

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.17.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210521.1604.008.html\(2021-05-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210521.1604.008.html(2021-05-21))

## $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 与 $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT 诊断 前列腺癌骨转移的 meta 分析

周 静,赵义刚,邹仁会 $\Delta$

(重庆市涪陵中心医院核医学科 408000)

**[摘要]** 目的 比较 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 与 $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT 对前列腺癌骨转移的诊断价值。方法 检索 PubMed、Embase、中国知网和万方数据库的相关文献。按照纳入标准收集 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 与 $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT 诊断前列腺癌骨转移的文献,并按照 QUADAS-2 标准对纳入文献进行质量评价,采用 Stata15.0 软件对两种方法诊断前列腺癌骨转移的灵敏度、特异度、诊断优势比进行合并分析和异质性检验,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)。结果 最终 11 篇文献符合纳入标准。meta 分析结果显示, $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 诊断前列腺癌骨转移的合并灵敏度、合并特异度、诊断优势比、AUC 分别为 0.96、0.97、632、0.99; $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT 诊断前列腺癌骨转移的合并灵敏度、合并特异度、诊断优势比、AUC 分别为 0.88、0.98、378、0.99。结论  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 对前列腺癌骨转移诊断的灵敏度较 $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT 高,但特异度无差异。

**[关键词]** 前列腺癌;骨转移; $^{18}\text{F}$ -氟化钠; $^{11}\text{C}$ -胆碱;正电子发射计算机断层显像仪;meta 分析

**[中图分类号]** R737.25

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)17-3015-05

## Meta-analysis of $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT and $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT in the diagnosis of bone metastases of prostate cancer

ZHOU Jing, ZHAO Yigang, WU Renhui $\Delta$

(Department of Nuclear Medicine, Fuling Central Hospital of Chongqing  
City, Chongqing 408000, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the diagnostic value of  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT and  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT in prostate cancer bone metastasis. **Methods** Computer-based retrieval was from Performed on PubMed, Embase, CNKI, WanFang to searched articles published. The articles about the use of  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT and/or  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT to diagnose bone metastasis of prostate cancer were collected according to inclusion criteria. The quality of the documents was evaluated according to QUADAS-2 quality evaluation criteria. The pooled sensitivity, specificity, and the tests' diagnostic odds ratios for each method were calculated by Stata 15.0, while the heterogeneity was tested. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, areas under the curves (AUC) were measured. **Results** A total of 11 articles met the inclusion criteria. The pooled sensitivity, the pooled specificity, the pooled diagnostic odds ratio and AUC of  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT was 0.96, 0.97, 632 and 0.99, respectively, while those of  $^{11}\text{C}$ -choline-PET/CT was 0.88, 0.98, 378 and 0.99, respectively. **Conclusion** The sensitivity of  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT were higher than  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT in diagnose of bone metastases in patients with prostate cancer, but there was no difference between the specificity.

**[Key words]** prostate cancer; bone metastasis;  $^{18}\text{F}$ -NaF;  $^{11}\text{C}$ -choline; positron emission tomography and computed tomography; meta-analysis

目前,前列腺癌是仅次于肺癌和乳腺癌的第三大恶性肿瘤,在男性恶性肿瘤发病率中排名第二,在肿瘤总病死率中排名第五<sup>[1]</sup>。骨转移在前列腺癌中非常常见,中轴骨是最常见的转移部位<sup>[2]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -NaF 有

40 年的应用历史,是一种主要用于骨显像的正电子显像剂,PET/CT 出现之前其使用受到一定限制。 $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT 在骨转移的研究中具有高灵敏度和高特异度,与  $^{99\text{mTc}}$ -二磷酸盐骨显像比较,其能够更准

确地寻找骨转移病灶,特别是在前列腺特异性抗原水平较低的患者中<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 能更准确地检测到隐匿性骨转移<sup>[2]</sup>。胆碱是生成卵磷脂的原料,卵磷脂是细胞膜的重要组成部分,肿瘤组织内细胞膜生物合成非常活跃,需要大量的胆碱作为原料,因此,肿瘤细胞的胆碱激酶活性明显增高,此外,胆碱激酶活性增加导致胆碱的需求进一步增加,两者共同造成了肿瘤细胞胆碱利用率增高。标记胆碱最常用的放射性核素是<sup>11</sup>C,相关研究报道了<sup>11</sup>C-choline PET/CT 具有检测前列腺癌骨转移的潜力<sup>[3-4]</sup>。故本文旨在比较<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 和<sup>11</sup>C-choline PET/CT 对前列腺癌骨转移的诊断价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

在 PubMed、EMBASE、中国知网、万方数据库进行文献检索,时间限定在 1990 年 1 月至 2020 年 2 月,中文检索词为“前列腺癌骨转移”“<sup>18</sup>F-NaF PET/CT”“<sup>11</sup>C-choline PET/CT”。英文检索关键词为“prostate cancer”“prostate carcinoma”“bony metastases”“skeletal metastases”“osseous metastases”“bone metastases”“<sup>18</sup>F-NaF PET/CT”“<sup>18</sup>F-NaF positron emission tomography/computed tomography”“<sup>11</sup>C-choline PET/CT”“<sup>11</sup>C-choline positron emission tomography/computed tomography”,文章的语言类型限定为英语。检索和文章的筛选均由两位副高级职称的核医学医师独立进行,两位评估者之间如有分歧,则由第 3 位副高级职称的核医学医师评估决定。

### 1.2 文献纳入与排除标准

(1)纳入标准:①前列腺癌被组织病理学或针吸细胞学检查证实;②前列腺癌骨转移被组织病理学、针吸细胞学、临床或影像随访证实;③文献的研究结果包含灵敏度、特异度或真阳性数、真阴性数、假阳性数、假阴性数。(2)排除标准:①摘要、个案、综述、评论、书信、动物实验;②其他不相关显像剂的文献;③研究病例数小于 10 例及原始数据不完整的文献;④如果相同或相似的数据出现在多篇文献中,由两位评估者讨论后选择最适合的文献进行分析。

### 1.3 文献筛选及质量评价

使用 QUADAS-2 进行质量评估。该量表主要分

为 4 个部分:病例选择偏倚、待评价试验、金标准、病例流程及进展情况。每个标志性问题的回答分为“是”“否”或“不确定”,对应的风险等级判定为“低”“高”或“不确定”。前 3 个部分需要进行临床适用性的评价,其判定方法与偏倚风险的原理相同,主要是根据其评价问题的匹配程度进行判定,对应的等级也分为“低”“高”或“不确定”,只是此部分没有标志性的问题。

### 1.4 文献资料提取

将检索到的文献导入 Endnote 文献管理器中,通过软件自身查重功能去除重复的文献。两名研究人员在阅读标题和摘要后,根据上述纳入和排除标准独立评估并纳入可能符合条件的文献。对于不确定的文献,通过阅读全文后决定。在阅读全文的过程中,两位评估者分别从文中提取作者、发表时间、研究类型、数据是否连续、患者数量、年龄、灵敏度、特异度或真阳性数、真阴性数、假阳性数、假阴性数等相关信息,并绘制图表。然后排除不适合的文献,如<sup>18</sup>F-choline PET/CT、骨外转移等相关文献。

### 1.5 统计学处理

基于随机效应模型,筛选出的数据通过 Stata 15.0 软件 midas 命令分析,计算出合并灵敏度、合并特异度、诊断比值比,绘制受试者工作(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积(area under curve, AUC)、Q 值。用  $I^2$  统计量来评估数据之间的异质性,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。 $I^2 < 25\%$  时,则异质性较小; $25\% < I^2 < 50\%$  时,为中等度异质性; $I^2 > 50\%$  表示研究结果间存在高度异质性。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的一般特征

最终纳入 11 篇文献<sup>[3-13]</sup>,发表年限为 2010—2018 年,其中前瞻性研究有 4 篇<sup>[6,10-12]</sup>,回顾性研究有 6 篇<sup>[3,4,7-9,13]</sup>,其余 1 篇未明确说明<sup>[5]</sup>。6 篇为连续性或随机性标本<sup>[4,6,7,10-12]</sup>,3 篇文中未说明标本类型<sup>[5,8,13]</sup>。文献分别来源于日本、丹麦、荷兰、美国、意大利、瑞典、中国。病例数量为 21~115 例,年龄为 65~74 岁。<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 相关的文献有 6 篇,<sup>11</sup>C-choline PET/CT 相关的文献有 5 篇。纳入文献的一般特征见表 1。

表 1 纳入文献的一般特征

项目	发表年份	国家	研究类型	数据是否连续	患者数量(n)	年龄(岁)	显像方式
FUCCIO 等 <sup>[3]</sup>	2010	意大利	回顾性	否	25	70(58,80)	<sup>11</sup> C-choline PET/CT
PICCHIO 等 <sup>[4]</sup>	2011	意大利	回顾性	是	78	69(47,82)	<sup>11</sup> C-choline PET/CT
KITAJIMA 等 <sup>[5]</sup>	2017	日本	NR	NR	21	71(47,90)	<sup>11</sup> C-choline PET/CT
ZACHO 等 <sup>[6]</sup>	2018	丹麦	前瞻性	是	68	67(47,80)	<sup>18</sup> F-NaF PET/CT

续表 1 纳入文献的一般特征

项目	发表年份	国家	研究类型	数据是否连续	患者数量 (n)	年龄 (岁)	显像方式
WONDERGEM 等 <sup>[7]</sup>	2018	荷兰	回顾性	是	104	74(49,93)	<sup>18</sup> F-NaF PET/CT
KAWANAKA 等 <sup>[8]</sup>	2018	日本	回顾性	NR	30	71(47,90)	<sup>11</sup> C- choline PET/CT
KITAJIMA 等 <sup>[9]</sup>	2014	美国	回顾性	否	115	65(49,87)	<sup>11</sup> C- choline PET/CT
FONAGER 等 <sup>[10]</sup>	2017	丹麦	前瞻性	是	37	71(46,87)	<sup>18</sup> F- NaF PET/CT
MOSAVI 等 <sup>[11]</sup>	2012	瑞典	前瞻性	是	49	67(57,80)	<sup>18</sup> F- NaF PET/CT
DYRBERG 等 <sup>[12]</sup>	2018	丹麦	前瞻性	是	55	54~91	<sup>18</sup> F- NaF PET/CT
郑文璐 <sup>[13]</sup>	2016	中国	回顾性	NR	42	67(55,87)	<sup>18</sup> F- NaF PET/CT

NR:未说明。

## 2.2 纳入文献的质量评价

(1)在病例选择偏倚方面,其中 6 篇文献<sup>[4,6-7,10-12]</sup>

选择连续性或随机性标本,3 篇文献<sup>[5,8,13]</sup>未说明标本类型,但所有纳入文献中没有诊断不明确的病例,所以病例选择可能存在一定的偏倚,但病例选择的临床适用性较好,纳入的病例属于研究所需的类型。(2)在待评价试验方面,所有研究都说明了明确诊断的方法,且在大多数研究中,诊断医生不知道患者的临床信息和其他影像学结果,遵循了盲法研究,少数研究未提及是否盲法,所以在待评价试验方面偏倚风险较低,临床适用性较好。(3)在金标准方面,所有纳入的病例不可能完全获得组织病理学结果,大多数病例通过影像学随访、临床随访或组织病理等多种方法明确诊断。这种参考标准也能准确地区分目的疾病的状态,所以金标准方面虽存在一定的偏倚,但其临床适用性也较好。正是由于文献研究中存在多种参考标准,故病例流程和病程进展情况存在偏倚,见图 1、2。

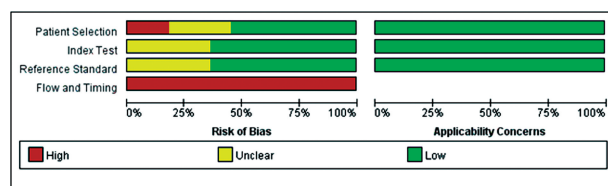


图 2 根据 QUADAS-2 对偏倚风险和临床适用性的总结

## 2.3 meta 分析结果

<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 诊断前列腺癌骨转移的合并灵敏度为 0.96(0.89,0.98),合并特异度为 0.97(0.90,0.99),诊断优势比为 632(124,3 223),AUC 为 0.99(0.98,1.00);<sup>11</sup>C-choline PET/CT 的合并灵敏度为 0.88(0.80,0.93),合并特异度为 0.98(0.94,0.99),诊断优势比为 378(102,1 392),AUC 为 0.99(0.97,0.99),见图 3、4。

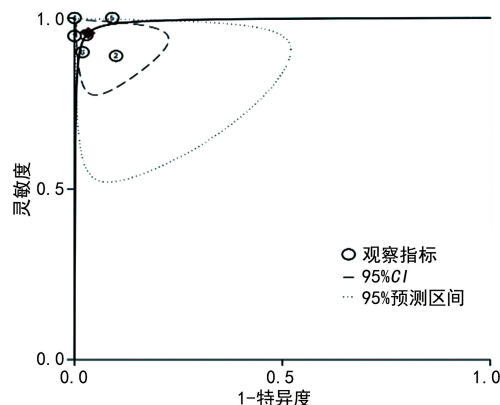


图 3 <sup>18</sup>F-NaF PET/CT 诊断前列腺癌骨转移的 ROC 曲线

## 2.4 异质性评估

<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 和<sup>11</sup>C-choline PET/CT 合并灵敏度的  $I^2$  分别为 26.44(0.00,90.88)、0.00(0.00,100.00)。<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 和<sup>11</sup>C-choline PET/CT 合并特异度的  $I^2$  分别为 34.36(0.00,94.33)、42.27(0.00,100.00)。除<sup>11</sup>C-choline PET/CT 合并特异度异质性较低,其余数据均存在中度异质性,故采用随机效应模型进行分析。通过逐篇排除文献法可以发现,排除 WONDERGEM 等<sup>[7]</sup> 研究可使<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 诊断前列腺癌骨转移的异质性降低;排除

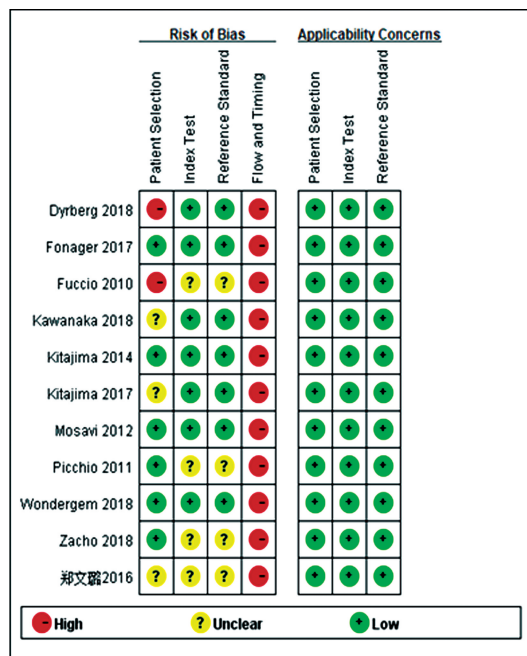


图 1 根据 QUADAS-2 对纳入研究的质量进行评估

PICCHIO 等<sup>[4]</sup>研究可使<sup>11</sup>C-choline PET/CT 的异质性降低。

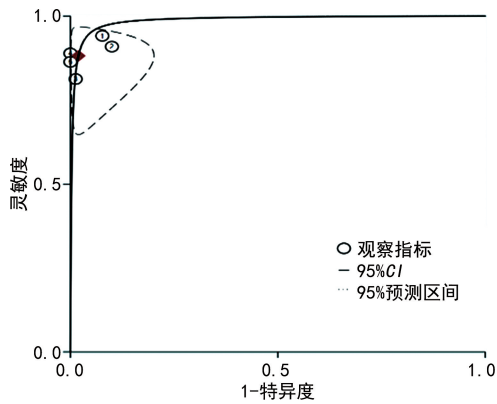


图 4 <sup>11</sup>C-choline PET/CT 诊断前列腺癌骨转移的 ROC 曲线

### 3 讨 论

本研究结果显示,<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 诊断前列腺癌骨转移比<sup>11</sup>C-choline PET/CT 有更高的灵敏度,但特异度方面无明显区别。所以,<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 诊断前列腺癌骨转移比<sup>11</sup>C-choline PET/CT 可能更有优势。

HARMON 等<sup>[14]</sup>研究显示,<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 是检测前列腺癌骨转移的一个非常优秀的显像剂,且在 2015 年,用<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 进行全身骨显像已经被欧洲核医学会推荐写入了指南<sup>[15]</sup>。还有研究显示,<sup>11</sup>C-choline 也是一个有潜力的显像剂。<sup>11</sup>C-choline PET/CT 诊断前列腺癌骨转移的灵敏度高达 97.9%、特异性高达 99.0%<sup>[5]</sup>。DYRBERG 等<sup>[16]</sup>研究显示<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 和<sup>11</sup>C-choline PET/CT 检测前列腺骨转移灵敏度均较好,但<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 比<sup>11</sup>C-choline PET/CT 更灵敏,所以大多数的患者更倾向于选择<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 扫描。该研究和本文结果比较接近。还有研究显示<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 检测骨转移同样比<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT、磁共振成像和 B 超准确性都更高<sup>[17-19]</sup>。所以<sup>18</sup>F-NaF 是一个很有潜力的显像剂。

综上所述,<sup>18</sup>F-NaF PET/CT 对前列腺癌骨转移的诊断较<sup>11</sup>C-choline PET/CT 有更高的价值,在两种诊断方式中,建议选择<sup>18</sup>F-NaF PET/CT。本文不足之处在于:(1)纳入的文献数不足;(2)文献质量存在参差不齐;(3)金标准未统一。所以,仍需要更大数据和质量更好的研究来证实两者之间的优劣。

### 参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

- [2] LANGSTEGER W, ALIREZA R, PIRICH C, et al. <sup>18</sup>F-NaF-PET/CT and <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy in the detection of bone metastases in prostate cancer[J]. Semin Nucl Med, 2016, 46(6):491-501.
- [3] FUCCIO C, CASTELLUCCI P, SCHIAVINA R, et al. Role of <sup>11</sup>C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy[J]. Ann Nucl Med, 2010, 24(6):485-492.
- [4] PICCHIO M, SPINAPOLICE E G, FALLANCA F, et al. [<sup>11</sup>C]choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(1):13-26.
- [5] KITAJIMA K, FUKUSHIMA K, YAMAMOTO S, et al. Diagnostic performance of (<sup>11</sup>C)choline PET/CT and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with prostate cancer [J]. Nagoya J Med Sci, 2017, 79(3):387-399.
- [6] ZACHO H D, NIELSEN J B, AFSHAR-OROMIEH A, et al. Prospective comparison of (<sup>68</sup>Ga)PSMA PET/CT, (<sup>18</sup>F)sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(11):1884-1897.
- [7] WONDERGEM M, VAN DER ZANT F M, KNOL R J, et al. (<sup>99m</sup>Tc)HDP bone scintigraphy and (<sup>18</sup>F)sodiumfluoride PET/CT in primary staging of patients with prostate cancer[J]. World J Urol, 2018, 36(1):27-34.
- [8] KAWANAKA Y, KITAJIMA K D, YAMAMOTO S, et al. Comparison of <sup>11</sup>C-choline positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and conventional imaging for detection of recurrent prostate cancer [J]. Cureus, 2018, 10(7):e2966.
- [9] KITAJIMA K, MURPHY R C, NATHAN M A, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of <sup>11</sup>C-choline PET/CT with pelvic multiparametric Mr imaging with endorectal coil [J]. J Nucl Med, 2014, 55(2):223-232.

- [10] FONAGER R F, ZACHO H D, LANGKILDE N C, et al. Diagnostic test accuracy study of (18)F-sodium fluoride PET/CT, (99m)Tc-labelled diphosphonate SPECT/CT, and planar bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in newly diagnosed, high-risk prostate cancer[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 7(5):218-227.
- [11] MOSAVI F, JOHANSSON S, SANDBERG D T, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI compared with (18)F-NaF PET/CT for detection of bone metastases in patients with high-risk prostate carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(5):1114-1120.
- [12] DYRBERG E, HENDEL H W, HUYNH T H, et al. (68)Ga-PSMA-PET/CT in comparison with (18)F-fluoride-PET/CT and whole-body MRI for the detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a prospective diagnostic accuracy study[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(3):1221-1230.
- [13] 郑文璐. <sup>18</sup>F-NaF PET/CT 对前列腺癌骨转移的诊断价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(5): 82-84.
- [14] HARMON S A, PERK T, LIN C, et al. Quantitative assessment of early [<sup>18</sup>F]sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography response to treatment in men with metastatic prostate cancer to bone[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(24):2829-2837.
- [15] BEHESHTI M, MOTTAGHY F M, PAYCHE F, et al. <sup>18</sup>F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(11):1767-1777.
- [16] DYRBERG E, LARSEN E L, HENDEL H W, et al. Diagnostic bone imaging in patients with prostate cancer: patient experience and acceptance of NaF-PET/CT, choline-PET/CT, whole-body MRI, and bone SPECT/CT[J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(9):1119-1125.
- [17] IAGARU A, MITTRA E, DICK D W, et al. Prospective evaluation of (99m)Tc MDP scintigraphy, (18)F NaF PET/CT, and (18)F FDG PET/CT for detection of skeletal metastases[J]. *Mol Imaging Biol*, 2012, 14(2):252-259.
- [18] APOLO A B, LINDENBERG L, SHIH J H, et al. Prospective study evaluating Na<sup>18</sup>F PET/CT in predicting clinical outcomes and survival in advanced prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(6):886-892.
- [19] JAMBOR I, KUISMA A, RAMADAN S, et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, <sup>18</sup>F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial[J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(1):59-67.

(收稿日期:2020-12-23 修回日期:2021-03-27)

(上接第 3014 页)

- [18] YIN X D, YUAN X, XUE J J, et al. Clinical significance of carcinoembryonic antigen-, cytokeratin 19-, or survivin-positive circulating tumor cells in the peripheral blood of esophageal squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy[J]. *Dis Esophagus*, 2012, 25(8): 750-756.
- [19] ZHAO Y, ZHAO S, CHEN Y, et al. Isolation of circulating tumor cells in patients undergoing surgery for esophageal cancer and a specific confirmation method[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(4):3817-3825.
- [20] REEH M, EFFENBERGER K E, KOENIG A M, et al. Circulating tumor cells as a biomarker for preoperative prognostic staging in patients with esophageal cancer[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(6):1124-1130.
- [21] 石晓欣, 安建虹, 黄业恩, 等. 循环肿瘤细胞和播散肿瘤细胞对食管癌患者预后的 meta 分析[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(2):266-273.
- [22] 吴瑾, 周莉华, 齐立伟. 多西他赛与奈达铂联合放疗对老年食管癌患者血清指标及肿瘤循环细胞的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(24): 5949-5952.

(收稿日期:2020-12-18 修回日期:2021-03-08)