

放射性核素标记的胆碱在 PET/CT 肿瘤显像中的应用

高之晔 韩星敏

450052, 郑州大学第一附属医院核医学科, 河南省分子影像医学重点实验室

通信作者: 韩星敏, Email: xmhan@zzu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.016

【摘要】 ^{18}F -FDG PET/CT 可明显提高恶性肿瘤诊断的准确性, 指导恶性肿瘤的分期与再分期, 对患者治疗方案的选择产生了重要影响。其在全身许多肿瘤中的应用价值已获得认可, 但还存在一些不足。随着正电子标记药物的不断研发, 放射性核素标记的胆碱逐渐应用于临床。胆碱是细胞膜的重要组成成分, 恶性肿瘤的胆碱代谢增高。近年来的研究表明, 胆碱 PET/CT 在胶质瘤、头颈部肿瘤、肺癌、肝细胞肝癌、前列腺癌、膀胱肿瘤等的诊断、分期及复发检测等方面具有很好的应用价值, 特别是对颅内病变的观察、高分化肝细胞肝癌的诊断、生物靶区勾画、复发病灶的定位等, 在一定程度上弥补了 ^{18}F -FDG PET/CT 的不足。笔者回顾了放射性核素标记的胆碱(^{11}C -胆碱和 ^{18}F -胆碱)在肿瘤显像中的应用。

【关键词】 胆碱; 放射性同位素; 正电子发射断层显像计算机断层摄影术; 肿瘤

Application of radionuclide-labeled choline in PET/CT tumor imaging Gao Zhiye, Han Xingmin

Department of Nuclear Medicine, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Medical Key Laboratory of Molecular Imaging, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Han Xingmin, Email: xmhan@zzu.edu.cn

【Abstract】 ^{18}F -FDG PET/CT has significantly enhanced the accuracy of diagnosing malignant tumors, guided the staging and restaging of malignant tumors, and considerably impacted the treatment of patients. The importance of the clinical application of this technology in many tumors has been recognized, but several deficiencies remain. With the development of positron imaging agent, radionuclide-labeled choline has been increasingly applied in clinical research. Choline is an important component of the cell membrane, and its metabolism increases malignant tumors. Recent studies have shown that choline PET/CT has good value in the diagnosis, staging, and recurrence detection of glioma, head and neck cancer, lung cancer, hepatocellular carcinoma, prostate cancer, and bladder cancer. This technology is especially beneficial for observing intracranial lesions, diagnosing well-differentiated hepatocellular carcinoma, and mapping the biological target area and location of recurrent lesions. Therefore, choline PET/CT complements the deficiency of FDG PET/CT to some extent. This paper reviews the application of radionuclide-labeled choline (^{11}C -choline/ ^{18}F -choline) in tumor imaging.

【Key words】 Choline; Radioisotopes; Positron emission tomography computed tomography; Neoplasms

PET/CT 作为分子水平的显像技术, 是利用放射性核素标记显像剂进行解剖、功能显像的。 ^{18}F -FDG 是目前临床上最常用的显像剂, 其在全身许多肿瘤中的应用价值已获得广泛认可, 但还存在以下不足^[1-2]: ①脑皮质对 ^{18}F -FDG 的摄取较高, 甚至高于多数脑肿瘤的摄取, 影响了对颅内病变的观察; ②分化程度较好的肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)对 ^{18}F -FDG 的摄取与周围正常组

织基本一致, 可导致假阴性诊断; ③ ^{18}F -FDG 经由泌尿系统进行排泄, 因此 ^{18}F -FDG 显像时盆腔内放射性分布较高, 影响盆腔内肿瘤的观察, 且前列腺肿瘤组织对 ^{18}F -FDG 的摄取较少, 故其对前列腺癌的诊断受限; ④ ^{18}F -FDG 在炎症病灶尤其是肉芽肿炎症病灶中的摄取较高, 易产生假阳性; ⑤生长缓慢的肿瘤对 ^{18}F -FDG 的摄取低, 导致假阴性诊断; ⑥糖尿病及高血糖患者的 ^{18}F -FDG 显像效果差。随

着正电子标记药物的不断研发,放射性核素标记的胆碱逐渐应用于临床研究,如脑肿瘤、肺癌、肝癌、膀胱肿瘤、前列腺癌、妇科肿瘤等。笔者将对放射性核素标记的胆碱在肿瘤显像中的应用作一综述。

1 放射性核素标记胆碱在体内的代谢

胆碱是细胞膜的主要构成成分,所有细胞都利用胆碱合成磷脂酰胆碱(卵磷脂)。胆碱在体内有3种代谢途径。第1种为胆碱磷酸化途径,广泛分布于哺乳动物肝、脑和肺等组织的胆碱激酶利用ATP提供的磷酸基催化胆碱发生磷酸化反应,生成磷酸胆碱,磷酸胆碱在三磷酸胞嘧啶和磷酸胆碱胞苷转移酶作用下转化为二磷酸胞嘧啶-胆碱,最后,二磷酸胞嘧啶-胆碱在甘油二酯和脂肪酰甘油转移酶作用下转化为卵磷脂。卵磷脂是生物膜的重要组成部分之一,参与细胞识别和信息传递。第2种代谢途径为胆碱氧化途径,转化为甜菜碱;肝脏及肾脏是胆碱氧化的主要部位;甜菜碱是一种有机渗透剂,可维持细胞容量的动态平衡。第3种代谢途径为胆碱乙酰化途径,生成乙酰胆碱,尽管只有少量胆碱发生乙酰化,但这种代谢途径非常重要,因为乙酰胆碱是一种胆碱能神经递质,可特异性地作用于各类胆碱受体。这3种代谢途径中以胆碱磷酸化途径与肿瘤的关系最密切,胆碱磷酸化、细胞转运增加和胆碱激酶的表达增加是肿瘤组织的生物化学特点之一。恶变肿瘤细胞的胆碱激酶活性明显上升,导致对代谢底物胆碱的需求增加;此外,肿瘤细胞分裂增殖旺盛,肿瘤组织内细胞膜的生物合成活跃,需要大量胆碱作为原料合成磷脂酰胆碱,致使肿瘤细胞胆碱利用率增高;一旦胆碱在细胞内磷酸化后,因带有电荷不能再次通过细胞膜而停留在细胞内,这就是“化学滞留”。胆碱在肿瘤组织中的代谢方式,决定了放射性核素标记的胆碱可用于PET/CT肿瘤显像。

2 放射性核素标记胆碱在体内的分布

Tolvanen等^[3]对¹¹C-胆碱在小鼠和人体内的生物分布的研究显示:静脉注射¹¹C-胆碱后放射性主要分布于肾脏、肺、肾上腺、肝脏,而在小脑、纹状体和脑皮质中放射性分布非常少。但人肺和心肌对¹¹C-胆碱的摄取量很低;小肠的显影情况与禁食有关,如果餐后马上注射,放射性将会由胰腺分泌入

上段小肠;而如果禁食后注射,放射性将会留在胰腺内而不排入小肠。由于绝大多数脏器在1~5 min时摄取率达最高值,之后逐渐降低或处于相对稳定状态,所以目前认为注射¹¹C-胆碱5 min左右即可进行显像,生物分布提示20 min时肿瘤/本底(T/NT)值更高,考虑¹¹C的半衰期及PET/CT采集时间,注射10~15 min后采集更合适。

¹¹C半衰期短,仅20 min,不便于储存和运输,只能在配备有加速器的PET中心应用,单次检查的患者数量也很有限,且¹¹C的 β^+ 的能量(0.97 MeV)比¹⁸F(0.64 MeV)高,因此在组织中的最大射程约是¹⁸F的2倍,其图像分辨率低于¹⁸F,特别是在分辨率小的肿瘤病灶中。这就推动了具有较长半衰期的¹⁸F标记的胆碱类化合物如¹⁸F-乙基胆碱(¹⁸F-fluoroethyl choline, ¹⁸F-FEC)或¹⁸F-甲基胆碱(¹⁸F-fluoromethyl choline, ¹⁸F-FCH)的发展。

有研究^[4-5]结果显示:¹⁸F-FEC和¹⁸F-FCH在小鼠体内的分布与文献报道的¹¹C-胆碱的结果相似,血液清除较快,大多数脏器在5 min时放射性分布达最高值,后逐渐降低或处于相对稳定状态,放射性主要分布在肾脏、肝脏和膀胱内,且滞留时间较长,脑、肺、心脏对¹⁸F-FCH的摄取均较少,其中脑的摄取极低,甚至低于同时间的肌肉。在注射5 min左右即可进行显像并获得较高的T/NT值。但静脉给药5 min后,尿中¹⁸F-FCH水平逐渐增加,¹⁸F-FEC在尿中的水平也急剧升高,而¹¹C-胆碱几乎不从泌尿系统排泄^[3],这种差异使得¹¹C-胆碱在泌尿系统肿瘤中的应用优于¹⁸F-胆碱。¹⁸F-FEC和¹⁸F-FCH在生物动力学上显示出一些差异,比如¹⁸F-FCH的代谢较¹⁸F-FEC更接近于天然胆碱的磷酸化过程,癌细胞对¹⁸F-FEC的摄取量仅为¹⁸F-FCH的20%;但临床研究及显像并未观察到两者的显著差异,因此两者的PET/CT结果可以被认为是等同的^[6]。

3 放射性核素标记胆碱在肿瘤显像中的应用

3.1 胶质瘤

脑胶质瘤是颅内常见的恶性肿瘤,起源于神经间质细胞,是血管生成依赖性肿瘤,呈浸润性生长,术前的准确分级对其治疗及预后有重要的指导意义。最近的研究肯定了胆碱(¹¹C-胆碱和¹⁸F-胆碱)PET/CT在胶质瘤的分级诊断^[7]、指导立体穿刺活

检定位、生物靶区的勾画^[8]及复发检测^[9-10]等方面的价值：¹¹C-胆碱和¹⁸F-胆碱 PET/CT 有助于胶质瘤的分级诊断；它可以更好地区分病灶和周围正常脑组织边界，与 MRI 结合有助于精确放疗靶区；此外¹¹C-胆碱和¹⁸F-胆碱 PET/CT 可以区分肿瘤复发和放射性坏死，对高级别胶质瘤复发的诊断灵敏度较高，且 T/N 值可能成为预测生存的指标。但在一些良性病变如脱髓鞘变^[11]、脑脓肿、感染性肉芽肿及脑结核瘤等中也发现了较高的胆碱摄取。也有研究^[12]显示，脑胶质瘤复发病灶与放射性坏死区对¹¹C-胆碱的摄取无明显差异，且病灶对胆碱的高摄取区与增强 MRI 中强化区域有相关性，提示病灶对胆碱的摄取与血脑屏障破坏导致代谢物质的被动扩散有关，而不是本身生物学活性进行的主动运输。Roelcke 等^[13]和 Takenaka 等^[14]对一些氨基酸和胆碱显像剂的对比研究发现：在检测低级别胶质瘤方面，¹⁸F-胆碱并不优于¹⁸F-酪氨酸，两者在低级别胶质瘤中的摄取相似；¹¹C-蛋氨酸 PET 在鉴别胶质瘤复发与放射性坏死方面优于¹¹C-胆碱和¹⁸F-FDG。显然，胆碱 PET/CT 的主要优势在于对胶质瘤的复发监测、勾画生物靶区等方面，多种显像剂联合应用对肿瘤的生物行为判断和准确诊断能提供多方面的支持，但这些研究仍需要通过更大规模的前瞻性研究证实，以便在更广泛的范围内验证和确定其临床相关性。

3.2 头颈部肿瘤

Ito 等^[15]对 53 例联合放化疗后的晚期头颈部鳞状细胞癌患者行¹¹C-胆碱和¹⁸F-FDG PET/CT 显像，结果表明，¹¹C-胆碱对于复发性头颈部肿瘤的检测并不优于¹⁸F-FDG (¹¹C-胆碱的灵敏度和特异度分别为 83% 和 80%，¹⁸F-FDG 的灵敏度和特异度分别为 89% 和 91%)。同时他们还发现，¹¹C-胆碱和¹⁸F-FDG PET/CT 检测化疗和放疗后非鳞状细胞头颈部恶性肿瘤复发的能力相当^[16]。由于正常大脑皮层对胆碱的摄取很低，因此相对于¹⁸F-FDG 来说，¹¹C-胆碱 PET/CT 具有较高的颅内及颅底病变成像的潜力；一些研究^[17-18]证明了这一点，¹¹C-胆碱 PET/CT 改善了鼻咽癌患者的肿瘤分期，¹¹C-胆碱 PET/CT 对局部晚期鼻咽癌患者肿瘤边界的判断优于¹⁸F-FDG，更适合用于放疗靶区勾画。

3.3 肺癌

肺癌的正确分期对其治疗方法的选择及预后判

断至关重要。由于心肌和正常脑组织的胆碱摄取低，因此对于纵隔和脑转移病灶的观察¹¹C-胆碱 PET/CT 优于¹⁸F-FDG；但肝脾和胰腺的胆碱摄取高，影响了其对附近组织、肺底及上腹部病变的检测。李昕等^[19]研究发现：¹¹C-胆碱 PET/CT 显像有助于准确地临床分期，但不能有效鉴别肺部病灶的良恶性。Li 等^[20]对比¹¹C-胆碱 PET/CT 与增强 CT 发现，¹¹C-胆碱 PET/CT 显像能提供更高精度的淋巴结分期，且病灶 SUV_{max} 值与 Ki67 指数呈正相关 ($r=0.51, P=0.002$)。徐志英等^[21]研究发现，肺结核¹⁸F-FDG 显像时 SUV 较高，但¹¹C-胆碱显像 SUV 较低，因而两者联合应用可有效鉴别肺癌和炎症，但当巨噬细胞暴露于细菌环境时，巨噬细胞自身迅速增殖，摄取大量胆碱用于合成细胞膜，可造成胆碱摄取增加，因此对肺部单发病灶行¹⁸F-FDG 和¹¹C-胆碱 PET/CT 检查后，单靠 SUV 很难鉴别肺癌和结核，应结合临床症状及其他检查来判定。笔者认为，在肺癌的诊断及分期方面，¹¹C-胆碱 PET/CT 可作为¹⁸F-FDG PET/CT 的补充手段。

3.4 HCC

HCC 是发展中国家常见的恶性肿瘤之一，在所有恶性肿瘤中，其病死率位居世界第三位。其特点是发病隐匿，早期无明显症状及体征，发现时大多已出现远处转移，因此早期诊断和准确的分期与预后关系密切。一系列的对比研究^[22-25]结果发现，虽然肝脏对胆碱的生理性摄取高，但 HCC 组织中与胆碱代谢相关的胆碱激酶活性明显高于周围正常组织，肝癌结节在视觉上仍可被检出，¹¹C-胆碱和（或）¹⁸F-胆碱检测 HCC 的灵敏度高于¹⁸F-FDG，特别是对于分化良好的 HCC，但胆碱显像剂也可被低分化的肝癌病灶摄取，因此无法单纯依靠显像剂进行分化程度的评估，两者结合能显著提高对 HCC 检测的诊断价值，同时也能提供相关的预后信息，通过随访发现，¹¹C-胆碱显像阳性而¹⁸F-FDG 显像阴性的 HCC 患者的预后最佳，但目前尚无法确定胆碱摄取是否为¹⁸F-FDG 显像阴性 HCC 患者预后良好的标志。另一方面，对比 CT 和 MRI，¹¹C-胆碱和¹⁸F-胆碱 PET/CT 显像主要优势在于对肝外病灶的检测。Sandi 等^[26]研究发现：在肝硬化患者与非肝硬化患者之间 HCC 病灶的 SUV 值和靶本比差异无统计学意义，但肝实质的 SUV 值在肝硬化患者中较低，肿瘤 SUV_{max} 与肿瘤最大横截面直径

之间无显著相关性; HCC 患者在手术后 5 年内肿瘤复发率高达 50% 以上。将 ^{18}F -胆碱代谢减低也作为判断恶性的标准时, FCH 对 HCC 具有更好的检出率, 且在预测单灶 HCC 切除后早期复发方面与 ^{18}F -FDG 具有相似的价值^[27]。

3.5 前列腺癌(prostate carcinoma, PC)

PC 是男性最常见的实体瘤, 早期诊断和合理的分期对选择最佳治疗方案和预后至关重要。 ^{11}C -胆碱和(或) ^{18}F -胆碱 PET/CT 诊断原发性 PC 的灵敏度为 66%~86.5%, 恶性病变的 SUV_{max} 与良性病变的 SUV_{max} 之间没有显著差异; 同时, 胆碱显像能提供关于淋巴结转移、骨转移的有用信息, 以指导治疗计划, 但对于小的淋巴结转移或微小转移的检测是有限的^[28]。临床上高达一半的根治性前列腺切除术或外束放射治疗的患者在随访期间经历生化复发, 复发的早期诊断及复发的定位直接影响个体的治疗。2012 年美国食品与药物管理局批准了 PET/CT 显像剂 ^{11}C -胆碱的生产以及用于检测前列腺癌的复发。Ceci 等^[29]回顾性研究了 150 例复发性 PC 患者的 ^{11}C -胆碱显像, 结果发现, 近 47% 的患者因为行了 ^{11}C -胆碱 PET 显像而出现了治疗方案的总体变化; 他们还指出, 前列腺特异性抗原(postate specific antigen, PSA)水平和 PSA 倍增时间是阳性扫描的重要预测因子。Graziani 等^[30]对 ^{11}C -胆碱在 PC 患者再分期的研究中发现, ^{11}C -胆碱 PET/CT 用于检测生化复发 PC 患者转移灶部位是可行的, PSA 水平是阳性扫描的主要预测因子, 最佳临界值为 1.16 ng/mL; 在大多数阳性扫描中, 均观察到了可使用补救治疗的寡转移性疾病。而另一项对比研究^[31]建议, 对于怀疑复发的 PC 患者, 当 PSA 值低 (≤ 2 ng/mL) 时使用 ^{11}C -胆碱 PET/MRI, 而在具有更高 PSA 值的患者中优选 PET/CT。Jiménez 等^[32]提出, 对于前列腺抗原持续升高和既往前列腺活检阴性的患者可考虑行 ^{18}F -胆碱 PET/CT 检查以指导活检定位, 但同时应警惕良性病变对胆碱的摄取造成的假阳性显像。靶向肿瘤体积的界定对放疗的实施至关重要, 由于 ^{11}C -胆碱和(或) ^{18}F -胆碱 PET/CT 显像诊断原发性前列腺癌的灵敏度及特异度有限, 无法很好地界定良恶性病变的 SUV 阈值, 因此其常规用于放疗计划的争议较大, 但最近的一些研究^[33-35]发现, 在 ^{11}C -胆碱 PET/CT 显像的基础上改变了一部分人的放射治疗计划, 并取得了良好的治

疗效果, 且不良反应更小。

3.6 膀胱肿瘤

由于 ^{11}C -胆碱在尿液中的放射性低, 且膀胱癌摄取胆碱明显, 因此 ^{11}C -胆碱 PET/CT 可用于膀胱肿瘤显像。Golan 等^[36]研究提示, 在膀胱肿瘤的分期方面, ^{11}C -胆碱与 ^{18}F -FDG PET/CT 并没有显著差异。但对于浸润性膀胱肿瘤术前淋巴结分期的诊断, ^{11}C -胆碱 PET/CT 优于增强 CT^[37]。Graziani 等^[38]提出 ^{11}C -胆碱 PET/CT 显像可用于疑似膀胱肿瘤复发的再分期, 特别是评估淋巴结转移或远处转移。目前相关研究较少且样本量较小, 有待于更大样本的前瞻性研究进一步探讨 ^{11}C -胆碱 PET/CT 在膀胱肿瘤分期、复发检测等方面的应用价值。

4 结论

^{11}C -胆碱和(或) ^{18}F -胆碱 PET/CT 在脑肿瘤、HCC、前列腺癌等肿瘤的诊断、分期、复发检测等方面的应用价值是值得肯定的, 一定程度上弥补了 ^{18}F -FDG PET/CT 的不足, 然而仍需通过更大样本的前瞻性研究来证实; 其与 ^{18}F -FDG PET/CT 结合, 在肿瘤的诊断、分期和疗效评价方面会有更好的应用前景。另外, 随着 PET/MRI 的发展, 胆碱显像剂与 PET/MRI 的结合可能会为脑肿瘤、肝脏肿瘤、前列腺癌等提供更高灵敏度的生物学信息及高分辨率的解剖学信息。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 高之晔负责论文撰写、修改及最终版本的修订; 韩星敏负责论文审阅。

参 考 文 献

- [1] 李亚军, 张慧娟. 放射性核素标记胆碱与 ^{18}F -FDG PET 肿瘤显像的对比研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2010, 34(6): 348-352. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4114. 2010.06.007.
Li YJ, Zhang HJ. Comparison choline with ^{18}F -FDG PET in various tumors imaging[J]. Inter J Radiat Med Nucl Med, 2010, 34(6): 348-352.
- [2] Salem N, Kuang Y, Wang F, et al. PET imaging of hepatocellular carcinoma with 2-deoxy-2[^{18}F]fluoro-D-glucose, 6-deoxy-6[^{18}F]fluoro-D-glucose, [1- ^{11}C]-acetate and [N-methyl- ^{11}C]-choline[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 53(2): 144-156.
- [3] Tolvanen T, Yli-Kerttula T, Ujula T, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of [^{11}C]choline: a comparison between rat and human data[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(5): 874-

883. DOI: 10.1007/s00259-009-1346-z.
- [4] 吴战宏, 王世真, 周前, 等. ^{18}F 标记氟乙基胆碱的合成与动物显像[J]. 中华核医学杂志, 2005, 25(3): 138-140. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2005.03.004.
Wu ZH, Wang SZ, Zhou Q, et al. Synthesis and animal imaging of ^{18}F -FECh[J]. Chin J Nucl Med, 2005, 25(3): 138-140.
- [5] 李彦鹏, 温馨, 程兵, 等. (N- ^{18}F 氟甲基)-胆碱的自动化合成及其生物分布研究[J]. 同位素, 2017, 30(1): 29-35. DOI: 10.7538/tws.2017.30.01.0029.
Li YP, Wen X, Cheng B, et al. Automated Radiosynthesis and Bio-distribution of [^{18}F]Fluoromethyl Choline[J]. J Isotopes, 2017, 30(1): 29-35.
- [6] Treglia G, Giovannini E, Di Franco D, et al. The role of positron emission tomography using carbon-11 and fluorine-18 choline in tumors other than prostate cancer: a systematic review[J]. Ann Nucl Med, 2012, 26(6): 451-461. DOI: 10.1007/s12149-012-0602-7.
- [7] Kato T, Shinoda J, Nakayama N, et al. Metabolic assessment of gliomas using ^{11}C -methionine, [^{18}F] fluorodeoxyglucose, and ^{11}C -choline positron-emission tomography[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(6): 1176-1182. DOI: 10.1007/s12149-012-0602-7.
- [8] Li FM, Nie Q, Wang RM, et al. ^{11}C -CHO PET in optimization of target volume delineation and treatment regimens in postoperative radiotherapy for brain gliomas[J]. Nucl Med Biol, 2012, 39(3): 437-442. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2011.10.003.
- [9] Tan H, Chen L, Guan Y, et al. Comparison of MRI, F-18 FDG, and ^{11}C -choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy [J]. Clin Nucl Med, 2011, 36(11): 978-981. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31822f68a6.
- [10] Li W, Ma L, Wang X, et al. ^{11}C -choline PET/CT tumor recurrence detection and survival prediction in post-treatment patients with high-grade gliomas[J]. Tumour Biol, 2014, 35(12): 12353-12360. DOI: 10.1007/s13277-014-2549-x.
- [11] Huang Z, Zuo C, Guan Y, et al. Misdiagnoses of ^{11}C -choline combined with ^{18}F -FDG PET imaging in brain tumours[J]. Nucl Med Commun, 2008, 29(4): 354-358. DOI: 10.1097/MNM.0b013e318282f4a21e.
- [12] Takenaka S, Asano Y, Shinoda J, et al. Comparison of ^{11}C -methionine, ^{11}C -choline, and ^{18}F -fluorodeoxyglucose -PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2014, 54(4): 280-289. DOI: 10.2176/nmc.0a2013-0117.
- [13] Roelcke U, Bruehlmeier M, Hefti M, et al. F-18 choline PET does not detect increased metabolism in F-18 fluoroethyltyrosine-negative low-grade gliomas[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(1): e1-e3. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182336100.
- [14] Takenaka S, Asano Y, Shinoda J, et al. Comparison of ^{11}C -methionine, ^{11}C -choline, and ^{18}F -fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2014, 54(4): 280-289. DOI: 10.2176/nmc.0a2013-0117.
- [15] Ito K, Yokoyama J, Kubota K, et al. ^{18}F -FDG versus ^{11}C -choline PET/CT for the imaging of advanced head and neck cancer after combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy: the time period during which PET/CT can reliably detect non-recurrence[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(7): 1318-1327. DOI: 10.1007/s00259-010-1400-x.
- [16] Ito K, Yokoyama J, Kubota K, et al. Comparison of ^{18}F -FDG and ^{11}C -choline PET/CT for detecting recurrences in patients with nonsquamous cell head and neck malignancies[J]. Nucl Med Commun, 2010, 31(11): 931-937. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32833f3921.
- [17] Wu HB, Wang QS, Wang MF, et al. Preliminary study of ^{11}C -choline PET/CT for T staging of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: comparison with ^{18}F -FDG PET/CT[J]. J Nucl Med, 2011, 52(3): 341-346. DOI: 10.2967/jnumed.110.081190.
- [18] Jiang J, Wu H, Huang M, et al. Variability of Gross Tumor Volume in Nasopharyngeal Carcinoma Using ^{11}C -Choline and ^{18}F -FDG PET/CT[J/OL]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131801[2017-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26161910>. DOI: 10.1371/journal.pone.0131801.
- [19] 李昕, 王晴文, 姚树展, 等. ^{11}C -胆碱 PET/CT 显像在肺癌中的应用价值及其机理的研究[J]. 医学影像学杂志, 2012, 22(4): 546-551. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2012.04.010.
Li X, Wang QW, Yao SZ, et al. The research of ^{11}C -choline PET/CT imaging and choline metabolism on lung cancer[J]. J Med Imaging, 2012, 22(4): 546-551.
- [20] Li M, Peng Z, Liu Q, et al. Value of ^{11}C -choline PET/CT for lung cancer diagnosis and the relation between choline metabolism and proliferation of cancer cells[J]. Oncol Rep, 2013, 29(1): 205-211. DOI: 10.3892/or.2012.2099.
- [21] 徐志英, 李善春, 谭贵萍, 等. 活动性结核 ^{18}F -FDG 联合 ^{11}C -胆碱 PET 显像误诊肺癌一例[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2008, 28(6): 417. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2008.06.022.
Xu ZY, Li SC, Tan GP, et al. ^{18}F -FDG combined with ^{11}C -choline PET imaging of Active tuberculosis: misdiagnosed as lung cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 28(6): 417.
- [22] Wu HB, Wang QS, Li BY, et al. F-18 FDG in conjunction with ^{11}C -choline PET/CT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. Clin Nucl Med, 2011, 36(12): 1092-1097. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182335df4.
- [23] Bieze M, Klumpen HJ, Verheij J, et al. Diagnostic accuracy of ^{18}F -methylcholine positron emission tomography/computed tomography for intra- and extrahepatic hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2014, 59(3): 996-1006. DOI: 10.1002/hep.26781.
- [24] Castilla-Lièvre MA, Franco D, Gervais P, et al. Diagnostic value of combining ^{11}C -choline and ^{18}F -FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(5): 852-859. DOI: 10.1007/s00259-015-3241-0.
- [25] Lopci E, Torzilli G, Poretti D, et al. Diagnostic accuracy of ^{11}C -choline PET/CT in comparison with CT and/or MRI in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015,

- 42(9): 1399–1407. DOI: 10.1007/s00259–015–3079–5.
- [26] Kwee SA, Wong LL, Hernandez BY, et al. Chronic Liver Disease and the Detection of Hepatocellular Carcinoma by [¹⁸F]fluorocholine PET/CT[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2015, 5(2): 189–199. DOI: 10.3390/diagnostics5020189.
- [27] Fartoux L, Balogova S, Nataf V, et al. A pilot comparison of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and ¹⁸F-fluorocholine PET/CT to predict early recurrence of unifocal hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *Nucl Med Commun*, 2012, 33(7): 757–765. DOI: 10.1097/MNM.0b013e328350fb9f.
- [28] Nitsch S, Hakenberg OW, Heuschkel M, et al. Evaluation of Prostate Cancer with ¹¹C- and ¹⁸F-Choline PET/CT: Diagnosis and Initial Staging[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(Suppl 3): 38S–42S. DOI: 10.2967/jnumed.115.169748.
- [29] Ceci F, Herrmann K, Castellucci P, et al. Impact of ¹¹C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(12): 2222–2231. DOI: 10.1007/s00259–014–2872–x.
- [30] Graziani T, Ceci F, Castellucci P, et al. ¹¹C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(11): 1971–1979. DOI: 10.1007/s00259–016–3428–z.
- [31] Eiber M, Rauscher I, Souvatzoglou M, et al. Prospective head-to-head comparison of ¹¹C-choline-PET/MR and ¹¹C-choline-PET/CT for restaging of biochemical recurrent prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(13):2179–2188. DOI: 10.1007/s00259–017–3797–y.
- [32] Jiménez LGA, García VAM, Amo-Salas M, et al. Role of ¹⁸F-Choline PET/CT in guiding biopsy in patients with risen PSA levels and previous negative biopsy for prostate cancer[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2017, 36(4): 241–246. DOI: 10.1016/j.remnm.2017.01.014.
- [33] Garcia J R, Jorcano S, Soler M, et al. ¹¹C-Choline PET/CT in the primary diagnosis of prostate cancer: impact on treatment planning [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 59(3): 342–350.
- [34] López E, Lazo A, Gutiérrez A, et al. Influence of ¹¹C-choline PET/CT on radiotherapy planning in prostate cancer[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2015, 20(2): 104–112. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.11.008.
- [35] Schwarzenböck SM, Kurth J, Ch G, et al. Role of choline PET/CT in guiding target volume delineation for irradiation of prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(Suppl 1): S28–S35. DOI: 10.1007/s00259–013–2404–0.
- [36] Golan S, Sopov V, Baniel J, et al. Comparison of ¹¹C-choline with ¹⁸F-FDG in positron emission tomography/computerized tomography for staging urothelial carcinoma: a prospective study[J]. *J Urol*, 2011, 186(2): 436–441. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.121.
- [37] Brunocilla E, Ceci F, Schiavina R, et al. Diagnostic accuracy of ¹¹C-choline PET/CT in preoperative lymph node staging of bladder cancer: a systematic comparison with contrast-enhanced CT and histologic findings[J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(5): e308–e312. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000342.
- [38] Graziani T, Ceci F, Lopes FL, et al. ¹¹C-choline PET/CT for restaging of bladder cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(1): e1–e5. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000573.

(收稿日期: 2017–12–16)

·读者·作者·编者·

关于统计结果的解释和表达

根据中华医学会杂志社的规定,作者对于论文统计结果的解释和表达需注意:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等);用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要,无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数和总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%可信区间。

本刊编辑部