果; 对于放疗剂量, ^{11}C -MET PET/CT 勾画出了 11 例患者中 3 例(27%)的肿瘤靶区, 体积大小与 MRI 相符(46%), 表明定量 ^{11}C -MET PET/CT 在低级胶质瘤的初步治疗计划中可判断预后情况。相比于 MRI, ^{11}C -MET 能显示更多的残余病灶, 其勾画肿瘤靶区的体积往往比 MRI 的大, 也更加准确。经放疗后的肿瘤区域在随访过程中对 ^{11}C -MET 的摄取稳定或者下降是一个很好的征象。

2.5 在协助制定活组织检查计划中的作用

不同恶性程度的脑胶质瘤在组织结构上存在异质性。制定活检范围若仅仅依靠 MRI 会得出不具有诊断性的组织样本和不准确的肿瘤分级。因此, 寻求更好的显像技术对于确定肿瘤侵犯程度、识别最佳靶点用于活检, 以及识别复发高风险区域来说十分必要。Gumprecht 等^[19]研究发现, ^{11}C -MET PET/CT 可用于提示低级别胶质瘤治疗前的评估。 ^{11}C -MET PET/CT 为手术或立体定向活检提供了有用信息。

2.6 在鉴别脑肿瘤复发与放射性坏死中的应用

胶质瘤复发灶对 MET 的摄取程度不同于放射性坏死灶。对于原发胶质瘤, 复发的肿瘤细胞对 MET 的摄取会大幅增加, 而放射性坏死灶中 MET 则通过破坏后的血脑屏障被动扩散。理论上, 肿瘤细胞对 MET 的摄取应超过放射性坏死灶, 但也存在两者摄取重叠的情况。Okamoto 等^[20]研究了 29 例(33 个病灶)放射治疗后 MRI 怀疑复发的脑肿瘤, 所有病例都接受了 ^{11}C -MET PET/CT 检查, 组织学分析和临床随访证实其中 22 个病灶为肿瘤复发、11 个病灶为放射性坏死。所有复发灶和坏死灶的病灶与正常脑组织比值 (lesion-versus-normal ratio, L/N) 分别为 1.98 ± 0.62 和 1.27 ± 0.28 ($P < 0.01$), 受部分容积效应影响的病灶中, 复发灶的 L/N 比值 (1.72 ± 0.44) 仍然显著高于坏死灶 (1.20 ± 0.11) ($P < 0.01$)。说明 ^{11}C -MET 半定量分析能为受到部分容积效应影响的小病灶提供高诊断价值, ^{11}C -MET

PET/CT 能够诊断放疗后随访过程中的脑肿瘤复发。Grosu 等^[21]分析了 42 例患者, 其中包括 29 例未行治疗的胶质瘤患者, ^{11}C -MET 的摄取值用 SUV 来评价, ^{11}C -MET PET/CT 勾画的肿瘤组织超出 MRI 改变范围, 对区分肿瘤组织和治疗相关改变的灵敏度和特异度分别为 91%、100%。 ^{11}C -MET PET/CT 在区分残余瘤和复发肿瘤以及治疗后的相关改变上展现出了可观的价值。

3 小结与展望

综上所述, ^{11}C -MET 在脑肿瘤中的应用已越来越引起人们的重视, 总结起来主要包括以下几个方面: ①发现肿瘤病灶; ②术前分级和预后评估; ③划定肿瘤浸润范围; ④协助制定放疗计划; ⑤协助制定活组织检查计划; ⑥鉴别肿瘤复发与放射性坏死。总而言之, 对 ^{11}C -MET PET 诊断初级脑肿瘤的灵敏度和特异度的文献报道是令人满意的。如果 ^{11}C -MET PET/CT 显示阳性, 表明脑肿瘤存在的可能很大, 但 ^{11}C -MET PET/CT 也会产生假阳性或假阴性结果。因此, 不能因为 ^{11}C -MET PET/CT 是阴性结果就排除脑肿瘤的存在, 这类病例需要组织病理学的证实。T/N 比值也许可以帮助确定结果, 并且现在也被常规使用, 不足之处在于不同的文献在计算过程中使用了不同临界比值, 所以需要大量的前瞻性研究来统一 T/N 临界比值。如今尚没有足够的证据证明 ^{11}C -MET PET/CT 在原发脑肿瘤的分级中有作用, 而其在低级和高级脑胶质瘤间显像的显著区别已经被证实, 仅仅使用 ^{11}C -MET PET/CT 不同的分级模式不太可能精确地区分胶质瘤。作为一个预后标志物, ^{11}C -MET 的摄取情况是一个重要的预后因子和生存因素, 较低的 ^{11}C -MET 摄取似乎与好的预后有关。无可争辩的是 ^{11}C -MET PET/CT 对确定肿瘤范围以及协助制定活检计划具有重要价值。在放疗计划中, 因为 ^{11}C -MET PET/CT 充分地勾画了肿瘤范围, 证实了其重要性。在区分肿瘤复发与放射性坏死灶上, ^{11}C -MET PET/CT 有高的灵敏度、特异度和诊断准确率, 比传统影像学检查更具优势, 在这方面 ^{11}C -MET 似乎优于其他示踪剂, 然而, MET 在这两种状态中的摄取也许会有重叠。关于脑胶质瘤的 PET/CT 显像技术, 尤其是各种放射性示踪剂的研发是一个具有广阔应用前景的新领域, 需要从事化学、药学与医学研究的工作者的共

同努力,使新型分子影像技术、新型示踪剂在脑胶质瘤的诊治中发挥更大作用。

参 考 文 献

- [1] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97-109.
- [2] Singhal T, Narayanan TK, Jain V, et al. ¹¹C-L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas[J]. *Mol Imaging Biol*, 2008, 10(1): 1-18.
- [3] 王全师. ¹¹C-蛋氨酸 PET/CT 显像在脑胶质瘤中的初步应用[J]. *中华核医学杂志*, 2005, 25(5): 286-287.
- [4] Van Waarde A, Elsinga PH. Proliferation markers for the differential diagnosis of tumor and inflammation[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(31): 3326-3339.
- [5] Långström B, Antoni G, Gullberg P, et al. Synthesis of L- and D-[methyl-¹¹C]methionine[J]. *J Nucl Med*, 1987, 28(6): 1037-1040.
- [6] Glaudemans AW, Enting RH, Heesters MA, et al. Value of ¹¹C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(4): 615-635.
- [7] Li DL, Xu YK, Wang QS, et al. ¹¹C-methionine and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT in the evaluation of patients with suspected primary and residual/recurrent gliomas[J]. *Chin Med J*, 2012, 125(1): 91-96.
- [8] Yamane T, Sakamoto S, Senda M. Clinical impact of ¹¹C-methionine PET on expected management of patients with brain neoplasm[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(4): 685-690.
- [9] Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H, et al. Usefulness of L-[methyl-¹¹C]methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma[J]. *J Neurosurg*, 2005, 103(3): 498-507.
- [10] Sadeghi N, Salmon I, Decaestecker C, et al. Stereotactic comparison among cerebral blood volume, methionine uptake, and histopathology in brain glioma[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28(3): 455-461.
- [11] Shinozaki N, Uchino Y, Yoshikawa K, et al. Discrimination between low-grade oligodendrogliomas and diffuse astrocytoma with the aid of ¹¹C-methionine positron emission tomography[J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(6): 1640-1647.
- [12] Galldiks N, Kracht LW, Berthold F, et al. [¹¹C]-L-methionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors[J]. *J Neurooncol*, 2010, 96(2): 231-239.
- [13] Ceyskens S, Van Laere K, De Groot T, et al. [¹¹C]methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(7): 1432-1437.
- [14] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kimura N, et al. ¹¹C-acetate PET in the evaluation of brain glioma: comparison with ¹¹C-methionine and ¹⁸F-FDG-PET[J]. *Mol Imaging Biol*, 2008, 10(5): 281-287.
- [15] 胡晓云, 胡春洪, 方向明, 等. 脑胶质瘤的 ¹¹C-甲硫氨酸和 ¹¹C-胆碱 PET 和 PET-CT[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2008, 32(1): 20-23.
- [16] Smits A, Westerberg E, Ribom D. Adding ¹¹C-methionine PET to the EORTC prognostic factors in grade 2 gliomas[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(1): 65-71.
- [17] Kim S, Chung JK, Im SH, et al. ¹¹C-methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with ¹⁸F-FDG PET[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(1): 52-59.
- [18] Nuutinen J, Sonninen P, Lehtikainen P, et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [¹¹C] methionine PET in patients with low-grade astrocytoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(1): 43-52.
- [19] Gumprecht H, Grosu AL, Souvatsoglou M, et al. ¹¹C-Methionine positron emission tomography for preoperative evaluation of suggestive low-grade gliomas[J]. *Zentralbl Neurochir*, 2007, 68(1): 19-23.
- [20] Okamoto S, Shiga T, Hattori N, et al. Semiquantitative analysis of C-11 methionine PET May distinguish brain tumor recurrence from radiation necrosis even in small lesions[J]. *Ann Nucl Med*, 2011, 25(3): 213-220.
- [21] Grosu AL, Astner ST, Riedel E, et al. An interindividual comparison of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-¹¹C]methionine (Met)-PET in patients with brain gliomas and metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4): 1049-1058.

(收稿日期: 2014-10-22)