

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211209.1955.012.html\(2021-12-13\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211209.1955.012.html(2021-12-13))

## 肿瘤性骨软化症患者的骨显像特征分析\*

王安波<sup>1,2</sup>,冯丽佳<sup>2</sup>,李沁忆<sup>2</sup>,张伟<sup>1,3,△</sup>

(1.西南医科大学附属医院核医学科/核医学与分子影像四川省重点实验室,四川泸州 646000;

2.四川省内江市第一人民医院核医学科 641000;3.四川省医学科学院/四川省人民医院,成都 610072)

**[摘要]** **目的** 研究肿瘤性骨软化症(TIO)患者的<sup>99m</sup>Tc标记的亚甲基二膦盐(<sup>99m</sup>Tc-MDP)全身骨显像特征,探讨全身骨显像在TIO的诊断和鉴别诊断中的应用价值。**方法** 回顾性分析3例经病理证实的TIO患者的全身骨显像特征,所有患者确诊前均在核医学科行全身骨扫描,其中2例实施了<sup>68</sup>Ga标记的1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(<sup>68</sup>Ga-DOTATATE)正电子发射断层成像术(PET)/CT扫描。**结果** 3例患者骨显像示脊柱放射性摄取增高,肋骨多发局灶性点状放射性浓聚灶(类似“串珠样”改变),承重骨关节处可见线、片状放射性浓聚影,类似骺板的假性再激活;其中2例患者的原发灶在骨显像上均呈阳性表现。**结论** 全身骨显像对TIO的筛查、诊断和疗效评价都有重要价值。

**[关键词]** 肿瘤;骨软化症;骨显像;正电子发射断层成像术/计算机断层扫描;诊断**[中图分类号]** R817.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)05-0779-04

## Analysis of bone imaging characteristics in patients with tumor-induced osteomalacia\*

WANG Anbo<sup>1,2</sup>, FENG Lijia<sup>2</sup>, LI Qinyi<sup>2</sup>, ZHANG Wei<sup>1,3,△</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Southwest Medical University/ Sichuan Provincial Key Laboratory of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Neijiang First People's Hospital, Neijiang, Sichuan 641000, China; 3. Sichuan Academy of Medical Sciences/ Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the characteristics of <sup>99m</sup>Tc-technetium-Methylenediphosphonate (<sup>99m</sup>Tc-MDP) whole body bone imaging in patients with tumor-induced osteomalacia (TIO), and to explore the application value of diagnosis and differential diagnosis of TIO with bone imaging. **Methods** The bone imaging features of three patients with TIO confirmed by pathology were analyzed retrospectively. All patients had undergone whole-body bone scan before diagnosis in the Department of nuclear medicine, and two patients had undergone <sup>68</sup>Ga-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N,N,N-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-Octreotate (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE) Positron emission tomography (PET/CT) scan. **Results** The bone imaging showed increased uptake of radioactivity in the spine, multiple focal punctate foci (similar to "beaded" changes) in ribs, linear and flaky foci at the joints of bearing bones and pseudo reactivation similar to epiphyseal plate. And the primary foci of two patients were positive on bone imaging. **Conclusion** The whole-body bone imaging has important value in the screening, diagnosis and curative effect evaluation of TIO.

**[Key words]** tumor; osteomalacia; bone scan; positron emission tomography/computed tomography; diagnosis

\* 基金项目:中央引导地方科技发展专项资金(2020ZYD101)。 作者简介:王安波(1989—),主治医师,在读硕士,主要从事放射性核素的诊治研究。 △ 通信作者,E-mail:zhangwsed@163.com。

肿瘤性骨软化症(tumor induced osteomalacia, TIO)是一种非常少见的副肿瘤综合征,它主要是由一些间叶组织肿瘤过度分泌一些调磷因子,如成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF23)、细胞外基质磷酸糖蛋白(extracellular matrix phosphoglycoprotein, EMPE)和卷曲相关蛋白-4(frizzled related protein-4, FRP4)等引起肾脏排磷增加而造成的获得性低血磷骨软化综合征<sup>[1]</sup>。TIO好发于成人,偶发于儿童及青少年。近年来多数学者认为引起TIO的肿瘤的病理组织学类型为磷酸盐尿性间质肿瘤,多为良性,约10%为恶性<sup>[2]</sup>。引起骨软化症的肿瘤一般生长比较缓慢、体积较小且较隐匿,除位于体表外,其他部位不易察觉。TIO患者通常在症状发作和治愈之间经历数年的痛苦折磨,多则长达28年<sup>[2-3]</sup>。造成这一现状的主要原因是误诊及对TIO的认识不够。目前诊断TIO和寻找原发灶的影像学方法主要有<sup>99m</sup>Tc标记的联胂尼克酰胺-奥曲肽(<sup>99m</sup>Tc-6-hydrazinonicotinamido-hydrazidoocetreotide, <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-OC)<sup>[4]</sup>、氟代脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose, <sup>18</sup>F-FDG)<sup>[5]</sup>、<sup>68</sup>Ga标记的1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸1-酪氨酸3-苏氨酸8-奥曲肽(<sup>68</sup>Ga-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N,N,N-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-Octreotate, <sup>68</sup>Ga-DOTATATE)<sup>[4,6]</sup>、<sup>111</sup>In标记的奥曲肽(<sup>111</sup>In-octreotide, <sup>111</sup>In-OCT)<sup>[7]</sup>等,但<sup>99m</sup>Tc标记的亚甲基二膦盐(<sup>99m</sup>Tc-technetium-Methylenediphosphonate, <sup>99m</sup>Tc-MDP)全身骨显像在TIO的诊断中的价值目前报道较少。本文通过回顾性分析3例TIO患者的骨扫描特点并通过查阅相关文献来总结TIO患者的骨显像特征,阐述<sup>99m</sup>Tc-MDP全身骨显像在TIO患者诊治中的价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2010年12月至2020年10月西南医科大学附属医院和内江市第一人民医院确诊的3例TIO患者的资料并进行分析,所有患者确诊前均在核医学科行全身骨扫描。病例1,男,48岁,因“背部、双侧季肋区疼痛6年余,进行性加重伴双下肢乏力2年”入院,曾因骨痛被误诊为椎间盘退变、骨质疏松,辗转于多个医院,治疗效果不佳,骨痛症状未得到明显缓解遂于西南医科大学附属医院就诊,入院时生化指标中ALP(碱性磷酸酶)175 U/L,血钙2.6 mmol/L,血磷0.4 mmol/L。病例2,女,42岁,因“腰背部疼痛、双侧髋关节疼痛5年余,骨痛进行性加重伴双下

肢不能行走10个月”就诊于内江市第一人民医院,被误诊为椎间盘突出、双侧股骨头坏死等进行治疗,效果不佳,出院时血生化指标中ALP 158 U/L,血钙2.15 mmol/L,血磷0.8 mmol/L。病例3,男,57岁,因“膝痛、肋骨痛2年余,加重伴四肢、腰部无力1年”就诊于西南医科大学附属医院,入院时患者ALP 167 U/L,血钙2.54 mmol/L,血磷0.4 mmol/L。本研究经西南医科大学附属医院伦理委员会批准,并遵循《赫尔辛基宣言》及其随后对伦理标准的修正。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 显像仪器

GE公司生产NM/670单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)/CT、德国Siemens Symbia T16型SPECT/CT、Philips Gemini TF正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)/CT。

#### 1.2.2 显像剂

<sup>99m</sup>Tc-MDP为科室自行制备(钼-锝发生器由北京原子高科股份有限公司提供,注射用MDP由北京师宏药物研制中心生产),放化纯度大于95%;<sup>68</sup>Ga-DOTATATE由西南医科大学附属医院核医学科自行制备:用8.0 mL、0.05 mmol/L的HCl淋洗<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga发生器(德国ITG公司),将93 μL的HOAc-NaOAc缓冲液加入1 mL淋洗液,调节pH值至3.4~4.0,再加入20 μL DOTA-TATE(德国ABX公司),混匀后加热,最后冷却至室温,将反应液过无菌滤膜(美国Millipore公司)后得到注射液,放化纯度>95%。

#### 1.2.3 图像采集

SPECT/CT:对患者静脉注射<sup>99m</sup>Tc-MDP 740~925 MBq后3 h行全身骨扫描,能峰为140 Kev,窗宽20%,扫描速度15 cm/min,矩阵256×1024,放大倍数1.0。PET/CT:患者静脉注射<sup>68</sup>Ga-DOTATATE 55.2~220.0 MBq后50 min行PET/CT扫描,采集范围包括颅顶至脚底,先行低剂量CT扫描,扫描参数:管电压120 kV,管电流100 MA,层厚5 mm,层间距5 mm,螺距0.81,旋转时间0.5 r/s,矩阵512×512;然后采集PET扫描,层厚4 mm,3分钟/床位,共采集10个床位。重建完成后采用Philips自带后处理融合软件进行图像融合。

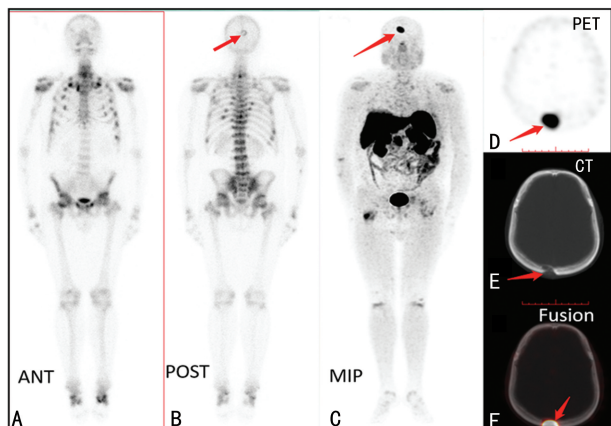
#### 1.2.4 图像分析

由两名有经验的核医学医师对图像进行共同分析,在图像上出现局灶性放射性稀疏、缺损或浓聚的

区域视为异常,需排除泌尿系统、污染、异物的干扰, PET/CT 尚需排除周围脏器的干扰。

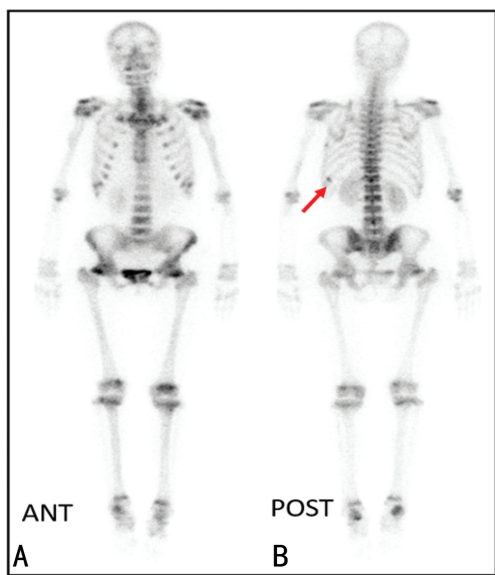
## 2 结 果

3 例患者骨显像示脊柱放射性摄取增高,肋骨多发局灶性点状放射性浓聚灶(类似“串珠样”改变),承重骨关节处可见线、片状放射性浓聚影,类似骺板的假性再激活;其中 2 例患者的原发灶在骨显像上均呈阳性表现,见图 1~3。



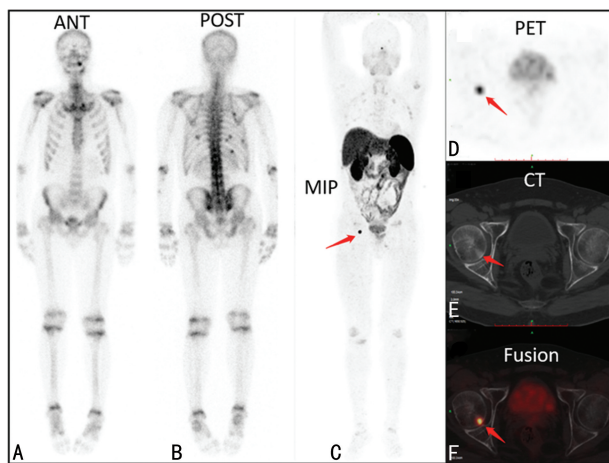
ANT:前位;POST:后位;MIP:最大密度投影;PET:PET 像;CT:CT 像;Fusion:融合图像;A、B:  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  图像示枕骨类圆形环状放射性摄取增高(B图红色箭头所示)、双侧多根肋骨、左前臂及右股骨颈多发点状浓聚灶,另中轴骨及四肢关节放射性摄取增高;C、D:  $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$  图像示颅骨、双侧股骨上段见异常放射性浓聚影,另双肩、双膝及双踝较对称放射性摄取增高;E、F:  $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$  的颅骨轴位断层融合图像示枕骨骨质破坏伴 SSTR 表达增高(红色箭头所示)。

图 1 病例 1 的骨显像



ANT:前位;POST:后位;  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  全身骨扫描图像示左第 10 肋局限放射性摄取增高(B图红色箭头所示),双侧肋骨与肋软骨交界处多发点状放射性摄取增高影(类似“串珠样”改变),另双侧股骨头及四肢关节放射性摄取增高。

图 2 病例 2 的骨显像



ANT:前位;POST:后位;MIP:最大密度投影;PET:PET 像;CT:CT 像;Fusion:融合图像;A、B:  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  全身骨扫描图像示双侧多根肋骨点状放射性浓聚灶,脊柱及四肢关节放射性摄取增高;C、D:  $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$  图像示右股骨头结节样放射性浓聚灶(红色箭头所示),另左侧肱骨及双侧多根肋骨 SSTR 表达增高,双髌、双膝及双踝 SSTR 表达稍增高;E、F:  $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$  的骨盆断层图像示右股骨头片状密度增高影伴 SSTR 表达增高(红色箭头所示)。

图 3 病例 3 的骨显像

## 3 讨 论

TIO 在临床中十分少见,该疾病特点主要是:(1)全身骨痛、逐渐加重,尤其是负重骨及四肢关节,严重者可表现为身高变矮、骨密度减低、锥体及骨盆畸形并伴有多处自发性骨折;(2)肌无力、步态异常;(3)明显的低血磷、高尿磷,血钙一般正常或轻度减低;(4)肿瘤切除后血磷水平及骨痛症状常可以得到明显改善;(5)未切除肿瘤前补充中性磷溶液及骨化三醇也可以改善骨痛症状,但始终不能治愈;(6)少数患者可伴有继发性甲状旁腺功能亢进症<sup>[8-9]</sup>。其症状及影像学表现特别容易被当作骨质疏松、强直性脊柱炎、风湿免疫性疾病、腰椎间盘突出等误诊、误治。TIO 的 X 线片检查可表现为骨小梁影像模糊、骨密度减低,骨骼弯曲呈各种畸形,以长骨和骨盆明显。有研究表明假骨折线是骨软化症最具诊断意义的 X 线片表现<sup>[10]</sup>,但在疾病早期一般表现为阴性,常仅表现为骨小梁模糊,难与骨质疏松鉴别。

$^{99m}\text{Tc-MDP}$  核素骨显像探查“假骨折”比 X 线片灵敏,MDP 为磷酸盐类似物,可通过化学吸附或有机机制结合的方式敏感地聚集在骨代谢活跃区,且通过 1 次检查即可显示病灶累及全身骨骼的程度及范围,对 TIO 的筛查、诊断和疗效评价都有重要价值<sup>[11-13]</sup>。TIO 患者骨显像具有一定的特征:  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  全身骨显像的表现与代谢性骨病相似,即表现为脊柱与四肢长骨多发的放射性摄取增高,局灶性的点状放射性浓聚多位于四肢长骨的承重部位和肋骨;肋骨与肋软骨结合部对称性点状放射性摄取增高,呈“串珠样”表



现;骨骺出现对称性线、片状放射性摄取增高,类似骨骺的假性再生长,可能与干骺端骨转换加快有关。但有时难以单纯从骨显像上与原发性甲状旁腺功能亢进症及转移性骨肿瘤等鉴别,因为 TIO 有时会引起继发性甲状旁腺功能亢进症,且有个别案例表现为非对称性的放射性浓聚,此时难与转移瘤、多发性骨髓瘤鉴别<sup>[11-13]</sup>。但结合患者的病史、症状、体征及血生化和相关影像学检查亦可鉴别。本文中 3 例患者无家族遗传史、饮食正常,结合相关检查除外甲状旁腺功能亢进、干燥综合征、Fanconi 综合征、胃肠道原因及淀粉样变性所致低磷骨软化症,且这 3 例患者均无乙肝病史及特殊用药史,再结合患者症状、骨扫描表现及低血磷、高尿磷、碱性磷酸酶升高及普遍性骨质疏松等异常代谢情况,应首先想到 TIO。当 TIO 患者全身骨骼未出现骨折时,全身骨显像肋骨及四肢骨可能为阴性表现,但肋骨与肋软骨结合部对称性点状放射性摄取增高,呈“串珠样”的表现也可以间接提示骨软化症的存在。WANG 等<sup>[14]</sup>研究发现,在肿瘤位于四肢时,部分肿瘤会摄取 MDP,在全身骨显像上呈阳性表现。而在本研究 3 例患者中,2 例患者的全身骨显像均显示了原发灶的位置。目前手术切除是唯一确定的根治方法<sup>[1]</sup>,肿瘤切除后,血磷短期内可以恢复正常,患者未矿化的骨骼可以再次矿化,疼痛症状得到明显改善,全身骨显像摄取明显减淡。

综上所述,全身骨显像可作为诊断 TIO 的一种重要的手段,其骨显像特征:例如肋骨与肋软骨处的“串珠征”、承重四肢关节的假性骺板再激活,甚至继发性甲状旁腺功能亢进症出现的“黑颅征”“领带征”等都可给临床医生提示。再结合患者的相关病史、其他影像学表现及相关实验室检查有助于与肿瘤性疾病和其他类型代谢性骨病相鉴别。因此,了解、熟悉并掌握肿瘤性骨软化症的核素骨显像特点有利于 TIO 患者的早期诊断和治疗。

## 参考文献

[1] 倪晓琳,夏维波. 肿瘤性骨软化症的致病机制及治疗方法[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020,13(6):547-555.

[2] 李楠,吴露露,裴育,等. 肿瘤源性骨软化症的临床特征[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020,13(1):1-7.

[3] KUMAR S,DIAMOND T. Lessons learnt from delayed diagnosis of FGF-23-producing tumour-induced osteomalacia and post-operative hungry

bone syndrome[J]. Bone Rep,2020,12:100276.

- [4] 张姝,王玲,王瞳,等.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE 正电子发射断层显像/计算机断层显像对  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC 单光子发射断层显像阴性瘤源性骨软化症致病肿瘤的定位价值[J]. 中国医学科学院学报,2018,40(6):757-764.
- [5] AGRAWAL K,BHADADA S,MITTAL B R, et al. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{68}\text{Ga}$  DOTATATE PET/CT in localization of tumor causing oncogenic osteomalacia[J]. Clin Nucl Med,2015,40(1):e6-10.
- [6] 王玲. 新型  $^{68}\text{Ga}$  标记示踪剂  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-R01-MG 的基础及临床应用研究和  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE PET/CT 显像在肿瘤致骨软化症的临床应用研究[D]. 北京:北京协和医学院,2018.
- [7] BHAVANI N,REENA ASIRVATHAM A,KALLUR K, et al. Utility of Gallium-68 DOTANOC PET/CT in the localization of Tumour-induced osteomalacia[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2016,84(1):134-140.
- [8] 钟媛,黄媛媛,唐黎之,等. 肿瘤相关性成人低血磷骨软化症 1 例报道[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020,26(8):1175-1179.
- [9] 李伟,王向党,左庆瑶,等. 肿瘤性骨软化症特征及诊治[J]. 武警医学,2018,29(6):566-570.
- [10] 冯娟. 肿瘤性骨软化症的临床及骨微结构特征研究[D]. 北京:北京协和医学院,2017.
- [11] 单凤玲,孙贞魁,沈晨天,等. 磷酸盐尿性间叶肿瘤的临床特点及其综合影像学表现[J]. 国际放射医学核医学杂志,2021,45(8):479-485.
- [12] 伍冬林,冷西,邱士军. 骨磷酸盐尿性间叶肿瘤的影像表现及文献复习[J]. 临床放射学杂志, 2020,39(6):1162-1165.
- [13] 颜方方,陈梦宇,陈喆祎,等. 磷酸盐尿性间叶肿瘤的影像表现及诊断[J]. 中华放射学杂志, 2018,52(11):858-863.
- [14] WANG L,ZHANG S,JING H, et al. The findings on bone scintigraphy in patients with suspected tumor-induced osteomalacia should not be overlooked[J]. Clin Nucl Med,2018,43(4):239-245.