

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.15.013

# $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 全身骨显像异常骨外软组织摄取分析

曾德春, 陈跃, 蔡亮, 周凡

(西南医科大学附属医院核医学科, 四川泸州 646000)

**[摘要]** 目的 探索全身骨显像中异常骨外摄取的原因及意义。方法 回顾性分析 43 例在行全身骨显像中出现骨骼以外异常摄取组织影像的患者, 并与病理、影像结果及随访对照, 分析骨骼外组织摄取临床意义。结果 在 43 例骨外软组织摄取中, 其中有 28 例经病理或随访证实为恶性病灶(65.1%); 异常骨外摄取部位主要集中在胸(48.8%)、腹部(39.5%)。肺、肝、乳腺为胸腹部显影摄取的主要器官, 且多为原发或继发性恶性肿瘤。结论 在排除生理性摄取及技术因素引起的骨外软组织摄取后, 异常脏器结节状及弥漫性摄取都具有不同的临床意义, 主要见于原发及继发性恶性病变。

**[关键词]** 放射性核素显像; 骨和骨组织; 肿瘤; 骨显像; 骨外摄取; 锝 99 标记亚甲基二磷酸盐

**[中图分类号]** R817

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)15-2073-02

## Analysis of abnormal uptake of extraskelatal soft tissue in $^{99m}\text{Tc}$ -MDP whole bone scan

Zeng Dechun, Chen Yue, Cai Liang, Zhou Fan

(Department of Nuclear Medicine, the Afiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical significance and main reason of abnormal uptake in extraskelatal soft tissue. **Methods** A total of 43 cases with extroskeletally activity were retrospectively analysed in whole body bone imaging. For the sake of summing up clinical significance, we compared imaging results with pathology, other imaging, follow-up visited and analysed its reason. **Results** With abnormal uptake of 43 cases, 28 cases(65.1%) were confirmed malignant tumors that focused in chest(48.8%) and abdomen(39.5%), particularly on lung, live, breast. These lesions were usually primary and secondary malignant tumor. **Conclusion** By excluding physiological or technical factor uptake, the abnormal uptake of the soft tissue and organ prompt primary and secondary malignant tumors which provide more valuable guidance information.

**[Key words]** radionuclide imaging; bone and bones; neoplasms; whole bone scan; extraskelatal uptake;  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP

骨显像近年来受到临床医生的关注及信任, 成为核医学的传统优势项目<sup>[1]</sup>。除骨显像中的骨骼正常摄取及异常摄取外, 部分病例中脏器和软组织的异常摄取也时有发生, 但部分原因机制并不明确, 正确分析骨外脏器摄取的机制可增大骨显像的临床意义。回顾分析 2012 年 1 月至 2014 年 10 月在本院因不同种疾病需要行全身骨显像检查, 并发生异常骨外摄取的 43 例患者病情, 探讨其临床意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2014 年 10 月在本院核医学科行全身骨显像检查中发生骨外摄取的病例。入选的患者共 43 例, 均得到病理证实或经其他影像及临床观察证实。其中, 男 28 例, 女 15 例, 年龄 18~68 岁。排除标准: 泌尿系统异常显影及手术后软组织显影、乳腺对称显影及乳腺术后对侧乳房弥漫性显影者; 由于药物标记引起的甲状腺显影, 及技术因素引起的污染病例; 由于显像剂注射渗漏造成淋巴结显影者<sup>[2]</sup>。

#### 1.2 方法

**1.2.1 检测方法** 显像设备为 GE 公司 Millenium VG (Hawkeye) SPECT 仪及 Siemens Symbia T16 单光子发射型计算机断层扫描/埃克斯线计算机断层扫描(SPECT/CT)仪, 选用低能通用型准直器。显像剂为原子高科提供  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, 放化纯大于 95%, 注射剂量为 25~30 mci(925~1 110 MBq)。患者无特殊准备, 注射显像剂后 3 h 内饮水约 600 mL, 3 h 后行前后位显像剂检查, 部分病例加做局部及断层显像。

**1.2.2 图像分析** 显像图像由两位有经验的核医学医师共同

分析。将骨外摄取分为弥漫性及局灶性, 同时分为头、胸、腹、盆、四肢部位。显像剂异常浓聚判断标准: 与病变对侧区相应部位作比较, 高于对侧区的认为异常; 当意见不统一时, 加做 SPECT/CT 融合显像局部或断层证实。

**1.2.3 其他检查** 所有患者发现后行 CT 检查或磁共振成像(MRI)检查, 部分病灶经手术病理证实; 部分经随访 CT 检查或 MRI 检查证实。

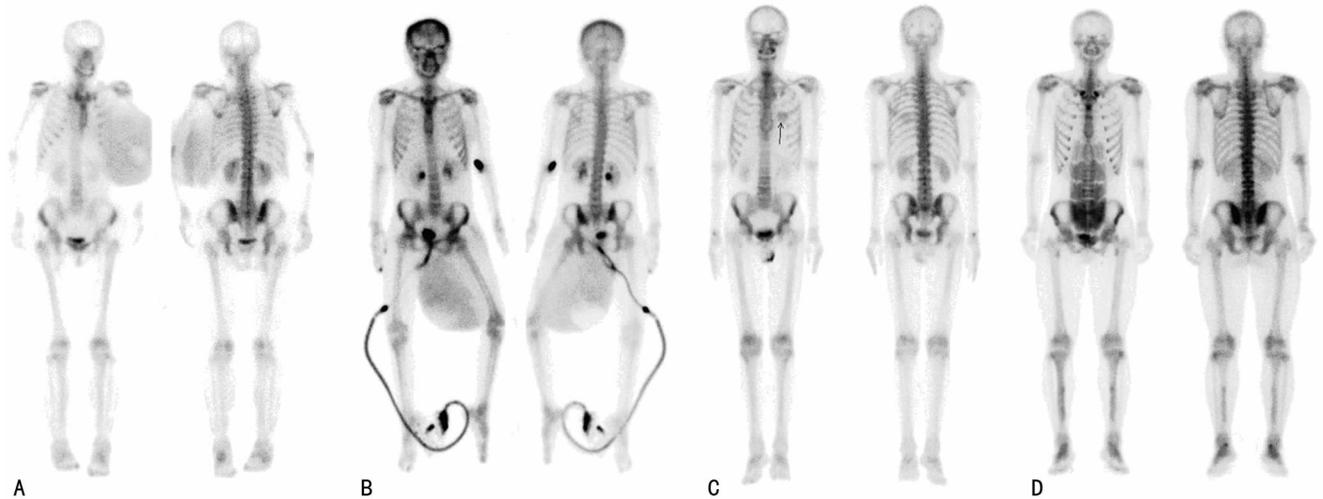
### 2 结果

**2.1 骨外摄取部位描述** 肺部显影 11 例, 其中原发性肺部肿瘤 3 例、骨肉瘤肺转移 4 例、创伤性湿肺 1 例、肺错构瘤钙化 1 例、肺部炎症 2 例。肝脏显影共 7 例, 其中直肠癌肝转移 2 例、原发性肝癌 4 例、骨肉瘤肝转移 1 例。胸腔摄取共 6 例, 均为一侧胸腔积液或胸膜增厚, 其中肺癌胸膜转移伴 5 例, 结核性胸膜炎胸腔积液 1 例。乳腺局灶性结节显影 2 例, 弥漫性显影 1 例, 证实 2 例均为乳腺癌, 1 例为巨大纤维瘤。胸壁显影 1 例, 考虑乳腺癌胸壁复发。肠管局灶显影 3 例, 随访未见明显异常。腹直肌对称显影 1 例, 随访观察未见异常。盆腔疝气显影 1 例。腹腔肠管弥漫性显影 5 例, 其中 1 例为胃癌伴腹膜广泛转移伴腹水, 3 例为卵巢瘤腹膜转移伴腹水, 1 例查出腺癌未发现原发灶。四肢软组织显影 5 例, 其中骨化性肌炎 3 例, 骨折后右上肢肌肉弥漫显影 1 例, 右大腿纤维肉瘤 1 例。典型病例可见图 1。

**2.2 同部位软组织摄取及良恶性分析** 43 例病例中, 异常部位摄取最多的在胸部(包括肺部、胸壁、乳腺、胸膜及胸腔积液), 占 48.8%(21/43); 其次为腹盆部(肝脏、肠管、肌肉、腹水、

网膜、疝气等),占 39.5%(17/43);胸腹部异常显影无明显差别;

在 43 例病灶的良恶性统计中,恶性共 28 例,占病灶 65.1%。



A:左侧乳房弥漫性显影,体积增大,手术切除后病理证实为纤维瘤;B:左大腿软组织肿块显影,手术病理为纤维肉瘤;C:左肺内结节摄取,手术切除后病理证实为肺腺癌;D:腹肌显影,经随访未见任何异常,也未行任何病理检查,原因不明。

图 1 典型病例骨显像图

### 3 讨论

全身骨显像用于肿瘤骨转移早期筛查发现、疗效评价,同时对一些特征性骨骼疾病提供信息,其临床价值得到肯定<sup>[3]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-MDP 药物进入体内大部分浓聚于骨骼,小部分经过泌尿系统排泄,软组织分布较少,在骨骼显影的强烈对比下,软组织本底水平较低。由于药物通过泌尿系统排泄,故肾脏、膀胱、输尿管等部位的显像剂摄取被认为是正常显影,同时由于药物标记、图像采集的技术因素和患者的准备、体表污染也会导致一些骨外软组织摄取。一些生理性的摄取,如哺乳期妇女乳腺肥大及一侧乳腺代偿性增生会导致乳房组织单侧及双侧弥漫性轻中度摄取。上述这些器官组织显影均具有各自不同的临床意义<sup>[4-6]</sup>。

本研究排除生理性和技术性引起的骨外摄取,而选取异常的局灶性的病理性摄取,同时结合临床资料对 43 例患者进行分析,进一步了解骨外摄取机制及临床意义。本研究发现,软组织中出现异常骨外摄取中,病灶为恶性的概率最大,原发性和转移性肿瘤均可出现,这与其他文献报道一致<sup>[7-8]</sup>。对于恶性肿瘤摄取骨显像剂,大多数学者认为与肿瘤组织血供丰富、细胞膜通透性增高、血管内皮间隙增宽导致显像剂从血管中漏出等因素有关;也有部分学者认为部分肿瘤细胞导致细胞膜上转运体发生异常,导致显像剂“易进难出”<sup>[9]</sup>,从而滞留在组织当中,这种观点便于解释乳腺、肺部、肝脏原发及转移性肿瘤出现的骨显像剂摄取。而对于一些骨肉瘤肺肝转移而导致的显像剂浓聚,根据 CT 分析及病理分析原因为转移病灶中钙化或骨化出现,导致显像剂发生离子交换而显影<sup>[10]</sup>。在胸膜及腹膜转移瘤导致的弥漫性显影中,通常伴有胸水及腹水,而此时的胸腔或腹腔显像剂弥漫性摄取可能因血管通透性增高导致显像剂渗出所致<sup>[11]</sup>。对于四肢软组织摄取,多因外伤出现钙化或异位骨化从而出现显像剂钙磷离子的吸附及化学交换引起显影;另有学者认为骨外摄取的摄取率能够对异位骨成熟度进行准确的评价<sup>[12]</sup>,同时四肢软组织肿瘤对于显像剂的摄取,与恶性肿瘤血容量增高有明显关系。

取主要见于恶性病变。应对软组织异常摄取进行重视,首先排除技术因素及非病灶因素引起的污染、药物脱标等原因导致的显影;再对摄取部分进行病因分析,结合临床及多种检查,有 SPECT/CT 单位可以结合其融合断层显像进一步对其病灶性质进行鉴别,为临床医生提供更多信息。并且尽量实行一站式服务,避免患者多做不必要检查,节约患者住院费用,实现骨显像检查最优化。

### 参考文献

- [1] 郑诗颖,黄伟刚,刘影.全身核素骨显像检查软组织异常显影分析[J].实用医学杂志,2013,29(6):964-967.
- [2] 焦建国,丁献敏,韩星敏.全身骨显像图像质量影像因素分析[J].中国实用医刊,2011,38(18):66-68.
- [3] Hetzel M, Arslanemir C, König HH, et al. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management[J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(12): 2206-2214.
- [4] 赵峰,王莹,赵倩,等.<sup>99m</sup>Tc-MDP 核素骨显像骨外软组织异常摄取骨显像剂的临床意义[J].实用医学杂志,2010, 26(5):821-822.
- [5] 张芬茹,许建林,周建平,等.肿瘤患者骨外软组织摄取骨显像剂的临床意义[J].中国医学影像技术,2007,23(7): 1076-1079.
- [6] 郭海波,孙达.<sup>99m</sup>Tc-MDP 骨显像时正常和异常的骨外放射性聚集[J].同位素,2011(4):246-251.
- [7] Castaigne C, Martin P, Blocklet D. Lung, gastric, and soft tissue uptake of Tc-99m MDP and Ga-67 citrate associated with hypercalcemia[J]. Clin Nucl Med, 2003, 28(6): 467-471.
- [8] Flores LG, Nagamachi S, Jinnouchi S, et al. Relationship between extraosseous accumulation in bone scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-HMDP and histopathology [J]. Nucl Med Commun, 1998, 19(4): 347-354.

TNBC 的形成<sup>[4,8]</sup>,但 Notch1-NF- $\kappa$ B 活性与 TNBC 患者临床病理学特点之间的关系还不明确。

Notch 信号途径是一条高度保守的信号通路,广泛表达于哺乳动物的多种成熟组织中<sup>[9]</sup>。大量的研究证实,Notch 信号对乳腺肿瘤的发生具有重要调控作用,在不同的组织细胞中被激活后,可表现为致瘤性<sup>[10]</sup>,也可表现为抑瘤性<sup>[11]</sup>。其中,多数研究认为 Notch1 在多种恶性肿瘤中有促癌作用<sup>[12-13]</sup>。本研究应用免疫组织化学和 Western blot 方法,分别从形态学和蛋白定量分析两方面观察到:TNBC 患者乳腺组织中的 Notch1 表达显著高于良性乳腺肿瘤患者,这与既往的研究结果一致。为了研究 Notch1 的表达强弱与患者临床病理特征之间的关系,本研究应用 ELISA 测定了乳腺组织中 Notch1 的水平,发现发生淋巴结转移的患者,乳腺组织中 Notch1 的水平显著高于未发生淋巴结转移者。随着肿瘤病理学分级和 TNM 分期级别的升高,Notch1 水平的增加差异有统计学意义。以上结果提示:Notch1 不仅参与了 TNBC 肿瘤的形成,而且其表达与患者病情严重程度(淋巴结转移、病理学分级、TNM 分期)具有一致性。

NF- $\kappa$ B,在胚胎发育、淋巴细胞的差异性凋亡、免疫和炎症反应中起重要作用<sup>[14-15]</sup>。其活性可受 Notch1 调节。在正常细胞内,NF- $\kappa$ B 通常以无活性的前体形式(p50、p65、Rel B、c-Rel)存在于胞质中。Phospho-NF- $\kappa$ B p65,作为 p65 的活性形式通常代表活化的 NF- $\kappa$ B 水平。本研究将 TNBC 患者不同分级、分期和有无淋巴结转移等各因素之间进行乳腺组织 NF- $\kappa$ B 水平的相互比较,结果提示 NF- $\kappa$ B 在 TNBC 临床进展中有促进作用。

综上,Notch1 和 NF- $\kappa$ B 在 TNBC 患者中明显高表达,Notch1-NF- $\kappa$ B 通路的激活与肿瘤的发生、发展和转移密切相关。因此,抑制 Notch1-NF- $\kappa$ B 活性可能会成为 TNBC 治疗的一个新靶点,待进一步动物实验和临床研究的验证后,可为乳腺癌的控制或缓解提供一定的理论依据。

## 参考文献

- [1] Hao L, Rizzo P, Osipo C, et al. Notch-1 activates estrogen receptor-alpha-dependent transcription via IKKalpha in breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(2): 201-213.
- [2] D'altri T, Gonzalez J, Aifantis I, et al. Hes1 expression and CYLD repression are essential events downstream of Notch1 in T-cell leukemia[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(7): 1031-1036.
- [3] Metelev VG, Kubareva EA, Oretskaya TS. Regulation of activity of transcription factor NF- $\kappa$ B by synthetic oligonucleotides[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2013, 78(8): 867-878.
- [4] Pan H, Zhou W, He W, et al. Genistein inhibits MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cell growth by inhibiting NF- $\kappa$ B activity via the Notch-1 pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(2): 337-343.
- [5] Advani P, Moreno-Aspitia A. Current strategies for the prevention of breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2014, 6: 59-71.
- [6] 马静,魏素菊.三阴乳腺癌的最新治疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(19): 1234-1238.
- [7] Yadav BS, Sharma SC, Chanana P, et al. Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(2): 125-133.
- [8] Zhu H, Bhaijee F, Ishaq N, et al. Correlation of notch1, pAKT and nuclear NF- $\kappa$ B expression in triple negative breast cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2013, 3(2): 230-239.
- [9] Bi P, Kuang S. Notch signaling as a novel regulator of metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(5): 248-255.
- [10] Speiser J, Foreman K, Drinka E, et al. Notch-1 and notch-4 biomarker expression in triple-negative breast cancer [J]. *Int J Surg Pathol*, 2012, 20(2): 139-145.
- [11] Nosedá M, Chang L, Mclean G, et al. Notch activation induces endothelial cell cycle arrest and participates in contact inhibition: role of p21Cip1 repression[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(20): 8813-8822.
- [12] Kunnimalaiyaan S, Sokolowski KM, Balamurugan M, et al. Xanthohumol inhibits Notch signaling and induces apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127464.
- [13] Yao J, Zheng K, Li C, et al. Interference of notch1 inhibits the growth of glioma cancer cells by inducing cell autophagy and down-regulation of notch1-Hes-1 signaling pathway[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(6): 610.
- [14] Hoessel B, Schmid JA. The complexity of NF- $\kappa$ B signaling in inflammation and cancer [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(12): 86.
- [15] Didonato JA, Mercurio F, Karin M. NF- $\kappa$ B and the Link between inflammation and cancer [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 379-400.

(收稿日期:2015-11-18 修回日期:2016-01-15)

(上接第 2074 页)

- [9] 王云雅,邓敬兰,王胜军,等.<sup>99m</sup>Tc-MDP 骨闪烁显像骨外放射性异常浓聚原因分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2008, 16(10): 1767-1769.
- [10] 付占立,张旭初,范岩,等.<sup>99m</sup>Tc-MDP 全身骨显像诊断外伤性骨化性肌炎一例[J]. *中华核医学杂志*, 2007(4): 252.
- [11] 罗俊敏,朱剑峰,张鹏,等.全身骨显像骨外组织异常显影

的临床价值[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2008, 27(2): 52-53.

- [12] Lima MC, Passarelli MC, Dario V, et al. The use of spect/ct in the evaluation of heterotopic ossification in paraplegics[J]. *Acta Ortop Bras*, 2014, 22(1): 12-16.

(收稿日期:2015-11-08 修回日期:2016-02-16)