

· 综述 ·

肺癌骨转移不典型影像学表现研究进展[△]

徐元园, 朱建忠, 李慎江*

(山东第一医科大学第二附属医院医学影像科, 山东泰安 271000)

摘要: 肺癌是全球范围内癌症相关死亡的主要原因, 死亡率极高, 其预后差与易转移的特点直接相关, 转移是肺癌进入晚期的重要标志。骨骼系统是肺癌常见的转移部位。肺癌骨转移影像学表现不典型时, 容易漏诊、误诊。肺癌骨转移不典型影像学表现主要包括部位不典型和影像学表现不典型。本文对肺癌骨转移不典型影像学表现的方式、影像学表现、诊断、影像学不足进行了总结, 并对新技术进行了展望, 以期提高对肺癌骨转移不典型影像学表现的认识, 提高肺癌骨转移影像学诊断准确率。

关键词: 肺癌, 骨转移, 不典型影像学表现

中图分类号: R738.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 20-1859-04

Research progress of atypical imaging findings of bone metastasis in lung cancer // XU Yuan-yuan, ZHU Jian-zhong, LI Shen-jiang. Department of Imageology, The Second Affiliated Hospital, Shandong First Medical University, Tai'an 271000, China

Abstract: Lung cancer is one of the most common causes leading to cancer-related death worldwide with high mortality, and its poor prognosis is directly related to tendency of metastasis, but in other word metastasis is an important sign of advanced lung cancer. Although skeletal system is common metastatic site of lung cancer, the delayed diagnosis or misdiagnosis likely happen if the imaging findings of bone metastasis in lung cancer is atypical, including unusual radiographic presentation and rare site. In this review, the imaging patterns and pitfalls of the atypical presentation of lung cancer metastasis to bone were summarized, additionally a prospect about new techniques was made in order to improve our knowledge of the atypical imaging findings of bone metastasis in lung cancer and improve the early correct diagnosis.

Key words: lung cancer, bone metastasis, atypical imaging findings

肺癌是最常见的恶性肿瘤, 其死亡率和发病率逐年升高, 很多肺癌患者在诊断时已发生转移^[1], 远处转移是肺癌患者死亡的主要原因^[2]。骨骼系统是肺癌远处转移的好发部位^[3, 4]。肺癌骨转移的发病率约为10%~15%^[5]。研究显示, 晚期肺癌骨转移的发病率高达30%~40%, 国外报道甚至高达50%^[6]。肺癌细胞通过血液、淋巴系统到达骨髓后, 开始释放可溶性介质, 激活破骨细胞、成骨细胞。其中破骨细胞会释放细胞因子, 后者会反过来促进癌细胞分泌可溶性介质, 形成恶性循环, 进一步让癌细胞在骨组织不断增生, 最终形成转移灶^[7]。影像学是诊断肺癌骨转移的主要手段^[8]。目前常用的影像学方法主要有X线、CT、MRI、放射性核素骨显像^[9], 加强影像学研究, 提高肺癌骨转移影像学不典型病例的影像学诊断准确

率, 对肺癌的预后和减少并发症方面都具有重要意义。本文对肺癌骨转移不典型影像学表现进行综述。

1 肺癌骨转移不典型影像学表现研究现状

1.1 肺癌骨转移不典型影像学表现方式

肺癌骨转移不典型影像学表现主要包括部位不典型和影像学表现不典型。肺癌骨转移最常见的部位为骨盆、脊柱、颅骨和肋骨等红骨髓集中的中轴骨^[10, 11]; 不典型部位主要包括膝、肘以下的骨骼如腕关节、手指及颌骨、鼻窦、颅底。肺癌骨转移分为3种类型: 溶骨性、成骨性、混合型^[7]; 影像学常表现为骨质破坏、局限性软组织肿块、骨质疏松等; 不典型影像学表现主要包括骨小梁间转移、肿瘤—肿瘤

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.20.07

[△]基金项目: 山东第一医科大学学术提升计划项目(编号:2019QL017); 山东医药卫生发展科技计划项目(编号:2015WS0114)

作者简介: 徐元园, 住院医师, 研究方向: 肺部病变的影像诊断, (电话)15610410096, (电子信箱)xuyuan0096@163.com

* 通信作者: 李慎江, (电话)18660866396, (电子信箱)lishenjiang1971@sina.com

转移、转移与原发肿瘤并存、关节置换后假体周围转移。

1.2 肺癌骨转移不典型影像学表现

1.2.1 肺癌骨转移部位不典型

研究显示,肺癌可转移到大多角骨、钩骨、舟骨、指骨、上颌骨、下颌骨、颞下颌关节、鼻窦、颅底^[12-19]。文献中有关腕骨转移的病例报告不足20例。很少有病例在没有其他转移的情况下被描述为腕关节转移^[12]。下颌骨转移也十分罕见^[14, 15]。肺癌腕关节骨转移影像学表现常为腕骨和掌骨的骨质疏松、骨质破坏,可伴有腕关节脱位^[12];肺癌指骨转移影像学常表现为骨质破坏伴软组织肿块^[13];肺癌颌骨转移影像学常表现为颌骨的骨质破坏伴软组织肿块,可累及牙龈^[14-16];肺癌颞下颌关节转移影像学常表现为颞下颌关节髁内溶骨性病变^[17];肺癌鼻窦转移常表现为窦壁破坏伴软组织肿块^[18];肺癌颅底转移常表现为颅底骨溶骨性破坏,临床上可表现为神经综合征,如 Garcin 综合征^[19]。胸部CT常可见原发性肺癌、纵膈淋巴结增大^[20];全身骨扫描可见患侧区域骨代谢活动弥漫性增加^[12-19]。

1.2.2 肺癌骨转移影像学表现不典型

骨小梁间转移:骨小梁间转移(intertrabecular vertebral metastasis, IVM),是癌细胞弥漫性浸润骨髓,但保留了骨小梁结构的转移^[21]。尽管在临床中很少诊断出IVM,但IVM是癌症患者尸检时最常见的骨转移形式之一,有学者认为IVM也是骨转移的一种类型^[21]。有学者将骨转移按活动性分为4种类型:溶骨性、成骨性、混合型、骨小梁间(intertrabecular vertebral metastasis, IVM)^[21]。由于骨小梁结构是完整的,许多成像技术如X线、CT、骨扫描往往不能显示任何异常,目前F-18-FDG PET/CT、MR能显示IVM^[21]。F-18-FDG PET/CT无论骨骼结构是否完整都能够显示癌细胞高代谢的存在,其显示IVM灵敏度和特异度分别为90.5%~96.0%和96.0%~98.0%^[21]。IVM在F-18-FDG PET/CT常表现为肺部原发病灶及多处骨FDG的高摄取^[21]。MRI也可检测到IVM,检出率为94.6%~100%,IVM在T1-weighted images表现为低信号,在T2-weighted images表现为高信号^[21]。虽然目前还没有18-F-FDG PET/CT和MRI在检测IVM方面的对比研究,但18-F-FDG PET/CT在没有主要目标病灶时,可能更有优势^[21]。

肿瘤—肿瘤转移:肿瘤—肿瘤转移即远处肿瘤转移至另一不同病理学类型的肿瘤上。肿瘤—肿瘤转移的标准如下:多个明显独立的原发肿瘤存在且受体肿

瘤为真正的肿瘤;病灶必须是排除了肿瘤栓塞或者直接由邻近肿瘤侵犯的真正的转移瘤;排除已经转移到淋巴系统的肿瘤^[22]。根据文献综述,最常见的转移供体是肺癌,最常见的恶性受体与良性受体分别是肾细胞癌与脑膜瘤^[23]。尽管这种病例有间歇报道,但骨骼系统是非常罕见的受体^[22]。研究表明,由于良性肿瘤生长代谢比较缓慢,可以为转移瘤提供生长空间与非竞争的环境,因此转移瘤更易转移到良性肿瘤^[22]。目前,共发现有2例肺癌转移到原发骨肿瘤的报道,2例均为内生软骨瘤病患者,1例肺癌转移到其中1个内生软骨瘤病灶上,另1例肺癌转移到恶变为软骨肉瘤的病灶上^[22, 24]。发生转移的内生软骨瘤病灶除表现出内生软骨瘤的影像学特征外,T2WI还表现为:内缘模糊不规则,伴邻近骨水肿^[22]。

转移与原发肿瘤并存:转移与原发肿瘤并存是指骨骼多发病灶中,既有转移灶,也有原发肿瘤。在1例肺癌骨转移报道中,患者骨骼多发病灶中既有转移灶,也有内生软骨瘤^[22]。在MRI上内生软骨瘤表现典型,转移灶表现为:骨皮质破坏,伴周围软组织广泛水肿,T2WI信号低于内生软骨瘤^[22]。

关节置换术后假体周围转移:关节置换后假体周围骨质溶解常见于人工髋关节置换后的感染或者无菌性松动,由转移性浸润引起的假体周围骨质溶解并不常见^[25]。原发性肿瘤与外科置入物相关的病例之前有报道,但与关节置换相关的转移瘤非常罕见^[25, 26]。研究表明,人工关节周围的原发恶性肿瘤(主要是肉瘤)比转移更常见,转移瘤中肺癌来源的转移更常见^[25]。髋关节置换术后假体周围肺癌转移影像学上除了可见人工关节外,还可见膨胀性骨质破坏、假体周围骨质溶解,骨扫描可见浸润部位高摄取^[25]。

1.3 肺癌骨转移不典型影像学表现诊断

肺癌骨转移影像学表现不典型时,诊断困难,容易漏诊、误诊。对现有影像学表现不典型病例研究总结有助于提高肺癌骨转移影像学表现不典型病例的诊断准确率,改善患者预后。肺癌患者,手部长期待疼痛与肿胀,疗效不佳时,应考虑到骨转移的可能性;肺癌患者,影像学发现颌骨有骨质破坏时,应考虑到骨转移的可能性,及时活检^[14-17];鼻窦转移瘤与原发恶性肿瘤的临床表现相似,鼻窦肿瘤患者应进行全面影像学检查以免误诊,尤其是胸部CT^[18];肺癌患者出现明显神经症状时,应及时进行颅底影像学检查,以免漏诊肺癌颅底转移所引发的 Garcin 氏综合征^[19]。有学者认为吸烟促进了肺癌不典型部位的骨转移,所

以有吸烟史的肺癌患者，出现肺癌骨转移不典型部位的骨质破坏时，应考虑到骨转移的可能性^[27, 28]。有肺癌病史且CEA明显升高的患者应及时进行全面影像学检查，尤其是F-18-FDG PET/CT和MRI检查，以免漏诊IVM^[21]。同一个病灶有多种影像学特征或者多个病灶表现出不同的影像学特征时不可忽略肿瘤-肿瘤转移或者转移瘤与原发肿瘤共存的情况^[22-24]。对于关节置换术后假体周围出现无菌性骨质溶解，尤其是进展迅速的肺癌患者，必须对恶性肿瘤假体周围转移保持高度警惕，必要时活检^[25]。

总之，对肺癌患者或肺癌高危人群进行全面影像学检查，尤其是F-18-FDG PET/CT和脊柱MRI检查，非常有必要。肺癌患者，尤其是有吸烟史的肺癌患者，在骨转移的不典型部位或关节置换后假体周围出现进展迅速的骨质破坏，骨骼系统同一个病灶有多种疾病的影像学特点或者多个病灶影像学表现不同时，出现明显神经症状时，怀疑骨骼系统其他疾病而疗效不佳时，应警惕骨转移表现不典型的情况。

2 肺癌骨转移不典型影像学表现研究不足

目前常用的影像学方法主要有X线、CT、MRI、放射性核素骨显像^[9]。笔者认为，目前肺癌骨转移不典型影像学表现研究不足，包括以下几个方面：(1)肺癌骨转移不典型影像学表现比较少见，因此相关研究较少，诊断，尤其是早期诊断，比较困难，所以往往发现较晚，预后较差；(2)常规影像学检查方法，如X线、CT，往往出现明显骨质破坏等异常时，才能发现。在骨骼矿物质损失<50%的情况下，CT诊断的敏感性相对较低^[29]；(3)MRI在诊断骨转移瘤方面较骨扫描有更高的敏感性及特异性，且无辐射，但空间分辨率较低，成像时间较长，骨转移患者常伴有剧烈疼痛，往往无法耐受长时间检查^[30, 31]；(4)放射性核素骨显像是诊断肿瘤骨转移最有效的检查手段，但特异性差，如关节炎、外伤等也可出现放射性浓聚，尤其是对于肺癌不典型骨转移，容易误诊^[32-34]。另外，放射性核素显像技术普及率较低；(5)^{99m}Tc-MDP骨扫描是骨骼系统的标准核医学检查方法，但^{99m}Tc-MDP在骨中的积聚程度高度依赖于成骨细胞的活性，在富含破骨细胞、肿瘤细胞和不同程度溶骨病变中，早期往往呈假阴性^[29]。

3 肺癌骨转移不典型影像学表现研究展望

随着影像科医师与临床医师对肺癌骨转移不典型

影像学表现的认识加深，诊断的正确率将会进一步提高。WB-MRI-DWI检测肺癌骨转移的敏感性类似于18F-FDG PET/CT，成像时间相对短、无电离辐射、无需使用对比剂，具有广阔的临床应用前景^[35, 36]。随着MRI技术的进步，加强MRI解剖和功能成像研究，将会进一步提高MRI骨转移诊断的特异性和敏感性^[37]。随着放射性核素骨显像技术的进步，可能会研制出更有效的放射示踪剂，将会进一步提高骨转移诊断的特异性和敏感性，尤其是溶骨性转移诊断的特异性和敏感性^[38, 39]。虽然目前对于肺癌的形态学特征与骨转移之间的关系还有待进一步研究，随着样本的扩大、研究的深入，将会进一步提高对骨转移的认识^[40]。

总之，肺癌骨转移影像学表现不典型时，诊断困难，容易漏诊、误诊。影像学是诊断肺癌骨转移的主要手段，加强影像学研究，提高肺癌骨转移影像学诊断准确率，对改善肺癌骨转移的治疗、预后和减少并发症方面都将具有重要意义。

参考文献

- [1] 秦海江, 杨青, 张永战. 胸椎黄韧带骨化症合并硬膜囊外转移性小细胞肺癌1例[J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(21): 2014-2016.
- [2] Altorki NK, Markowitz GJ, Gao D, et al. The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis [J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(1): 9-31.
- [3] Chai XP, Yiwang E, Wang ZN, et al. Predictive and prognostic biomarkers for lung cancer bone metastasis and their therapeutic value [J]. Front Oncol, 2021, 11(14): 692788-692788.
- [4] Akoury E, Luna ASRG, Ahangar P, et al. Anti-tumor effects of low dose zoledronate on lung cancer-induced spine metastasis [J]. J Clin Med, 2019, 8(8): 1212.
- [5] Hernandez K, Wade SW, Reich A, et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 44-54.
- [6] Sathiakumar N, Delzell E, Yun HF, et al. Accuracy of medicare claim-based algorithm to detect breast, prostate, or lung cancer bone metastases [J]. Med Care, 2017, 55(12): 144-149.
- [7] Wu SY, Pan Y, Mao YY, et al. Current progress and mechanisms of bone metastasis in lung cancer: a narrative review [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(1): 439-451.
- [8] 夏前林, 付亚文, 滕小艳, 等. 肺癌骨转移患者血清NFKBIA和LETMD1的表达及诊断价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(18): 1392-1397.
- [9] Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, et al. Screening for lung cancer: CHEST Guideline and expert panel report [J]. Chest, 2018, 153(4): 954-985.

- [10] 张钦程, 张喜善. 脊柱转移性肿瘤微创治疗的研究现状 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (3): 245-248.
- [11] 王超, 石志才, 李明. 脊柱转移瘤的新型决策框架及治疗进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (13): 1211-1214.
- [12] Rinonapoli G, Caraffa A, Antenucci R. Lung cancer presenting as a metastasis to the carpal bones: a case report [J]. J Med Case Rep, 2012, 6: 384.
- [13] Peeters CM, Gosens T. Metastasis from lung carcinoma to the finger: a case report [J]. Acta Orthop Belg, 2019, 85 (1): 86-90.
- [14] Pezzuto A, Morrone M, Mici E. Unusual jaw metastasis from squamous cell lung cancer in heavy smoker: two case reports and review of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (21): e6987-6987.
- [15] Adepitan AA, Xu B, Kadempour A, et al. Metastatic solid tumors to the jaw and oral soft tissue: a retrospective clinical analysis of 44 patients from a single institution [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2016, 44 (8): 1047-1053.
- [16] Niharika B, Sankalp S, Arti A, et al. Maxillary metastasis from carcinoma lung: An unusual presentation [J]. Asian J Oncol, 2017, 3 (2): 136-138.
- [17] Guarda-Nardini L, Stellini E, Di Fiore A, et al. A rare case of misdiagnosed silent lung cancer with solitary metastasis to the temporomandibular joint condyle [J]. Oral Facial Pain Headache, 2017, 31 (2): 180-185.
- [18] 徐涵, 曹雅杰, 周宁宁, 等. 以鼻腔鼻窦转移为首发症状的肺癌误诊1例 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48 (1): 50-51.
- [19] Fukai S, Okabe N, Mine H, et al. Garcin syndrome caused by sphenoid bone metastasis of lung cancer: a case study [J]. World J Surg Oncol, 2018, 16 (1): 46-49.
- [20] Zheng YS, Huang YW, Bi GS, et al. Enlarged mediastinal lymph nodes in computed tomography are a valuable prognostic factor in non-small cell lung cancer patients with pathologically negative lymph nodes [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 10875-10886.
- [21] Morita S, Suda T, Oda C, et al. The value of 18F-FDG PET in the diagnosis of intertrabecular vertebral metastasis in a small cell lung cancer patient with a high serum CEA level [J]. Intern Med, 2019, 58 (3): 415-418.
- [22] Wang XD, Zhang XH, Pan WL, et al. Co-existence of lung carcinoma metastasis and enchondroma in the femur of a patient with Ollier disease [J]. Virchows Archiv, 2020, 479 (1): 1-5.
- [23] Yano M, Katoh T, Hamaguchi T, et al. Tumor-to-tumor metastasis from appendiceal adenocarcinoma to an ovarian mature teratoma, mimicking malignant transformation of a teratoma: a case report [J]. Diagn pathol, 2019, 14 (1): 88-93.
- [24] Aycan OE, Sebastiani E, Bianchi G, et al. Coexistence of secondary chondrosarcoma and lung carcinoma metastasis in the humerus of a patient with Ollier's disease: a case report [J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2019, 53 (1): 68-73.
- [25] Zhan HB, Gao T, Yu XL, et al. Periprosthetic metastasis following total hip arthroplasty in a patient with lung carcinoma: a case report and review of literature [J]. Medicine, 2019, 98 (3): e14071-e14071.
- [26] Fukuda R, Matsuoka M, Onodera T, et al. Angiosarcoma after revision total knee arthroplasty [J]. Knee, 2021, 28 (1): 151-158.
- [27] Condoluci A, Mazzara C, Zoccoli A, et al. Impact of smoking on lung cancer treatment effectiveness: a review [J]. Future Oncol, 2016, 12 (18): 2149-2161.
- [28] Jin M, Li GC, Liu W, et al. Cigarette smoking induces aberrant N⁶-methyladenosine of DAPK2 to promote non-small cell lung cancer progression by activating NF-κB pathway [J]. Cancer Lett, 2021, 518 (2): 214-229.
- [29] Shao GQ, Gu W, Guo MH, et al. Clinical study of ^{99m}Tc-3P-RGD2 peptide imaging in osteolytic bone metastasis [J]. Oncotarget, 2017, 8 (43): 75587-75596.
- [30] Paruthikunnan SM, Kadavigere R, Karegowda LH. Accuracy of whole-body DWI for metastases screening in a diverse group of malignancies: comparison with conventional cross-sectional imaging and nuclear scintigraphy [J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 209 (3): 477-490.
- [31] Jin JJ, Xu TT, Li YF, et al. Effect of the standardized management of cancer pain on patients with bone metastasis of lung cancer in China [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12 (default): 5903-5907.
- [32] Wu FY, Jiang Y, Ma L, et al. Detection of bone metastases in patients with cancer: ^{99m}Tc-MDP bone scan and 18F-FDG PET/CT [J]. Biomed Res, 2017, 28 (3): 1299-1304.
- [33] Noriega-Álvarez E, Gadea LD, Díez MPO, et al. Role of Nuclear Medicine in the diagnosis of musculoskeletal infection: a review [J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed), 2019, 38 (6): 397-407.
- [34] Montse MF. Clinical applications of nuclear medicine in the diagnosis and evaluation of musculoskeletal sports injuries [J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed), 2020, 39 (2): 112-134.
- [35] Stecco A, Trisoglio A, Soligo E, et al. Whole-body mri with diffusion-weighted imaging in bone metastases: a narrative review [J]. Diagnostics, 2018, 8 (3): 45-45.
- [36] Usuda K, Iwai S, Yamagata A, et al. Diffusion weighted whole body imaging with background suppression (DWIBS) is effective and economical for detection of metastasis or recurrence of lung cancer [J]. Thorac Cancer, 2021, 12 (5): 676-684.
- [37] Wielputz MO. Making contrast material obsolete: functional lung imaging with MRI [J]. Radiology, 2020, 296 (1): 200-201.
- [38] Guo R, Meng XX, Wang F, et al. Ga-68-P15-041, a novel bone imaging agent for diagnosis of bone metastases [J]. Front Oncol, 2021, 11: 766851.
- [39] Zha ZH, Wu ZH, Choi SR, et al. A new [⁶⁸Ga]Ga-HBED-CC-bisphosphonate as a bone imaging agent [J]. Mol Pharm, 2020, 17 (5): 1674-1684.
- [40] Hwang KE, Oh SJ, Park C, et al. Computed tomography morphologic features of pulmonary adenocarcinoma with brain/bone metastasis [J]. Kor J Intern Med, 2018, 33 (2): 340-346.

(收稿:2021-12-01 修回:2022-04-14)

(同行评议专家: 于秀淳)

(本文编辑: 宁桦)