

·综述·

PET/CT 和 PET/MR 在黑色素瘤中的临床应用及新进展

王剑杰¹ 蒲朝煜²¹河北医科大学附属河北燕达医院核医学科, 三河 065201; ²北京一脉阳光医学影像诊断中心 100029通信作者: 蒲朝煜, Email: bashantree@163.com

【摘要】 黑色素瘤易转移、复发率高, 已经成为严重危及人民健康的恶性肿瘤之一, 早期诊断和准确分期对预后及远期生存十分关键。¹⁸F-FDG PET/CT 作为一项集 PET 与 CT 于一体的成像模式, 被广泛地应用于包括黑色素瘤等在内的恶性肿瘤的诊断、分期及疗效的评估。随着一体化 PET/MR 成像系统研发的成功, 多模态成像技术向前迈进了一大步, 实现了真正意义上的数据同步采集。笔者就¹⁸F-FDG PET/CT 及 PET/MR 在黑色素瘤分期、复发和疗效评价中的研究现状进行综述, 介绍了多模态成像技术在黑色素瘤中的新进展。

【关键词】 黑色素瘤; 多模态成像; 正电子发射断层显像计算机体层摄影术; 磁共振成像; 氟脱氧葡萄糖 F18

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.012)

Clinical application and new progress of PET/CT and PET/MR imaging in malignant melanoma

Wang Jianjie¹, Pu Chaoyu²¹Department of Nuclear Medicine, Yanda Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Sanhe 065201, China; ²Beijing Rimag Medical Diagnosis Center, Beijing 100029, ChinaCorresponding author: Pu Chaoyu, Email: bashantree@163.com

【Abstract】 Malignant melanoma is prone to metastasis and recurrence. It has become one of the seriously health-threatening malignant tumors. Early diagnosis and accurate staging are very important for prognosis and long-term survival. ¹⁸F-FDG PET/CT is a novel imaging technique that combines the functional data of PET with the morphological information of CT. It has been widely used in the diagnosis and staging, local recurrence, and therapeutic response evaluation of malignant tumour including melanoma. With the successful clinical application of integrated-PET/MR imaging system, It has taken a great step forward in multi-modal imaging technology field, thereby realizing synchronous data acquisition. To understand new progress of multimodal imaging technology in malignant melanoma, this article provides a review of the value of ¹⁸F-FDG PET/CT and PET/MR in the staging, local recurrence, chemotherapy response evaluation of melanoma.

【Key words】 Melanoma; Multimodal imaging; Positron emission tomography computed tomography; Magnetic resonance imaging; Fluorodeoxyglucose F18

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.012)

影像学检查(如 CT、MRI、SPECT、PET、数字减影血管造影技术、超声等)为临床诊断提供了多种模态的医学图像。单一的医学图像只能提供相关脏器的单一信息。在临床应用中, 各种模态的信息量相对单一及片面, 且存在其自身局限性, 而多种不同模态图像的信息融合能使彼此的优势互补及交叉验证成为可能, 有利于对复杂疾病的全面准确

评估, 为治疗方式的合理选择和治疗方案的制定提供了客观可靠的依据。

近年来, 以¹⁸F-FDG PET/CT 为代表的多模态成像技术发展迅速, 其在肿瘤的诊治过程中的优势已得到临床的广泛认可, 但其局限性也逐渐显露, 如软组织分辨率较差, CT 与 PET 采集的不同步导致的配准误差, 患者不可避免接受高剂量电离辐射

(尤其是对于需要多次复查的患者)等,这些局限性在很大程度上来源于同机CT。随着一体化PET/MR成像系统的研发成功并应用于临床,多模态成像技术向前迈进了一大步,克服了PET/CT的固有缺陷,实现了解剖和功能、代谢、生化影像的实时融合,做到了真正意义上的数据同步采集,并明显降低了电离辐射,集代谢和功能成像于一体的数据可由PET/MR系统一站式采集完成。目前,有关 ^{18}F -FDG PET/CT和PET/MR在临床上的对比研究结果初步表明,PET/MR在临床上对于一些疾病的评估是可行的、准确的,二者有其各自的优势^[1]。

本文综述了多模态成像(PET/CT和PET/MR)在黑色素瘤中的研究现状及进展,此外,还讨论了已经转化于临床应用阶段的新型分子影像探针的应用进展。

1 黑色素瘤的流行病学和评估指南概述

黑色素瘤是起源于皮肤黏膜及色素膜黑色素细胞的恶性肿瘤,好发于白色人种,占全部恶性肿瘤的1%~3%。欧洲每年黑色素瘤的发病率为5/10万~20/10万,我国和其他亚洲国家黑色素瘤的发病率相对较低,为0.47/10万~0.5/10万,但近些年来发病例数增长较快,年增长率为3%~5%,已经成为严重危及我国人民健康的疾病之一。黑色素瘤的恶性程度高、易转移、复发率高、预后较差,其预后及生存率与临床分期密切相关,早期诊断和准确分期对预后及远期生存十分重要^[2-3]。美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)黑色素瘤分期数据库的统计结果显示,ⅠA期和Ⅳ期患者的5年生存率分别为97%和15%~20%^[4]。目前,起源于皮肤的黑色素瘤按照AJCC第7版(原发灶、淋巴结、远处转移分期)进行分期,而起源于鼻腔、直肠或肛管等黏膜的黑色素瘤尚无有效的分期指南。

欧洲皮肤病论坛以及欧洲医学会肿瘤诊治指南工作组发表了关于黑色素瘤的诊断和治疗指南,认为 ^{18}F -FDG PET/CT对于AJCC分期为进展期(Ⅲ期和Ⅳ期)的病变是一个重要的分期手段^[5-7]。

2 ^{18}F -FDG PET/CT在皮肤及黏膜黑色素瘤原发灶检出中的价值

^{18}F -FDG PET/CT显像对于黑色素瘤原发病灶

的诊断价值并不高,目前的诊断主要依靠详细的病史、体征及病理学结果。胡莹莹等^[8]对61例黑色素瘤患者的研究结果显示:对于病理确诊已出现淋巴结转移而原发灶不明的16例患者, ^{18}F -FDG PET/CT对原发灶的检出率仅为18.75%(3/16)。作者分析检出率较低的原因主要是因为黑色素瘤病灶多是由良性黑素细胞恶变而来,在AJCC分期中,其原发灶厚度的T分期是以毫米来划分的,一些病灶过小,超出了PET/CT的系统分辨力;另外,肛门、直肠黑色素瘤常累及髂腹股沟淋巴结,由于肠道的生理性 ^{18}F -FDG摄取干扰,不排除一些原发于肛门、直肠的黑色素瘤被漏诊。因此,常规体格检查仍是原发黑色素瘤的主要诊断方法。

而对于原发于眼的不典型脉络膜黑色素瘤,常规体格检查很难检出,通过CT或MRI扫描可以显示肿瘤。另外,对于一些特殊病例的诊断,如弥漫性扁平型脉络膜黑色素瘤,因肿瘤弥漫浸润全葡萄膜,形成均匀一致的增厚,不形成局限性肿块,常规影像学检查方式易于漏诊,而PET显像具有反映病变组织细胞代谢变化的优势,可基于恶性肿瘤葡萄糖代谢旺盛的特性,早期检出病灶。有研究结果显示, ^{18}F -FDG PET/CT在隐匿性头颈部肿瘤的原发灶诊断中的阳性率约为71.8%^[9]。另外,发生于鼻腔或鼻窦的黑色素瘤由于肿瘤体积较小且位置隐蔽,常规检查诊断较困难,但由于这类肿瘤的葡萄糖代谢率通常较高,因而易于被 ^{18}F -FDG PET/CT显像检出。有研究者认为 ^{18}F -FDG PET/CT将能够成为诊断原发黏膜黑色素瘤最为普遍及效价较高的影像学检查方法^[10]。

3 ^{18}F -FDG PET/CT在皮肤黑色素瘤初始分期及术前评价中的应用

在黑色素瘤患者治疗方案制定中,最主要的是尽可能地发现其早期转移病灶,准确的分期对于治疗方案的合理选择非常重要。早期黑色素瘤患者(Ⅰ、Ⅱ期)病灶存在于皮肤浅表层,无淋巴结或远处转移病灶,并不推荐采用 ^{18}F -FDG PET/CT进行早期诊断。与前哨淋巴结活检比较,PET/CT容易漏诊微小或隐匿的转移灶,PET/CT诊断区域淋巴结转移的灵敏度较低,为16.7%^[11],因此,PET/CT不能取代手术前的淋巴显像。Crippa等^[12]研究表明,PET/CT诊断直径大于10 mm的淋巴结的灵敏

度是100%，而对于直径为5 mm以下的淋巴结的诊断灵敏度仅为23%。

Krug等^[13]全面地论述了¹⁸F-FDG PET/CT在黑色素瘤患者分期中的应用，初步的研究结论是，¹⁸F-FDG PET/CT对于检出Ⅲ期和Ⅳ期的黑色素瘤患者的转移灶具有较高的价值，其灵敏度为83%，特异度为85%，作者强调，目前还需要进一步的有明确临床研究终点的前瞻性研究来进一步验证。Schüle等^[14]研究了¹⁸F-FDG PET/CT显像对进展期黑色素瘤治疗决策的影响，结果显示，对于52例初始分期组患者，¹⁸F-FDG PET/CT显像改变了59%患者的治疗方案，其中52%为较大的改变，如单纯手术切除改为系统性治疗，¹⁸F-FDG PET/CT排除了13例CT扫描可疑为恶性病变的患者，从而避免了不必要的手术；对于随访监测组的12例患者，¹⁸F-FDG PET/CT使33%的患者的治疗方案发生改变，其中17%为较大的改变。该作者指出，使用¹⁸F-FDG PET/CT对Ⅲ期和Ⅳ期的黑色素瘤患者进行术前初始分期，具有很高的准确率，可使患者总体生存获益，是拟行手术治疗患者的最优选择。

此外，Xing等^[15]基于对74项处于不同病期的黑色素瘤患者的研究所做的荟萃分析结果显示，CT和¹⁸F-FDG PET/CT对黑色素瘤远处转移灶的检出灵敏度高，而¹⁸F-FDG PET/CT的灵敏度又高于CT(对于初始分期，其灵敏度分别为80%和51%；对于随访监测，其灵敏度分别为86%和69%)。总的来说，与超声、CT等其他成像方式相比，¹⁸F-FDG PET/CT的诊断性能无疑是更优的^[16]。

4 ¹⁸F-FDG PET/CT在皮肤黑色素瘤随访和复发再分期中的应用

虽然¹⁸F-FDG PET/CT在皮肤黑色素瘤患者常规随访中的作用尚不明确，但PET/CT在黑色素瘤患者的诊断和治疗过程中有很好的指导意义。Reinhardt等^[17]对250例Ⅰ~Ⅳ期黑色素瘤的PET/CT研究结果显示，48%的患者的初始治疗计划发生了改变。Aukema等^[18]对70例Ⅲ期伴淋巴结肿大黑色素瘤患者的研究结果表明，¹⁸F-FDG PET/CT的灵敏度和特异度分别为87%、98%，使38%的患者改变了治疗方案。Bronstein等^[19]研究报道，约12%的黑色素瘤患者意外检出了转移灶，从而

改变了治疗计划。以上研究结果显示：¹⁸F-FDG PET/CT对于治疗计划的制定具有指导意义；PET/CT由于对远处转移具有较高的诊断效能，可以更好地筛选出可行手术切除的患者，因此，对具有行根治性手术潜在可能的患者应该行手术前常规PET/CT检查。

Danielsen等^[20]回顾性分析了¹⁸F-FDG PET/CT在高复发风险的无症状黑色素瘤患者随访中的诊断作用，结果发现，¹⁸F-FDG PET/CT有助于肿瘤复发灶的检出，具有较高的阳性预测值和阴性预测值，可用于确认处于完全缓解期的患者，并推测¹⁸F-FDG PET/CT可能具有评估预后的价值。一项比较研究的结果表明，¹⁸F-FDG PET/CT优于临床常用的血清S100B蛋白检测方法，PET显像阳性的患者，其黑色素瘤相关的死亡风险明显高于PET阴性的患者^[21]。相比之下，Rueth等^[22]研究了CT和PET/CT在检出与生存期密切相关的黑色素瘤复发灶中的有效性，结果发现，虽然PET/CT与单纯CT相比具有较低的假阳性率(9% vs. 20%)，但在常规随访中的价值是有限的，患者的生存期仅有很少的增加(4周或更少)。

5 PET/MR在黑色素瘤分期和再分期中的应用

Galgano等^[23]在一篇关于PET/MR在头颈部肿瘤中的应用价值的综述文章中指出，PET/MR对于肿瘤的初始分期效果不亚于PET/CT显像，在某些肿瘤中甚至优于后者；对于进展期黑色素瘤，PET/MR可提供全面准确的分期，并为患者提供“一站式”的影像学检查。Buchbender等^[24]对¹⁸F-FDG PET/MR在骨骼肌肉、黑色素瘤、淋巴瘤中的成像应用进行了总结，提示对于淋巴结分期，其准确率与PET/CT接近，对于远处转移分期，尤其是检出肝脏、骨髓及脑实质的转移，PET/MR无疑更具优势。有研究者对比了全身MRI与PET/CT在黑色素瘤分期中的应用，值得指出的是，全身MRI的诊断效能非常好，特别是采用了弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)序列后(全身MRI总体灵敏度和特异度为82%~84%和87.1%~97%，而全身¹⁸F-FDG PET/CT分别为72.8%~79.8%和92.7%~93.1%)^[16]。由于脑组织对¹⁸F-FDG的生理性摄取较高，导致¹⁸F-FDG PET对于黑色素瘤脑转移灶尤其是较小病灶的检出灵敏度明显不足，

而 PET/MR 中的 MRI 恰好弥补了这一缺陷, MRI 增强扫描配合多参数成像序列, 成为了公认的诊断脑转移灶的“金标准”。

Petralia 等^[25]比较了增强 MRI 与单独使用 DWI 对黑色素瘤分期评估的价值, 结果显示, 虽然单独使用 DWI 对于检出颅外转移灶很有潜力, 但对于颅内病变的检测, MRI 增强序列应作为常规检查。Wagner 等^[26]研究了 MRI-DWI 序列对葡萄膜黑色素瘤肝转移灶的检出价值, 结果显示, 其对检出肝脏转移灶的增益价值有限, 其灵敏度与动态增强 MRI 接近(63% vs. 59%)。另外, 多数研究结果显示, CT 扫描对肺结节的检出和定性的优势仍不能被 MRI 所取代^[27]。

由于 MR 功能成像序列的广泛应用以及融合了 PET 的代谢信息, 一体化 PET/MR 在肿瘤治疗反应评估和生物学行为特征研究中的应用将会更加深入。

6 ¹⁸F-FDG PET/CT 在眼部、黏膜起源黑色素瘤的诊断及分期中的价值

非皮肤起源的黑色素瘤很少见, 发生部位包括眼睛、黏膜和未知的原发部位。其中, 肛管直肠黏膜在好发部位中位居第三, 仅次于皮肤和眼。与皮肤黑色素瘤相比, 非皮肤起源的黑色素瘤与紫外线暴露没有明显的关系, 5 年生存率较低^[28]。研究结果显示, 黏膜黑色素瘤较皮肤黑色素瘤的预后差, 病情分期与预后明确相关, 目前还没有有效的分期方案^[29]。

尤其是对于眼部黑色素瘤, 影像学评价方法有些不同。一方面, MRI 对于初始分期是非常有用的工具^[30-31]。一项关于¹⁸F-FDG PET/CT 的葡萄糖代谢率、SUV_{max} 等参数与葡萄膜黑色素瘤病理组织学亚型的相关性研究结果显示, 上皮细胞型的葡萄糖代谢率高于梭形细胞型, 高风险组高于低风险组, 不同组织学亚型的 SUV_{max} 差异并无统计学意义, 就病灶的检出而言, 视觉定性判读的意义要远大于病灶 SUV_{max} 的半定量测量^[32]。另一方面, MRI 检查对肝转移灶的检出也很灵敏。有研究者认为¹⁸F-FDG PET/CT 在葡萄膜黑色素瘤的肝转移灶检出中也有较好的效果^[33]。但另一项对比研究结果显示, MRI 增强对于肝脏小病变的检出效能明显优于¹⁸F-FDG PET/CT^[34]。

眼部黑色素瘤协作研究组将 1003 例患者纳入研究, 其中 64% 的患者在 6 年内被诊断出转移, 根据尸检报告, 最常见的转移部位是肝(约 93%), 其次为肺和骨(分别为 24% 和 16%), 几乎完全是经血行播散; 研究结果提示眼部黑色素瘤的肝转移是常见的^[35]。与皮肤黑色素瘤的肝转移似乎有些不同, Strobel 等^[36]的研究结果显示, ¹⁸F-FDG PET/CT 和血清 S100B 蛋白检测对于葡萄膜黑色素瘤的肝转移灶的检出灵敏度不足, 不是可靠的检出手段, 但该研究没有使用静脉对比增强技术, 可能会降低 PET/CT 的诊断效能; 另外, 眼部黑色素瘤肝转移灶的 SUV_{max} 显著低于皮肤来源的肝转移灶。

7 靶向治疗时代多模态成像在疗效评估中的应用

近几年, 一些新的分子靶向药物和免疫检查点抑制剂逐步问世, 用于转移性黑色素瘤的治疗, 如鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体 B1 (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, *BRAF*) 基因抑制剂 (Vemurafenib, 维罗非尼), 以及免疫检查点抑制剂, 如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 抗体 (Ipilimumab, 伊匹单抗)、程序性细胞死亡蛋白分子 1 抗体 (Nivolumab, 纳武单抗)、程序性细胞死亡蛋白配体 1 抗体 (Atezolizumab, 阿替珠单抗)^[37-39]。对于不能手术切除的 III 期或 IV 期的初治黑色素瘤患者, 研究结果显示 Vemurafenib 治疗组的客观缓解率达到 48.4%^[40]。

然而, 与传统的化疗有所不同, 患者接受分子靶向治疗及免疫检查点抑制剂药物治疗后的反应具有一些复杂性和多样性。Wolchok 等^[41]报道了接受 Ipilimumab 治疗的患者的不同反应模式, 有的表现为病灶缩小且没有新病变出现, 有的则表现出肿瘤的负荷增大和治疗反应加重, 尽管有的还在治疗中发现了新的病灶, 但所有的治疗反应模式均伴随着良好的生存状态。因此, 新的免疫应答评价标准已经被提出, 以便解释这些不同于常规化疗的反应模式。另外, 已有研究报道显示, *BRAF* 基因抑制剂可使肿瘤完全或部分萎缩^[42]。Uhrig 等^[43]使用 Choi 标准(基于病灶大小和密度变化的三维测量数据)在增强 CT 上对接受 *BRAF* 基因抑制剂治疗的黑色素瘤患者进行早期反应评估研究, 与传统的实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 相比, 使用 Choi 标准能在更早的时间(治疗开始后第 8 周)反映出病灶对治

疗的响应。对于靶向治疗, 研究结果显示在治疗后的 15 d, ^{18}F -FDG PET/CT 就观察到了治疗反应^[44]。但到目前为止, 大样本的前瞻性相关研究尚缺乏。

临床前期研究结果显示, ^{18}F -FDG PET/CT 能够在早期评价治疗反应, 其结果可作为一种新的生物标志物对治疗剂量的调整提供参考。Geven 等^[45]使用的是移植黑色素瘤的小鼠模型, 对 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -氟代胸腺嘧啶脱氧核苷 PET 监测 *BRAF* 基因抑制剂 (PLX3603) 的早期治疗反应进行了可行性实验研究, 结果显示, ^{18}F -FDG PET 显像可早期无创性评价 *BRAF* 基因抑制剂的治疗反应, 而 ^{18}F -氟代胸腺嘧啶脱氧核苷 PET 显像则不能。由于应用这些新的靶向药物常常伴随一系列的不良反应 (部分是严重的), 因此早期的评价非常有意义。Larkin 等^[46]通过多中心研究了 Vemurafenib 的安全性, 一共纳入了 3226 例患者, 接受了至少 1 个治疗剂量的靶向药物, 其中 46% 的患者出现了 3 度或 4 度的毒性反应; 另一项研究结果显示, 接受 Ipilimumab 抗体治疗的患者经常会出现免疫相关的不良反应, 如肝炎、皮炎、肠炎、下垂体炎等^[47]。由于一些不良反应常表现为炎症, 认识其在放射学中的表现对于做出准确的鉴别诊断非常重要^[48], 尤其是一些病灶表现为结节, 很容易被误诊为疾病进展^[49]。

有关黑色素瘤患者接受靶向药物治疗后采用 MRI 或 PET/MR 进行肿瘤反应模式的前瞻性研究, 目前尚无文献报道。但目前已经开展了相关临床前期研究。Belouche-Babari 等^[50]研究了荷黑色素瘤的裸鼠接受丝裂原细胞外信号调节激酶抑制剂 Selumetinib 治疗后的反应, MRI-DWI 序列显示了靶向治疗导致的肿瘤内部变化, 并与病理组织学进行了比较, 虽然肿瘤的体积无明显变化, 但 MRI-DWI 显示治疗后肿瘤组织的表观弥散系数增高与肿瘤内坏死相关, 这反映出 MRI 的一些特殊序列可用于监测治疗反应。

8 非 ^{18}F -FDG 显像剂的 PET 显像

^{18}F -FDG 并非肿瘤特异性显像剂, 其他组织, 尤其是炎性病变组织也可以明显摄取 ^{18}F -FDG, 另外, ^{18}F -FDG PET/CT 对于一些早期或较小的转移性病灶的诊断也有明显的局限性。因此, 更加具有特异性的显像剂受到了临床的关注。近年来, 一

些黑色素瘤特异性核素探针被大量研究, 其中, 苯甲酰胺类化合物被认为是最有前景的一类核素探针, 而以抗体、 α -黑素细胞刺激素受体等为载体的核素探针均存在肿瘤摄取低、肾脏摄取明显、体内稳定性较差的问题^[51]。冯洪燕等^[52]制备了一种苯甲酰胺的类似物 ^{18}F -5-氟-N-[2-(二乙氨基)乙基]吡啶甲酰胺 (^{18}F -5-FPN), 它是一种能与细胞内的黑色素特异性结合的新型正电子显像剂, 通过体外细胞摄取实验和荷瘤小鼠体内 PET 静态显像实验评估其特异性靶向黑色素瘤的能力, 结果显示, ^{18}F -5-氟-N-[2-(二乙氨基)乙基]吡啶甲酰胺 (^{18}F -5-FPN) 具有标记过程简捷、肾脏排泄快、结合特异性好、肿瘤部位摄取快速、靶/本底比值高等优点, 是一种较为理想的黑色素瘤诊断显像探针。

整合素是一种跨膜蛋白, 表达于肿瘤细胞表面, 在血管生成过程中发挥重要作用, 并作为细胞黏附分子, 与 RGD(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸)三肽序列具有高亲和力。一种合成的环肽 (^{18}F -fluciclatide) 与整合素 ($\alpha\text{v}\beta 3$ 和 $\alpha\text{v}\beta 5$) 的结合位点具有很高的亲和力, 而分子靶向抑制剂可与 fluciclatide 特异结合, 通过上调基因表达调节控制肿瘤血管生成^[53]。Mena 等^[54]研究了 18 例包括肾细胞癌、嗜酸细胞腺瘤和黑色素瘤在内的肿瘤的整合素显像效果, 上述肿瘤部位均显示出异常的 ^{18}F 标记的核素浓聚, 另外, 这种显像方式还有助于筛选 RGD 表达阳性的肿瘤, 以便于指导后期的抗血管生成治疗。

Xie 等^[55]研究出一种对代谢型谷氨酸盐受体 1 具有特异亲和力的新探针 [氟-N-[4-[6-(异丙胺基)嘧啶-4-基]-1, 3-嘧啶-2-基]-N-甲基苯甲酰胺 (^{18}F -FITM)], 这种受体对黑素细胞有致癌作用。通过使用荷黑色素瘤小鼠进行 ^{18}F -FITM PET 显像, 结果显示, 对于代谢型谷氨酸盐受体 1 表达阳性的恶性黑色素瘤病灶, PET 图像有显著的浓聚, 且显示出较好的信噪比。此外, 在诊断治疗学中也有一些研究探索。基于铜转运蛋白 1 可以在一些肿瘤细胞表面过度表达的现象, Qin 等^[56]研究了一种可以与人类铜转运蛋白 1 特异性结合的探针。

9 小结

影像学检查在肿瘤的分期、再分期、疗效评价、预后判断中发挥着重要的作用。对于 III 期和

IV期黑色素瘤患者的初始分期,推荐使用 ^{18}F -FDG PET/CT进行评估。 ^{18}F -FDG PET/CT在早期治疗反应评估和检出复发病灶上具有较高的应用价值; ^{18}F -FDG PET/MR的诊断分期价值与 ^{18}F -FDG PET/CT相当,但在检出骨髓、肌肉和颅内转移病变上优于 ^{18}F -FDG PET/CT。随着分子靶向治疗及免疫检查点抑制剂治疗方法的问世,疗效评估标准需要重新界定,以便于不同研究者之间的临床疗效和实验数据的比较。多模态分子影像技术在黑色素瘤临床分期和疗效监测及随访中的应用价值已经得到越来越多肿瘤科医师的认可,尤其在揭示肿瘤的生物学特征和评估预后及治疗反应方面,具有其他影像学方法不可替代的作用。

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 王剑杰负责论文的选题、写作素材的筛选与分析、论文的撰写;蒲朝煜负责论文的布局、校对及审阅。

参 考 文 献

- [1] Heusch P, Buchbender C, Köhler J, et al. Thoracic Staging in Lung Cancer: Prospective Comparison of ^{18}F -FDG PET/MR Imaging and ^{18}F -FDG PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(3): 373-378. DOI: 10.2967/jnumed.113.129825.
- [2] Lee RJ, Lee SA, Lin T, et al. Determining the epidemiologic, outcome, and prognostic factors of oral malignant melanoma by using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database[J]. *J Am Dent Assoc*, 2017, 148(5): 288-297. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.01.019.
- [3] Stanienda-Sokół K, Salwowska N, Sławińska M, et al. Primary Locations of Malignant Melanoma Lesions Depending on Patients' Gender and Age[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(11): 3081-3086. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.11.3081.
- [4] Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(6): 472-492. DOI: 10.3322/caac.21409.
- [5] Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline—Update 2012[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(15): 2375-2390. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.06.013.
- [6] Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 Suppl 5: S194-v197. DOI: 10.1093/annonc/mdq188.
- [7] Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 Suppl 7: Svi86-vii91. DOI: 10.1093/annonc/mds229.
- [8] 胡莹莹, 林晓平, 梁培炎, 等. ^{18}F -FDG PET/CT在恶性黑色素瘤诊断及分期中的应用价值[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(4): 685-688. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3289.2009.04.048.
- [9] Hu YY, Lin XP, Liang PY, et al. Application of ^{18}F -FDG PET/CT in diagnosis and staging of malignant melanoma[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2009, 25(4): 685-688. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3289.2009.04.048.
- [9] 宋建华, 赵晋华, 邢岩, 等. ^{18}F -FDG PET/CT对原发不明颈部淋巴结转移癌患者原发灶检出的价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(6): 417-420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.06.004.
- [9] Song JH, Zhao JH, Xing Y, et al. ^{18}F -FDG PET/CT for the detection of primary malignancy in patients with cervical lymph node metastases from unknown origin[J]. *Chin J Nucl Med Mol imaging*, 2013, 33(6): 417-420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.06.004.
- [10] Haerle SK, Soyka MB, Fischer DR, et al. The value of ^{18}F -FDG-PET/CT imaging for sinonasal malignant melanoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269(1): 127-133. DOI: 10.1007/s00405-011-1664-1.
- [11] Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial[J]. *Ann Surg*, 2005, 242(3): 302-311.
- [12] Crippa F, Leutner M, Belli F, et al. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(9): 1491-1494.
- [13] Krug B, Crott R, Lonneux M, et al. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review[J]. *Radiology*, 2008, 249(3): 836-844. DOI: 10.1148/radiol.2493080240.
- [14] Schüle SC, Eigentler TK, Garbe C, et al. Influence of ^{18}F -FDG PET/CT on therapy management in patients with stage III/IV malignant melanoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(3): 482-488. DOI: 10.1007/s00259-015-3187-2.
- [15] Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(2): 129-142. DOI: 10.1093/jnci/djq455.
- [16] Jouvet JC, Thomas L, Thomson V, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequences compared with ^{18}F -FDG PET-CT, CT and superficial lymph node ultrasonography in the staging of advanced cutaneous melanoma: a prospective study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 28(2): 176-185. DOI: 10.1111/jdv.12078.
- [17] Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, et al. Diagnostic performance of whole body dual modality ^{18}F -FDG PET/CT imaging for N-

- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(7): 1178–1187. DOI: [10.1200/JCO.2005.03.5634](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.5634).
- [18] Aukema TS, Valdés ORA, Wouters MW, et al. Utility of preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(10): 2773–2778. DOI: [10.1245/s10434-010-1088-y](https://doi.org/10.1245/s10434-010-1088-y).
- [19] Bronstein Y, Ng CS, Rohren E, et al. PET/CT in the management of patients with stage IIIC and IV metastatic melanoma considered candidates for surgery: evaluation of the additive value after conventional imaging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 198(4): 902–908. DOI: [10.2214/AJR.11.7280](https://doi.org/10.2214/AJR.11.7280).
- [20] Danielsen M, Højgaard L, Kjær A, et al. Positron emission tomography in the follow-up of cutaneous malignant melanoma patients: a systematic review[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 4(1): 17–28.
- [21] Wieder HA, Tekin G, Rosenbaum-Krumme S, et al. ¹⁸F-FDG-PET to assess recurrence and long term survival in patients with malignant melanoma[J]. *Nuklearmedizin*, 2013, 52(5): 198–203. DOI: [10.3413/Nukmed-0584-13-05](https://doi.org/10.3413/Nukmed-0584-13-05).
- [22] Rueth NM, Xing Y, Chiang YJ, et al. Is surveillance imaging effective for detecting surgically treatable recurrences in patients with melanoma? A comparative analysis of stage-specific surveillance strategies[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(6): 1215–1222. DOI: [10.1097/SLA.0000000000000233](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000233).
- [23] Galgano SJ, Marchall RV, Middlebrooks EH, et al. PET/MR Imaging in Head and Neck Cancer: Current Applications and Future Directions[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2018, 26(1): 167–178. DOI: [10.1016/j.mric.2017.08.010](https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.08.010).
- [24] Buchbender C, Heusner TA, Lauenstein TC, et al. Oncologic PET/MRI, part 2: bone tumors, soft-tissue tumors, melanoma, and lymphoma[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(8): 1244–1252. DOI: [10.2967/jnumed.112.109306](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.109306).
- [25] Petralia G, Padhani A, Summers P, et al. Whole-body diffusion-weighted imaging: Is it all we need for detecting metastases in melanoma patients?[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(12): 3466–3476. DOI: [10.1007/s00330-013-2968-x](https://doi.org/10.1007/s00330-013-2968-x).
- [26] Wagner M, Mariani P, Bidard FC, et al. Diffusion-weighted MRI for uveal melanoma liver metastasis detection[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(8): 2263–2273. DOI: [10.1007/s00330-015-3662-y](https://doi.org/10.1007/s00330-015-3662-y).
- [27] Mosavi F, Ullenhag G, Ahlström H. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging compared to CT for staging of malignant melanoma[J]. *Ups J Med Sci*, 2013, 118(2): 91–97. DOI: [10.3109/03009734.2013.778375](https://doi.org/10.3109/03009734.2013.778375).
- [28] Murphy G, Hussey D, Metsers U. Non-cutaneous melanoma: Is there a role for ¹⁸F-FDG PET-CT?[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1040): 20140324. DOI: [10.1259/bjr.20140324](https://doi.org/10.1259/bjr.20140324).
- [29] Laforga Canales JB, Gasent Blesa JM. Amelanotic Anorectal Malignant Melanoma: Case Report with Immunohistochemical Study and Literature Review[J]. *Case Rep Oncol*, 2009, 2(1): 30–37. DOI: [10.1159/000204788](https://doi.org/10.1159/000204788).
- [30] Tartaglione T, Pagliara MM, Sciandra M, et al. Uveal melanoma: evaluation of extrascleral extension using thin-section MR of the eye with surface coils[J]. *Radiol Med*, 2014, 119(10): 775–783. DOI: [10.1007/s11547-014-0388-x](https://doi.org/10.1007/s11547-014-0388-x).
- [31] Erb-Eigner K, Warmuth C, Taupitz M, et al. Impact of magnetic field strength and receiver coil in ocular MRI: a phantom and patient study[J]. *Rofo*, 2013, 185(9): 830–837. DOI: [10.1055/s-0033-1335796](https://doi.org/10.1055/s-0033-1335796).
- [32] Calcagni ML, Mattoli MV, Blasi MA, et al. A prospective analysis of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with uveal melanoma: comparison between metabolic rate of glucose (MRglu) and standardized uptake value (SUV) and correlations with histopathological features[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(11): 1682–1691. DOI: [10.1007/s00259-013-2488-6](https://doi.org/10.1007/s00259-013-2488-6).
- [33] Klingenstein A, Haug AR, Nentwich MM, et al. Whole-body F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in the follow-up of metastatic uveal melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2010, 20(6): 511–516. DOI: [10.1097/CMR.0b013e3283403d6c](https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e3283403d6c).
- [34] Orcurto V, Denys A, Voelter V, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with liver metastases from uveal melanoma: results from a pilot study[J]. *Melanoma Res*, 2012, 22(1): 63–69. DOI: [10.1097/CMR.0b013e32834d3dcb](https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32834d3dcb).
- [35] Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15[J]. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119(5): 670–676. DOI: [10.1001/archophth.119.5.670](https://doi.org/10.1001/archophth.119.5.670).
- [36] Strobel K, Bode B, Dummer R, et al. Limited value of ¹⁸F-FDG PET/CT and S-100B tumour marker in the detection of liver metastases from uveal melanoma compared to liver metastases from cutaneous melanoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(11): 1774–1782. DOI: [10.1007/s00259-009-1175-0](https://doi.org/10.1007/s00259-009-1175-0).
- [37] Merelli B, Massi D, Cattaneo L, et al. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(1): 140–165. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2013.08.002](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.08.002).
- [38] Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 134–144. DOI: [10.1056/NEJMoa1305133](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305133).
- [39] Gibney GT, Zager JS. Clinical development of dabrafenib in BRAF mutant melanoma and other malignancies[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(7): 893–899. DOI: [10.1517/17425255.2013.794220](https://doi.org/10.1517/17425255.2013.794220).
- [40] Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients

- with BRAF^{V600} mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2581–2587. DOI: [10.1093/annonc/mdx339](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx339).
- [41] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7412–7420. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1624](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624).
- [42] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(9): 809–819. DOI: [10.1056/NEJMoa1002011](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002011).
- [43] Uhrig M, Hassel JC, Schlemmer HP, et al. Therapy response assessment in metastatic melanoma patients treated with a BRAF inhibitor: adapted Choi criteria can reflect early therapy response better than does RECIST[J]. *Acad Radiol*, 2013, 20(4): 423–429. DOI: [10.1016/j.acra.2012.09.029](https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.09.029).
- [44] Guerreschi P, Scalbert C, Qassemayr A, et al. Patient-derived tumor xenograft model to guide the use of BRAF inhibitors in metastatic melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2013, 23(5): 373–380. DOI: [10.1097/CMR.0b013e328363ed92](https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e328363ed92).
- [45] Geven EJ, Evers S, Nayak TK, et al. Therapy response monitoring of the early effects of a new BRAF inhibitor on melanoma xenograft in mice: evaluation of ¹⁸F-FDG-PET and ¹⁸F-FLT-PET[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2015, 10(3): 203–210. DOI: [10.1002/cmim.1619](https://doi.org/10.1002/cmim.1619).
- [46] Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Vemurafenib in patients with BRAF^{V600} mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 436–444. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70051-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70051-8).
- [47] Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(1): 161–169. DOI: [10.1016/j.jaad.2014.02.035](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.035).
- [48] Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, et al. Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(6): W992–W1000. DOI: [10.2214/AJR.10.6198](https://doi.org/10.2214/AJR.10.6198).
- [49] Murphy KP, Kennedy MP, Barry JE, et al. New-onset mediastinal and central nervous system sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing CTLA4 monoclonal antibody treatment[J]. *Oncol Res Treat*, 2014, 37(6): 351–353. DOI: [10.1159/000362614](https://doi.org/10.1159/000362614).
- [50] Belouech-Babari M, Jamin Y, Arunan V, et al. Acute tumour response to the MEK1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) evaluated by non-invasive diffusion-weighted MRI[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(6): 1562–1569. DOI: [10.1038/bjc.2013.456](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.456).
- [51] Cheng Z, Zhang L, Graves E, et al. Small-animal PET of melanocortin 1 receptor expression using a ¹⁸F-labeled alpha-melanocyte-stimulating hormone analog[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(6): 987–994. DOI: [10.2967/jnumed.107.039602](https://doi.org/10.2967/jnumed.107.039602).
- [52] 冯洪燕, 兰晓莉, 夏晓天, 等. 恶性黑色素瘤新型正电子显像剂 ¹⁸F-5-FPN 的制备及临床前研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(2): 116–121. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.005).
- Feng HY, Lan XL, Xia XT, et al. Preparation and preclinical study of ¹⁸F-5-FPN imaging for malignant melanoma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(2): 116–121. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.005).
- [53] Kim KB, Prieto V, Joseph RW, et al. A randomized phase II study of cilengitide (EMD 121974) in patients with metastatic melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2012, 22(4): 294–301. DOI: [10.1097/CMR.0b013e32835312e4](https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32835312e4).
- [54] Mena E, Owenius R, Turkbey B, et al. [¹⁸F]fluciclatide in the in vivo evaluation of human melanoma and renal tumors expressing αvβ3 and αvβ5 integrins[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(10): 1879–1888. DOI: [10.1007/s00259-014-2791-x](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2791-x).
- [55] Xie L, Yui J, Fujinaga M, et al. Molecular imaging of ectopic metabotropic glutamate 1 receptor in melanoma with a positron emission tomography radioprobe ¹⁸F-FITM[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8): 1852–1859. DOI: [10.1002/ijc.28842](https://doi.org/10.1002/ijc.28842).
- [56] Qin C, Liu H, Chen K, et al. Theranostics of malignant melanoma with ⁶⁴CuCl₂[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(5): 812–817. DOI: [10.2967/jnumed.113.133850](https://doi.org/10.2967/jnumed.113.133850).

(收稿日期: 2018-05-31)