

引用本文:王洪伟,张建伟,吴云飞.单光子发射计算机断层扫描仪核素骨显像联合血清 I 型胶原羧基端肽、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 诊断乳腺癌骨转移 194 例分析[J].安徽医药, 2022, 26(3): 578-581.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.03.037.



◇临床医学◇

单光子发射计算机断层扫描仪核素骨显像联合血清 I 型胶原羧基端肽、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 诊断乳腺癌骨转移 194 例分析

王洪伟, 张建伟, 吴云飞

作者单位:驻马店市中心医院核医学科, 河南 驻马店 463000

摘要: 目的 分析单光子发射计算机断层扫描仪(SPECT)核素骨显像联合血清 I 型胶原羧基端肽(I CTP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP5b)诊断乳腺癌骨转移的临床价值。方法 选取 2016 年 1 月至 2019 年 1 月驻马店市中心医院确诊的乳腺癌病人 194 例,采用 SPECT 对入组病人进行全身显像检查,按 Soloway 骨显像分级标准分为 S_0 组($n=51$)、 S_1 组($n=56$)、 S_2 组($n=63$)和 S_3 组($n=24$),同时采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清 I CTP、TRACP5b 水平,分析 SPECT 核素骨显像检测、血清 I CTP、TRACP5b 检测以及 SPECT 核素骨显像联合血清 I CTP、TRACP5b 检测在乳腺癌骨转移诊断中的曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度。结果 SPECT 核素骨显像检查显示 194 例乳腺癌术后病人中有 143 例发生骨转移,转移率为 73.71%,共发现骨转移病灶 1 217 个; S_0 组、 S_1 组、 S_2 组和 S_3 组四组病人血清 I CTP[(4.78±3.61) μ g/L, (9.86±3.15) μ g/L, (17.02±6.35) μ g/L, (21.67±7.25) μ g/L]、TRACP5b[(3.59±4.11) U/L, (7.42±2.89) U/L, (10.23±4.68) U/L, (17.81±7.20) U/L]水平比较结果显示, S_0 组< S_1 组< S_2 组< S_3 组,组间对比差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman 相关性分析结果显示,SPECT 核素骨显像 Soloway 分级与血清 I CTP、TRACP5b 水平存在明显正相关性($P<0.05$);ROC 曲线诊断结果显示,SPECT 核素骨显像联合血清 I CTP、TRACP5b 检测对乳腺癌骨转移诊断的 AUC 为 0.954,灵敏度为 98.60%,特异度为 86.30%,均高于 SPECT 核素骨显像单独检测和血清 I CTP、TRACP5b 单独检测以及 I CTP+TRACP5b 检测。结论 SPECT 核素骨显像联合血清 I CTP、TRACP5b 检测在乳腺癌骨转移诊断中的灵敏度和特异度均较高,是一种理想的乳腺癌骨转移诊断方式。

关键词: 乳腺肿瘤; 骨转移; 单光子发射计算机断层扫描仪核素骨显像; I 型胶原羧基端肽; 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b

Analysis of 194 cases of breast cancer bone metastasis by SPECT radionuclide bone imaging combined with serum I-CTP and TRACP5b

WANG Hongwei, ZHANG Jianwei, WU Yunfei

Author Affiliation: Department of Nuclear Medicine, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan 463000, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical value of single photon emission computed tomography (SPECT) radionuclide bone imaging combined with serum type I collagen carboxyterminal telopeptide (I-CTP) and blood tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b) in the diagnosis of breast cancer bone metastasis. **Methods** A total of 194 breast cancer patients diagnosed in Zhumadian Central Hospital from January 2016 to January 2019 were selected. SPECT was used to perform whole body imaging examination on the enrolled patients, and they were divided into the S_0 group ($n=51$), S_1 group ($n=56$), S_2 group ($n=63$) and S_3 group ($n=24$) according to the Soloway bone imaging grading standard. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum I-CTP and TRACP5b. To analyze the area under the curve (AUC), sensitivity and specificity of SPECT radionuclide bone imaging detection, serum I-CTP, TRACP5b detection and SPECT radionuclide bone imaging combined with serum I-CTP and TRACP5b in the diagnosis of breast cancer bone metastasis. **Results** SPECT radionuclide bone imaging showed that 143 of 194 breast cancer patients had bone metastases, the metastasis rate was 73.71%, and there were 1,217 bone metastases. Comparison of serum I-CTP [(4.78±3.61) μ g/L, (9.86±3.15) μ g/L, (17.02±6.35) μ g/L, (21.67±7.25) μ g/L] and TRACP5b [(3.59±4.11) U/L, (7.42±2.89) U/L, (10.23±4.68) U/L, (17.81±7.20) U/L] levels in the S_0 group, S_1 group, S_2 group and S_3 group showed that the S_0 group < S_1 group < S_2 group < S_3 group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the Soloway grading of SPECT radionuclide bone imaging was significantly positively correlated with levels of serum I-CTP and TRACP5b ($P < 0.05$). ROC curve diagnosis results showed that the AUC, sensitivity and specificity of SPECT radionuclide bone imaging combined with serum I-CTP and TRACP5b detection in the diagnosis of breast cancer bone metastasis were 0.954, 98.60% and 86.30% respectively, which were higher than those of SPECT radionuclide bone imaging detection

alone or serum I-CTP detection, TRACP5b detection and I-CTP+TRACP5b detection. **Conclusion** SPECT radionuclide bone imaging combined with serum I-CTP and TRACP5b detection has high sensitivity and specificity in the diagnosis of breast cancer bone metastasis and is an ideal method for the diagnosis of breast cancer bone metastasis.

Key words: Breast neoplasms; Bone metastasis; Single photon emission computed tomography radionuclide bone imaging; Type I collagen carboxy terminal telopeptide; Tartrate-resistant acid phosphatase 5b

乳腺癌是全世界女性最常见的癌症死亡原因,据统计,2018年全世界大约有62.6万人死于乳腺癌^[1-2]。远处转移是乳腺癌治疗失败的原因之一,其中骨骼是乳腺癌最常见的转移部位,骨转移与病人预后不良有关^[3]。目前,乳腺癌骨转移辅助诊断的方法包括影像学检查和血清骨代谢标志物检查。单光子发射计算机断层扫描仪(single photo emission computer tomography, SPECT)核素骨显像检查诊断肿瘤骨转移灵敏度较高,但特异性较差^[4]。血清I型胶原羧基端肽(I collagen carboxyterminal telopeptide, I CTP)为骨基质I型胶原特异性组成成分,也是骨转移的标志物之一^[5]。抗酒石酸酸性磷酸酶5b(tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP5b)主要由破骨细胞分泌释放,可在一定程度上反映骨吸收和破骨细胞活性^[6]。既往研究显示,血清I CTP、TRACP5b对溶骨性骨转移或者以溶骨性骨转移为主的混合性骨转移有较高的诊断价值^[7]。本研究通过分析SPECT核素骨显像联合血清I CTP、TRACP5b诊断乳腺癌骨转移的临床价值,旨在为乳腺癌诊断、治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2019年1月驻马店市中心医院确诊的乳腺癌病人194例。纳入标准:①经病理学检查诊断为乳腺癌;②均接受SPECT核素骨显像检查;③入组前未接受放化疗等治疗;④预计生存时间>1年。排除标准:①合并既往骨代谢疾病史、甲状腺功能亢进病史者;②合并其他恶性肿瘤者;③除骨骼以外其他部位转移者;④局部复发者;⑤严重心、脑、血管疾病者。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或其近亲属签署知情同意书。将1年随访时间内得到的SPECT核素骨显像检查结果按Soloway骨显像分级标准分组,分为S₀组(无骨转移病灶, n=51)、S₁组(1~5个骨转移病灶, n=56)、S₂组(6~19个骨转移病灶, n=63)和S₃组(≥20个骨转移病灶或者超级骨显像, n=24)。乳腺癌骨转移诊断标准参考文献[8]。

1.2 仪器和试剂 SPECT核素骨显像检查采用美国GE公司的SPECT仪,探头型号Discovery VH,血清骨代谢标志物检查采用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒和酶标仪, I CTP ELISA试剂盒购买自上海晶抗生物工程公司, TRACP5b ELISA试剂盒购买自上海盖宁生物科技有限公司,酶标仪购买自广东丹利科技有限公司。

1.3 方法 通过病人肘静脉注射骨显像剂^{99m}Tc-MDP,期间嘱咐病人尽量多喝水,2~3 h内进行全身骨显像检查,检查前嘱咐病人尽量排尽尿液,让病人躺到扫描床上,仰卧位,使用双探头从前位和后位同时进行图像采集,扫描条件:能峰140 keV,窗宽20%,矩阵256×1 024,速度15~20 cm/min,放大倍数:1.0~1.5,以获得从头到足连续扫描的全身骨骼图像,由3名资深医师进行双盲阅片。于完成SPECT核素骨显像检查后1周进行血清I CTP、TRACP5b检查。收集入组病人晨起空腹状态下外周静脉血3 mL,采用ELISA检测血清I CTP、TRACP5b水平。

1.4 观察指标 分析病人SPECT核素骨显像检查结果,并比较各组乳腺癌病人血清I CTP、TRACP5b水平差异,分析SPECT核素骨显像Soloway分级与血清I CTP、TRACP5b水平的相关性,评估SPECT核素骨显像联合血清I CTP、TRACP5b检测对乳腺癌骨转移的诊断价值。

1.5 统计学方法 统计学计算用SPSS 21.0软件进行,各组计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间的两两比较采用Bonferroni校正法;计数资料结果以例(%)表示,比较用 χ^2 检验;相关性用Spearman相关性分析;诊断价值用ROC曲线分析。 $P<0.05$,对比差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组病人基线资料比较 四组病人年龄、病理类型、手术方法基线资料比较,均差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 SPECT核素骨显像检查 194例乳腺癌术后病人,1年随访内2.2SPECT核素骨显像检查显示骨转移143例,转移率为73.71%,共发现骨转移病灶1 217个,骨转移累及部位包括肋骨、中轴骨(腰椎、胸椎),以及盆骨。

2.3 四组病人血清I CTP、TRACP5b水平比较 四组病人血清I CTP、TRACP5b水平比较结果显示, S₀组<S₁组<S₂组<S₃组,组间对比差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 四组乳腺癌病人基线资料比较

指标	S ₀ 组(n=51)	S ₁ 组(n=56)	S ₂ 组(n=63)	S ₃ 组(n=24)	<i>F</i> (χ^2)值	<i>P</i> 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.82±9.95	57.39±9.71	58.04±10.12	58.27±8.86	0.19	0.900
病理类型/例					(3.87)	0.919
浸润性导管癌	23	28	30	12		
浸润性小叶癌	17	14	19	6		
髓样癌	9	11	8	5		
乳头状癌	2	3	6	1		
手术方法/例					(9.76)	0.135
乳腺癌根治术	13	15	11	12		
改良根治术	34	36	33	10		
扩大根治术	4	5	9	2		

表2 四组乳腺癌病人血清 I CTP、TRACP5b 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	I CTP/($\mu\text{g/L}$)	TRACP5b/(U/L)
S ₀ 组	51	4.78±3.61	3.59±4.11
S ₁ 组	56	9.86±3.15 ^①	7.42±2.89 ^①
S ₂ 组	63	17.02±6.35 ^{①②}	10.23±4.68 ^{①②}
S ₃ 组	24	21.67±7.25 ^{①②③}	17.81±7.20 ^{①②③}
<i>F</i> 值		86.85	58.52
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: I CTP 为血清 I 型胶原羧基端肽, TRACP5b 为抗酒石酸酸性磷酸酶 5b。

①与 S₀ 组相比, *P*<0.05。②与 S₁ 组相比, *P*<0.05。③与 S₂ 组相比, *P*<0.05。

2.4 SPECT 核素骨显像 Soloway 分级与血清 I CTP、TRACP5b 水平的相关性分析 SPECT 核素骨显像 Soloway 分级与血清 I CTP、TRACP5b 水平存在明显正相关性($r=0.286, P=0.001; r=0.249, P=0.003$), 提示病人血清 I CTP、TRACP5b 水平越高, SPECT 核素骨显像 Soloway 分级也就越高。

2.5 SPECT 核素骨显像联合血清 I CTP、TRACP5b 检测对乳腺癌骨转移的诊断价值分析 SPECT 核素骨显像联合血清 I CTP、TRACP5b 检测对乳腺癌骨转移诊断的曲线下面积(AUC)为 0.954, 灵敏度为 98.60%, 特异度为 86.30%, 均高于 SPECT 核素骨显像单独检测和血清 I CTP、TRACP5b 单独检测以及 I CTP+TRACP5b 检测。见表 3。

表3 SPECT 核素骨显像联合血清 I CTP、TRACP5b 检测对乳腺癌骨转移的诊断价值

指标	AUC	95%CI	灵敏度/%	特异度/%
SPECT 核素骨显像	0.686	0.593~0.779	90.20	47.10
I CTP	0.915	0.870~0.959	88.10	86.30
TRACP5b	0.828	0.757~0.900	81.10	82.40
I CTP+TRACP5b	0.939	0.896~0.982	90.90	84.30
联合诊断	0.954	0.912~0.996	98.60	86.30

注: SPECT 为单光子发射计算机断层扫描仪, I CTP 为血清 I 型胶原羧基端肽, TRACP5b 为抗酒石酸酸性磷酸酶 5b, AUC 为曲线下面积。

3 讨论

越来越多的证据表明, 遗传因素和环境因素均可能与乳腺癌的发生和发展有关^[9-10]。骨转移是恶性肿瘤最为常见的并发症之一, 尤其是乳腺癌早期极易发生骨转移, 乳腺癌骨转移病人总体生存期大约为 2 年^[11]。研究表明, 乳腺 X 线、磁共振成像、计算机断层扫描、正电子发射断层扫描以及 SPECT 核素骨显像等成像技术均可用于乳腺癌骨转移的诊断, 其中 SPECT 核素骨显像是目前公认的可尽早发现肿瘤骨转移病灶最为灵敏的检查手段^[12-13]。SPECT 检查原理为经肘静脉注射骨显像剂 ^{99m}Tc-MDP 以后, ^{99m}Tc-MDP 将随血液流动进入全身骨骼, 进而与骨骼组织中的无机物羟基磷灰石晶体发生反应, 并与骨骼组织中有有机成分结合, 通过 SPECT 检测放射性核素骨显像剂在骨骼内的分布情况, 进而得到全身骨骼影像^[14]。本研究通过 1 年随访内 SPECT 核素骨显像检查发现, 194 例乳腺癌术后病人中有 143 例发生骨转移, 转移率为 73.71%, 共发现累及部位包括肋骨、中轴骨以及盆骨的骨转移病灶 1 217 个。与既往报道的高达 75% 的乳腺癌病人最终会发生骨转移结论一致^[15]。但单独 SPECT 检测特异度较低, 如若合并其他骨骼疾病在扫描图像上均会出现异常骨显像剂增高影^[16]。

而除了影像学检查手段之一, 各种生化标志物的检测也可作为诊断乳腺癌的有效手段之一。I CTP 是 I 型胶原的代谢产物, 血清中 I CTP 水平可体现 I 型胶原降解速率和骨质病理性破坏程度^[17]。I CTP 不仅可以作为骨转移的标志物, 也可作为多种恶性肿瘤治疗和预后评估的指标^[18]。吴春娇等^[19]研究显示, 乳腺癌多处骨转移病人血清 I CTP 水平显著高于一处骨转移病人, 治疗后疾病稳定和缓解病人血清 I CTP 水平显著低于治疗前, 血清 I CTP 对乳腺癌骨转移早期诊断有一定意义。TRACP5b 由破骨细胞分泌进入血液系统, 并可降解

骨骼组织中的钙磷矿化底物,血清中TRACP5b含量可体现骨代谢状况^[20]。Feng等^[21]报道指出,乳腺癌骨转移病人TRACP5b表达水平显著高于非转移病人和良性病变病人,且乳腺癌骨转移病人TRACP5b表达水平与肿瘤结节数、淋巴结转移、肿瘤局部浸润以及TNM分期有关,TRACP5b可能参与乳腺癌骨转移的发生和发展。本研究通过对比不同骨转移程度乳腺癌病人血清 I CTP、TRACP5b水平发现, S_0 组 $<S_1$ 组 $<S_2$ 组 $<S_3$ 组,且组间对比差异有统计学意义,表明血清 I CTP、TRACP5b水平与乳腺癌骨转移密切相关。检测血清 I CTP、TRACP5b水平可用于评估骨质破坏程度,可能用于作为乳腺癌骨转移的有效诊断指标。相关性分析结果进一步显示,SPECT核素骨显像Soloway分级与血清 I CTP、TRACP5b水平均存在明显正相关性,表明病人血清 I CTP、TRACP5b水平越高,SPECT核素骨显像Soloway分级越高,监测血清 I CTP、TRACP5b水平可在一定程度上提示骨转移程度,临床上需要引起足够重视。此外,本研究结果还显示,相比于SPECT核素骨显像单独检测和血清 I CTP、TRACP5b单独检测以及 I CTP+TRACP5b检测,SPECT核素骨显像联合血清 I CTP、TRACP5b检测诊断乳腺癌骨转移的AUC、灵敏度和特异度均更高,表明SPECT核素骨显像联合血清 I CTP、TRACP5b检测可提高对乳腺癌骨转移的诊断价值,效果理想。其他研究也显示,全身骨显像联合血清标志物检测,可提高对乳腺癌骨转移的检出率,为临床上乳腺癌骨转移诊断提供辅助依据^[16]。但本研究纳入样本数量有限,SPECT核素骨显像诊断特异性不高,故SPECT核素骨显像联合血清 I CTP、TRACP5b检测对乳腺癌骨转移诊断的临床价值有待纳入更多样本以及进行更加深入的研究以佐证。

综上所述,乳腺癌骨转移病人血清 I CTP、TRACP5b水平显著升高,SPECT核素骨显像联合血清 I CTP、TRACP5b检测在乳腺癌骨转移诊断中的灵敏度和特异度均较高,是一种理想的乳腺癌骨转移诊断方式,值得借鉴。

参考文献

- [1] ZAVALA VA, SERRANO-GOMEZ SJ, DUTIL J, et al. Genetic epidemiology of breast cancer in Latin America[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(2): 10020153. DOI: 10.3390/genes10020153.
- [2] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941-1953.
- [3] TULOTTA C, OTTEWELL P. The role of IL-1B in breast cancer bone metastasis[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(7): R421-R434.
- [4] VAZ S, USMANI S, GNANASEGARAN G, et al. Molecular imaging of bone metastases using bone targeted tracers[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 63(2): 112-128.
- [5] 马荣军, 杨世伟, 袁晓莉, 等. 蛋白酶体抑制剂对骨髓瘤病患者血清骨代谢物的影响及临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(26): 2032-2035.
- [6] MIRA-PASCUAL L, PATLAKA C, DESAI S, et al. A novel sandwich ELISA for tartrate-resistant acid phosphatase 5a and 5b protein reveals that both isoforms are secreted by differentiating osteoclasts and correlate to the type I collagen degradation marker CTX-I in vivo and in vitro[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106(2): 194-207.
- [7] GREENBLATT MB, TSAI JN, WEIN MN. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(2): 464-474.
- [8] 乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家组. 乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识(2008版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(2): 156-159.
- [9] JAFARI SH, SAADATPOUR Z, SALMANINEJAD A, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5200-5213.
- [10] 张金山, 朱宗恒, 王钢胜, 等. 乳腺癌组织中ING4, HIF-1 α 和HIF-2 α 表达及与肿瘤微血管新生的关系[J]. *安徽医药*, 2017, 21(5): 847-851.
- [11] ZULAUF N, BRÜGGMANN D, GRONEBERG D, et al. Expressiveness of bone markers in breast cancer with bone metastases[J]. *Oncology*, 2019, 97(4): 236-244.
- [12] SIMANEK M, KORANDA P. SPECT/CT imaging in breast cancer - current status and challenges[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, 160(4): 474-483.
- [13] 朱晓玲, 范晓黎, 吴晓莉, 等. 磁共振联合多种功能成像对乳腺癌的诊断价值[J]. *安徽医药*, 2017, 21(10): 1833-1836.
- [14] 洪浩然, 李亚明. SPECT/CT显像对原发性肿瘤骨转移的诊断价值[J]. *山东医药*, 2018, 58(12): 88-90.
- [15] 陈菲. 乳腺癌骨转移患者预后相关因素[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(2): 191-198.
- [16] 郑星, 宋丽萍. 全身骨显像联合血清CA15-3, CEA, ALP对乳腺癌骨转移的诊断价值[J]. *广东医学*, 2019, 40(16): 2326-2330.
- [17] FANG Y, QIU J, JIANG ZB, et al. Increased serum levels of miR-214 in patients with PCa with bone metastasis may serve as a potential biomarker by targeting PTEN[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 398-405.
- [18] LUND T, ABILDGAARD N, ANDERSEN TL, et al. Multiple myeloma: changes in serum C-terminal telopeptide of collagen type I and bone-specific alkaline phosphatase can be used in daily practice to detect imminent osteolysis[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 84(5): 412-420.
- [19] 吴春娇, 马丽霞, 朱晶, 等. 联合检测乳腺癌骨转移患者中尿 I 型胶原氨基末端肽和 I 型胶原羧基末端肽的临床意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(9): 693-697.
- [20] ZHANG Q, CAO L, MIAO XD, et al. Diagnostic value of TRACP5b expression in patients with bone tumors[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(2): 557-562.
- [21] FENG C, ZHAN Y, SHAO H, et al. Postoperative expressions of TRACP5b and CA125 in patients with breast cancer and their values for monitoring bone metastasis[J]. *J BUON*, 2020, 25(2): 688-695.

(收稿日期: 2020-11-02, 修回日期: 2020-12-21)