

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂ 显像探测肺癌骨骼转移的临床价值研究

邵国强^{1*}, 崔 璨¹, 罗 瑞¹, 孟庆乐¹, 杨 瑞¹, 梁 凯², 赵 骏³, 王 峰¹, 王自正¹

(¹南京医科大学附属南京医院核医学科,²泌尿外科, 江苏 南京 210006;³常州市第二人民医院核医学科, 江苏 常州 213003)

[摘要] 目的:探讨 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-PEG4-E[PEG4-c(RGDfk)]₂($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂)显像探测肺癌骨骼转移灶的临床应用价值。方法:回顾性分析 2012 年 7 月—2013 年 9 月 45 例经病理证实的肺癌患者,所有患者均接受 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂ 显像(RGD 显像,包括平面和断层显像)、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 显像(MDP 显像,包括平面和断层显像),同时行 SPECT-CT 融合显像。所有病灶均以病史、病理检查或 6 个月以上的影像学随访为最终诊断结果。探讨 RGD 显像对肺癌骨骼转移病变的诊断效能。结果:45 例肺癌并发骨骼病灶 122 处,成骨性转移病灶 102 处,溶骨性病灶 20 处(其中 5 处尚未出现明显骨质密度改变),良性骨病变 51 处。溶骨性转移灶对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂ 摄取(T/NT:6.90 ± 2.31)显著高于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP(1.18 ± 1.24, $P=0.010$),RGD 显像对溶骨性、成骨性转移灶的探测灵敏度(84.8%和 55.9%)分别与 MDP 显像(25.0%和 91.2%)差异显著(P 均 <0.05),融合 CT 显像后,两种显像方法对骨转移的诊断特异性无统计学差异,但 MDP 融合显像对骨转移灶的探测灵敏度(92.6%)和准确性(93.4%)均高于 RGD 融合显像(78.7%, $P=0.008$; 80.3%, $P=0.010$)。另外,RGD 融合显像可对骨骼病变原发肺癌灶和其他转移灶进行有效探测。结论: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂ 靶向结合肿瘤细胞、破骨细胞的整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体,在肺癌溶骨性骨转移的早期发现中具有一定优势,是常规骨显像的有效补充。

[关键词] 溶骨性骨转移;靶向显像;肺癌;整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$;RGD 多肽

[中图分类号] R817.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)11-1659-05

doi:10.7655/NYDXBNS20151135

Imaging of bone metastasis from lung cancer with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂

Shao Guoqiang^{1*}, Cui Can¹, Luo Rui¹, Meng Qingle¹, Yang Rui¹, Liang Kai², Zhao Jun³, Wang Feng¹, Wang Zizheng¹
(¹Department of Nuclear Medicine, ²Department of Urology, Nanjing Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006; ³Department of Nuclear Medicine, Changzhou Second Hospital, Changzhou 213003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of imaging with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-PEG4-E [PEG4-c (RGDfk)]₂ ($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂) as radiotracer in the detection of lung cancer bone metastases. **Methods:** A total of 45 patients (25 males and 20 females) with lung cancer were retrospectively studied in our hospital from July 2012 to September 2014. All patients received $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂ imaging (RGD imaging, including plane and tomography) and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP imaging (MDP imaging, including plane and tomography), meanwhile undergoing SPECT-CT fusion imaging. The final diagnosis was made based on history, pathology, and 6 months follow-up. RGD imaging in the diagnosis of lung cancer with bone metastasis lesions was investigated. **Results:** Within 122 bone metastatic lesions, 102 was osteolytic, 20 was osteoblastic metastases (5 were demonstrated no bone density changes) and there were 51 benign bone lesions. Regional accumulation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂ (T/NT: 6.90 ± 2.31) was higher than that of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP (1.18 ± 1.24, $P=0.010$). The diagnostic sensitivity of RGD imaging to osteolytic metastases was 84.8%, higher than that of MDP imaging (25.0%) while the diagnostic sensitivity of RGD imaging to osteoblastic metastases was 55.9%, lower than that of MDP imaging (91.2%) (both $P < 0.05$). When combined with 6 slice-CT imaging, the diagnostic specificity difference of bone metastases between RGD fusion imaging and MDP fusion imaging was insignificant. The diagnostic sensitivity and accuracy of MDP fusion imaging (92.6% and 93.4%) were higher than those of RGD fusion imaging (78.7%, $P=0.008$; 80.3%, $P=0.010$). Furthermore, RGD imaging also detected primary lung cancer and lymph node metastases. **Conclusion:** Specifically targeting integrin $\alpha\text{v}\beta 3$, which was highly ex-

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20130082);南京市杰出青年基金课题(JQX14049)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: guoqiangshao@163.com

pressed on osteoclast and lung cancer cells, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂ imaging has great potential for detection of lung cancer osteolytic metastasis.

[Key words] osteolytic metastasis; targeted imaging; lung cancer; integrin $\alpha\text{v}\beta 3$; RGD peptide

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(11): 1659-1663]

肺癌是世界范围内发病率和病死率最高的肿瘤^[1],骨转移尤其是溶骨性骨转移常导致顽固性疼痛、功能障碍、病理性骨折等一系列症状,严重影响患者生活质量^[2]。肺癌骨转移的早期发现和积极治疗尤为重要。亚甲基二磷酸盐($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP)显像对活动性成骨性转移灶探测效率高,但对溶骨性转移灶的探测灵敏度较低。破骨细胞和肺癌肿瘤细胞是溶骨性骨转移病灶的主要成分,整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体在肺癌及破骨细胞表面均呈高水平表达^[3-5],为肺癌溶骨性转移灶的早期诊断提供了新靶点。前期一步法合成的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的 HNYIC-3PEG4-RGD 环肽二聚体($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂),体内外实验均证实具有较好的整合素 $\alpha\text{v}\beta 3$ 特异性和亲和力^[6]。并在 III 期临床试验中对孤立性肺结节具有较好的鉴别诊断价值^[7],本研究在前期临床试验的基础上,回顾性总结临床病理确诊肺癌的患者,探讨 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂ 显像对肺癌合并的骨病变、尤其是溶骨性骨转移病灶的探测效能和诊断价值,报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性选择 2012 年 7 月—2013 年 9 月 45 例经病理证实的肺癌并发骨病变患者,其中男 25 例,女 20 例,平均年龄(67.7 ± 13.8)岁。入选条件:CT 发现直径小于 3 cm 的孤立性肺结节,经手术或穿刺病理学诊断为肺癌,所有患者术前均接受了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂ 显像(RGD 显像,包括平面和断层显像)及融合 CT 显像,以及第 2 天 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨显像(MDP 显像,包括平面和断层显像)及融合 CT 显像,心胸外科、放射科和核医学科医师共同对其进行评估。排除条件:年龄未满 18 岁,怀孕或哺乳期,体重超过 80 kg,近期肺部感染(2 周内)以及肺部有广泛钙化灶的患者。所有患者均签署知情同意书。所有患者均在显像后的 2 周内接受肺部手术或支气管镜穿刺行病理检查。所有患者均随访至 2015 年 3 月,平均随访(30.1 ± 7.2)个月。

1.2 方法

1.2.1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂ 的制备

放射性药物标记、分析等均在四类实验室完

成,HNYIC-3PEG4-RGD₂ 药盒由北京大学医学同位素研究中心提供, $\text{Na}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$ 溶液及 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 由南京森科公司提供,具体标记方法见参考文献[6]。放射性药物放射性化学纯度高于 96%。

1.2.2 RGD 显像及融合 CT 显像

显像设备为德国 Simense 公司 Symbia SPECT/CT 仪,配低能通用平行孔准直器,采集能峰 140 keV,窗宽 20%,患者静脉注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3P4-RGD₂ 740 MBq 后 30 min 进行全身平面扫描,床速 15 cm/min,然后分别进行 SPECT 和 CT 断层显像,SPECT 显像参数:双探头平行采集,分别旋转 180°,20 s/帧,32 帧,矩阵 128×128,放大倍数为 1.0。CT 采集条件:130 kV,视野 500 mm,层厚 3 mm,层间距 3 mm,用三维 OSEM 进行图像重建,并与 SPECT 图像进行融合。

1.2.3 MDP 显像及融合 CT 显像

患者在 RGD 显像后间隔 1 d,静脉注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 740 MBq 后 3 h,行 MDP 平面显像、断层显像及融合 CT 显像,图像采集、重建参数同 RGD 显像。

1.2.4 图像分析

由经验丰富的影像科医师及核医学科医师共同分析图像,对骨骼病变进行良恶性的判断,首先分析 MDP 或 RGD 图像,然后结合融合 CT 图像分析和诊断。

1.2.5 肺癌骨转移诊断标准

肺癌骨转移的诊断应满足以下两个条件之一:①临床或病理诊断肺癌,骨病变活检符合肺癌转移;②肺癌病理诊断明确,具有典型的骨转移影像学表现^[8-12]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组数据间比较采用两样本 t 检验,采用 ROC 曲线确定 RGD 显像的最佳阈值。计数资料以率或百分比表示,诊断灵敏度、特异性及准确性采用 χ^2 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌合并骨病变 MDP 和 RGD 显像特点

肺癌合并骨病变 MDP 和 RGD 全身显像,通过

勾画病变感兴趣区(ROI)及对侧(或邻近)正常骨骼 ROI, 计算放射性摄取比值(T/NT), 结果见表 1, 溶骨性转移灶对 ⁹⁹Tc^m-3P4-RGD₂ 摄取(T/NT: 6.90 ± 2.31)显著高于 ⁹⁹Tc^m-MDP(1.18 ± 1.24, $t = -3.36, P = 0.010$)。其中混合性骨转移灶, 以成骨为主的归为成骨性转移灶, 以溶骨为主的归为溶骨性转移灶。溶骨性转移灶对 MDP 呈放射性稀疏缺损区, 而对 RGD 呈高度浓聚显影, 溶骨性转移灶周围因成骨性改变对 MDP 摄取增加(图 1)。而成骨性转移灶, MDP 显像放射性浓聚程度高于 RGD 显像(图 2)。

表 1 肺癌骨转移灶及良性骨病变对 ⁹⁹Tc^m-MDP 及 ⁹⁹Tc^m-3P4-RGD₂ 放射性摄取 (T/NT)

病变类型	MDP 显像	RGD ₂ 显像	t 值	P 值
成骨病变				
恶性	6.62 ± 1.63	4.70 ± 1.08	2.20	0.060
良性	4.36 ± 1.66	3.83 ± 0.97	3.03	0.016
溶骨病变				
恶性	1.18 ± 1.24	6.90 ± 2.31	-3.36	0.010
良性	1.33 ± 1.11	1.10 ± 0.27	0.92	0.230

2.2 MDP 显像及融合显像、RGD 显像及融合显像对肺癌骨转移灶的显像分析

MDP 显像及融合显像对肺癌骨转移灶的显像结果见表 2, RGD 显像及融合显像对肺癌转移灶及骨骼转移灶的显像检查结果见表 3。

2.3 MDP 和 RGD 显像及融合 CT 显像对肺癌骨转移灶的诊断效能

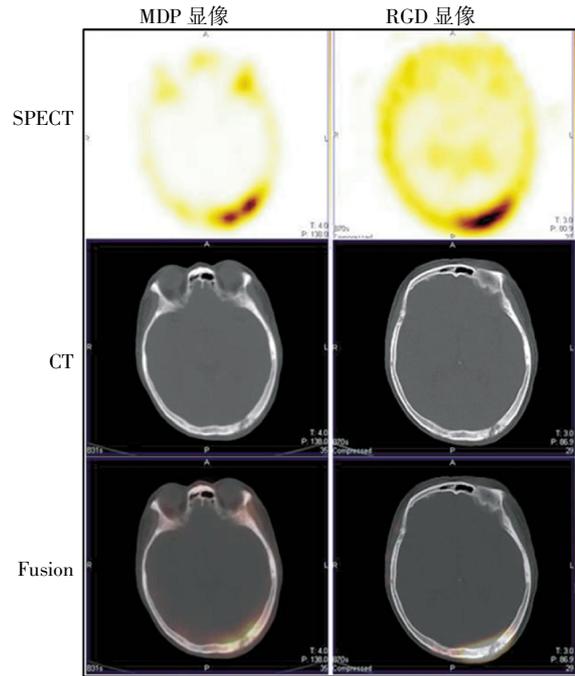


图 1 肺癌溶骨性骨转移病灶 MDP、RGD 融合显像
Figure 1 MDP and RGD fusion imaging of osteolytic metastasis from lung cancer

RGD 显像对肺癌成骨性骨转移灶的诊断灵敏度为 55.9%(57/102), 低于 MDP 显像的 91.2%(93/102) ($\chi^2 = 12.7, P < 0.001$); 对溶骨性转移灶的诊断灵敏度为 84.8%(14/20), 显著高于 MDP 显像的 25.0%(5/20, $\chi^2 = 7.86, P = 0.005$)。其中 5 例溶骨性骨转移灶 CT 未见明显骨折破坏, 但 RGD 显像均可见明显放射性摄取浓聚显影。

融合 6 排 CT 显像后, 两种显像手段对肺癌骨转移灶的诊断效能见表 4, 对骨转移的诊断特异性

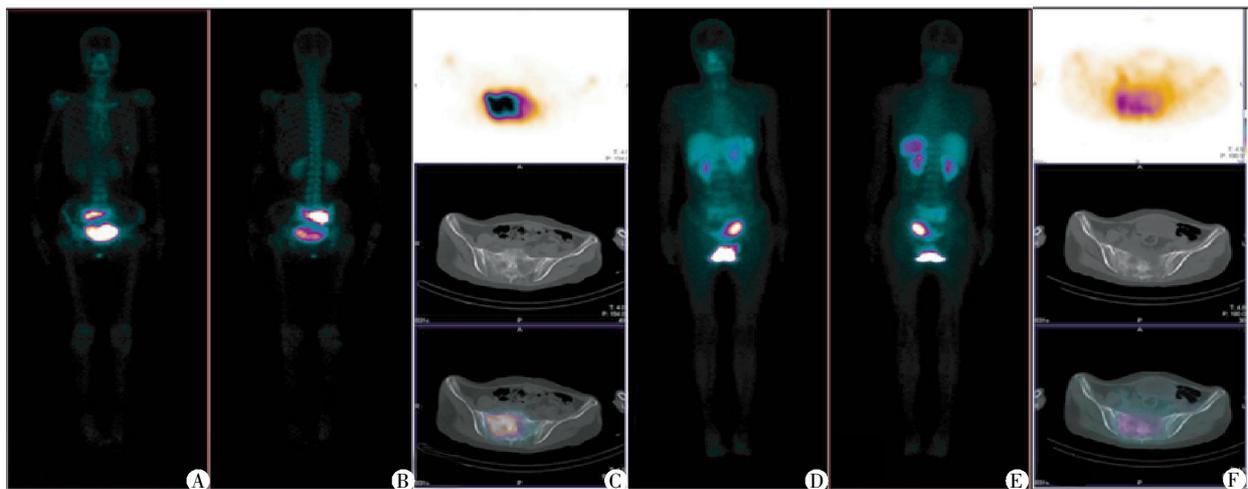


图 2 肺癌成骨性骨转移病灶 MDP 平面显像(A: 前位, B: 后位)、MDP 融合显像(C)及 RGD 平面显像(D: 前位, E: 后位)、RGD 融合显像(F)

Figure 2 MDP and RGD imaging of osteoblastic bone metastasis from lung cancer

无统计学差异, 但 MDP 融合显像对骨转移灶的探测灵敏度(92.6%)和准确性(93.4%)均高于 RGD 融合显像 (78.7%, $\chi^2=7.550, P=0.008$ 和 80.3%, $\chi^2=6.880, P=0.010$)。

表 2 MDP 显像及融合显像对肺癌骨转移灶的显像分析

Table 2 MDP imaging and fusion imaging of bone metastasis from lung cancer (n)

分组	MDP 显像				MDP 融合显像			
	骨转移灶	良性病变	不确定灶	合计	骨转移灶	良性病变	不确定灶	合计
成骨性转移灶	93	5	1	99	101	0	0	101
溶骨性转移灶	5	0	1	6	12	0	0	12
良性病变	5	32	15	52	0	55	3	58

表 3 RGD 显像及融合显像对肺癌转移灶的显像分析

Table 3 RGD imaging and fusion imaging of metastasis from lung cancer (n)

分组	RGD 显像				RGD 融合显像			
	骨转移灶	良性病变	不确定灶	合计	骨转移灶	良性病变	不确定灶	合计
成骨性转移灶	57	7	0	64	78	0	0	78
溶骨性转移灶	14	1	0	15	18	0	0	18
良性病变	6	23	6	35	2	42	0	44
非骨病灶	0	0	55	55	0	0	55	55

表 4 RGD 融合 CT 显像及 MDP 融合 CT 显像对肺癌骨转移灶的诊断效能

Table 4 Diagnostic value of MDP and RGD imaging combined with CT for lung cancer bone metastasis

方法	灵敏度 (%)	特异性 (%)	准确性 (%)
RGD 融合 CT 显像	78.7(96/122)	91.5(97/106)	80.3(183/228)
MDP 融合 CT 显像	92.6(113/122)	95.1(58/61)	93.4(171/183)
χ^2 值	7.550	1.230	6.880
P 值	0.008	0.420	0.010

3 讨论

^{99m}Tc -MDP 是常规骨骼成骨性病变显像的阳性显像剂,对成骨性骨转移探测灵敏度高,而溶骨性病变早期表现出对 ^{99m}Tc -MDP 的摄取轻度增加,出现解剖学显像可见的溶骨性改变时,MDP 显像常表现为病变部位放射性稀疏缺损区,而病变前后组织的遮挡影响其探测效能,SPECT-CT 融合显像对肿瘤骨转移性病灶的探测和诊断具有较好的增益价值^[8],但 MDP 显像因对溶骨性转移灶探测效能低,导致多数患者未能有效进行 SPECT-CT 融合显像,因费用高、辐射剂量大,所有患者均进行 SPECT-CT 融合显像也不现实。本研究结果显示,单纯 MDP 显像对肺癌溶骨性转移灶的探测灵敏度仅为 25.0%。

肺癌骨转移组织学上分为溶骨型、成骨型及混合型,但均伴有破骨细胞活化、增生及骨超微结构破坏^[13],且转移灶部位肿瘤细胞与溶骨细胞间的恶性循环是形成肺癌骨转移的主要机制^[14]。整合素 $\alpha\nu\beta 3$ 因在肺癌及破骨细胞表面高水平表达,为肺癌骨转移尤其是溶骨性骨转移显像提供了靶点^[5,15]。本研究结果显示,肺癌溶骨性转移灶对 ^{99m}Tc -3P4-

RGD₂ 的摄取显著高于 ^{99m}Tc -MDP,考虑机制在于相应部位大量存在的肺癌细胞及破骨细胞,可靶向摄取 ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ 呈阳性显像,而相应部位因成骨细胞少或骨质破坏明显而表现对 ^{99m}Tc -MDP 摄取少。本研究中良性和恶性溶骨性病变 RGD 显像结果显示,肺癌溶骨性骨转移病灶放射性摄取(T/NT)显著高于良性溶骨性病变,考虑与恶性溶骨性病变部位肺癌细胞对 ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ 的摄取有关。以 T/NT 比值 3.5 为标准,RGD 显像诊断肺癌溶骨性骨转移的灵敏度为 84.8%,明显高于 MDP 显像(25.0%),但特异性低于 MDP 显像,考虑原因为 RGD 不仅发现溶骨性转移灶,原发灶及其他软组织转移灶因对 ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ 摄取较多也呈阳性显像。由于 RGD 多肽主要经由肝胆和泌尿系统排泄,SPECT/CT 融合显像对腰椎、骨盆部位肺癌骨转移灶具有较好的增益价值。因此,RGD 阳性显像利于进一步通过 SPECT-CT 显像及早发现和诊断溶骨性转移灶。

研究发现肺癌成骨性转移灶对 ^{99m}Tc -MDP 的摄取高于 ^{99m}Tc -3P4-RGD₂ 摄取,考虑与成骨性转移灶中成骨细胞及无机盐代谢增加占明显优势,破骨细胞数量比例相对较低等因素有关。

联合 CT 显像,两种显像手段对肺癌骨性转移灶的探测特异性无统计学差异,但同 RGD 显像相比,MDP 显像的优势在于可得到相对清晰的骨骼显像,对骨转移的诊断准确性高,而^{99m}Tc-3P4-RGD₂作为肿瘤细胞、新生血管内皮细胞及破骨细胞靶向性较好的分子探针,其异常摄取常需借助 SPECT-CT 显像进行精确定位,RGD 融合显像优势在于它对肿瘤原发灶,肺、淋巴结转移灶具有显著优势,可作为早期发现溶骨性转移灶的一种筛查手段。此外,RGD 作为一种多肽,可通过 DOTA 偶联治疗用放射性核素(¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y 等)^[16-17],因此,RGD 融合显像作为肺癌溶骨性转移病灶的阳性显像方法,还为整合素受体靶向内放射性治疗及其治疗方案的制定提供了数据支持。

[参考文献]

- [1] Siegel R,Naishadham D,Jemal A. Cancer statistics,2013 [J]. CA Cancer J Clin,2013,63(1):11-30
- [2] 于世英.恶性肿瘤骨转移的诊断与治疗[M].北京:中国协和医科大学出版社,2012:45
- [3] Sprague JE,Kitaura H,Zou W,et al. Noninvasive imaging of osteoclasts in parathyroid hormone-induced osteolysis using a 64 Cu-labeled RGD peptide[J]. J Nucl Med,2007,48(2):311-318
- [4] Horton MA,Dorey EL,Nesbitt SA,et al. Modulation of vitronectin receptor-mediated osteoclast adhesion by arg-gly-asp peptide analogs;a structure-function analysis [J]. J Bone Miner Res,1993,8(2):239-247
- [5] Zheleznyak A,Wadas TJ,Sherman CD,et al. Integrin α (v) β (3) as a PET imaging biomarker for osteoclast number in mouse models of negative and positive osteoclast regulation[J]. Mol Imaging Biol,2011,14(4):500-508
- [6] 刘伟,孟庆乐,杨瑞,等. MicroSPECT/CT 显像定量评价肿瘤^(99m)Tc-3P4-RGD₂ 摄取及整合素 α v β 3 表达水平的实验研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2014,34(8):1124-1130
- [7] Zhu Z,Miao W,Li Q,et al. ^{99m}Tc-3PRGD₂ for integrin receptor imaging of lung cancer;a multicenter study [J]. J Nucl Med,2012,53(5):716-722
- [8] 张一秋,石洪成,顾宇参,等. ^{99m}Tc-MDP SPECT/CT 骨显像对脊柱良恶性病变的鉴别诊断[J]. 中华核医学杂志,2011,31(3):164-168
- [9] 赵峰,王莹,赵倩,等. SPECT/CT 同机融合图像对脊柱单发放射性“热区”鉴别诊断的临床研究[J]. 中国临床医学影像杂志,2010,21(5):336-339
- [10] Helyar V,Mohan HK,Barwick T,et al. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging,2010,37(4):706-713
- [11] Erlemann R. Imaging and differential diagnosis of primary bone tumors and tumor-like lesions of the spine[J]. Eur J Radiol,2006,58(1):48-67
- [12] 孙燕,管忠震,廖美琳,等. 肺癌骨转移诊疗专家共识(2014 版)[J]. 中国肺癌杂志,2014,17(2):57-72
- [13] Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis[J]. N Engl J Med,2004,350(16):1655-1664
- [14] Pécheur I,Peyruchaud O,Serre CM,et al. Integrin α v β 3 expression confers on tumor cells a greater propensity to metastasize to bone [J]. FASEB J,2002,16(10):1266-1268
- [15] Sprague JE,Kitaura H,Zou W,et al. Noninvasive imaging of osteoclasts in parathyroid hormone-induced osteolysis using a 64 Cu-labeled RGD peptide[J]. J Nucl Med,2007,48(2):311-318
- [16] Shi J,Fan D,Dong C,et al. Anti-tumor effect of integrin targeted (¹⁷⁷Lu)-3P-RGD₂ and combined therapy with Endostar[J]. Theranostics,2014,4(3):256-266
- [17] Dash A,Chakraborty S,Pillai MR,et al. Peptide receptor radionuclide therapy;an overview[J]. Cancer Biother Radiopharm,2015,30(2):47-71

[收稿日期] 2015-04-30