

其他内分泌疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001875

生长抑素受体全身显像与 SPECT/CT 断层融合显像 诊断肾上腺嗜铬细胞瘤的临床价值

蒋媛媛, 景红丽, 侯国柱, 陈黎波, 程午樱

(中国医学科学院北京协和医学院、北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室, 北京 100730)

【摘要】目的:比较和评价生长抑素受体全身显像与 SPECT/CT 断层融合显像诊断肾上腺嗜铬细胞瘤的临床价值。**方法:**83 例临床疑诊肾上腺嗜铬细胞瘤患者,均进行生长抑素受体全身显像与断层融合 SPECT/CT 显像,并与手术病理比较。**结果:**83 例患者生长抑素受体全身显像阳性 19 例,其中 17 例病理证实为嗜铬细胞瘤,阴性 64 例中有 24 例病理为嗜铬细胞瘤;SPECT/CT 断层融合显像阳性 56 例中的 38 例病理证实为嗜铬细胞瘤,阴性 27 例中有 3 例病理为嗜铬细胞瘤。生长抑素受体全身显像诊断肾上腺嗜铬细胞瘤的敏感度、特异度、准确性、阳性预测值及阴性预测值分别为 41.5%、95.2%、68.7%、89.5%、62.5%,而断层融合显像诊断的敏感度、特异度、准确性、阳性预测值及阴性预测值分别为 92.7%、57.1%、74.7%、67.9%、88.9%。通过生长抑素全身显像检测肾上腺嗜铬细胞瘤的肿瘤长径的 ROC 曲线示:AUC 为 0.735(95%CI=0.578~0.892, $P=0.011$),肿瘤长径的阳性诊断临界值为 4.0 cm,诊断灵敏度为 76.5%,特异度为 75.0%。**结论:**生长抑素受体断层融合显像对肾上腺嗜铬细胞瘤的诊断较全身显像有更高的准确性、敏感性及阴性预测值,特别是对长径较小或囊实性病灶检出率明显高于全身显像。

【关键词】 ^{99m}Tc -HYNIC-TOC;全身显像;断层融合显像;肾上腺嗜铬细胞瘤

【中图分类号】R817.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-09-16

Clinical value of ^{99m}Tc -HYNIC-TOC whole-body scintigraphy versus single photon emission computed tomography/computed tomography in the diagnosis of adrenal pheochromocytoma

Jiang Yuanyuan, Jing Hongli, Hou Guozhu, Chen Libo, Cheng Wuying

(Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital(PUMC), Chinese Academy of Medical Science & PUMC; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine)

【Abstract】Objective:To investigate the clinical value of ^{99m}Tc -HYNIC-TOC whole-body scintigraphy and single photon emission computed tomography/computed tomography(SPECT/CT) in the diagnosis of adrenal pheochromocytoma. **Methods:**A total of 83 patients suspected of adrenal pheochromocytoma were enrolled and underwent both ^{99m}Tc -HYNIC-TOC whole-body scintigraphy and SPECT/CT. The findings of ^{99m}Tc -HYNIC-TOC whole-body scintigraphy and SPECT/CT were compared with pathological results. **Results:**Of all 83 patients, 19 obtained positive results of ^{99m}Tc -HYNIC-TOC whole-body scintigraphy, among whom 17 had pathologically confirmed pheochromocytoma; among the 64 patients with negative results on whole-body scintigraphy, 24 had pathologically confirmed pheochromocytoma. Among the 56 patients with positive results of SPECT/CT, 38 had pathologically confirmed pheochromocytoma; among the 27 patients with negative results of SPECT/CT, 3 had pathologically confirmed pheochromocytoma. In the diagnosis of adrenal pheochromocytoma, ^{99m}Tc -HYNIC-TOC whole-body scintigraphy had a sensitivity of 41.5%, a specificity of 95.2%, an accuracy of 68.7%, a positive predictive value of 89.5%, and a negative predictive value of 62.5%, while SPECT/CT had a sensitivity of 92.7%, a specificity of 57.1%, an accuracy of 74.7%, a positive predictive value of 67.9%, and a negative predictive value of 88.9%.

作者介绍:蒋媛媛, Email: 2841812180@qq.com,

研究方向:神经内分泌肿瘤的分型显像。

通信作者:程午樱, Email: cwpumch@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81101074, 81371588)。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181029.1549.002.html

(2018-10-31)

The receiver operating characteristic(ROC) curve of the long diameter of adrenal pheochromocytoma measured by ^{99m}Tc -HYNIC-TOC whole-body scintigraphy showed that the long diameter of adrenal pheochromocytoma had an area under the ROC curve of 0.735 (95% confidence interval: 0.578~0.892, $P=0.011$) at

the cut-off value of 4.0 cm, with a sensitivity of 76.5% and a specificity of 75.0% in diagnosis. **Conclusion:** Compared with ^{99m}Tc -HYNIC-TOC whole-body scintigraphy, SPECT/CT had higher accuracy, sensitivity, and negative predictive value in the diagnosis of adrenal pheochromocytoma, as well as a higher detection rate of tumor with a relatively short long diameter or solid-cystic lesions.

【Key words】 ^{99m}Tc -HYNIC-TOC; whole-body scintigraphy; single photon emission computed tomography/computed tomography; adrenal pheochromocytoma

嗜铬细胞瘤起源于肾上腺髓质、交感神经节或其他部位的嗜铬组织,肿瘤释放大量的儿茶酚胺,引起阵发性或持续性高血压和代谢紊乱症候群^[1-2]。嗜铬细胞瘤长径为 0.8~15.9 cm, CT 上主要表现为圆形、类圆形或分叶状软组织密度肿块,多为 3~5 cm,密度均匀或不均匀,大多边界清楚^[3]。较大者更容易缺血坏死及囊变,表现为密度不均或囊实性肿块,部分肿瘤大部囊变呈囊性肿块^[4-5]。

生长抑素(somatostatin, SMS)受体显像是应用放射性核素标记 SMS 类似物进行 SMS 受体阳性肿瘤定位诊断的一种技术,在神经内分泌肿瘤,特别是嗜铬细胞瘤的定性和定位诊断中因其对表达 SMS 受体肿瘤的高亲和性,日益受到重视^[6-9]。常规生长抑素受体显像是全身显像,但是很多病变因为各种原因在单纯全身显像中无法准确判定性质,可能需要进一步行 SPECT/CT 断层融合显像,相应会带来医疗费用、辐射剂量、患者耐受性等一系列问题。因此针对不同的病灶如何选择适合的显像方式,包括生长抑素受体 SPECT 全身显像和 PECT/CT 断层融合显像,成为临床上的一个必须面对和解决的难题。本文针对这一临床应用难点进行了回顾性研究分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015 年 6 月至 2018 年 5 月间临床疑诊肾上腺嗜铬细胞瘤患者 83 例,其中男 26 例,女 57 例。年龄 15~74 岁,中位年龄 45 岁,平均年龄(45.0 ± 14.4)岁,病灶长径。显像后所有患者均经手术病理确诊,其中嗜铬细胞瘤 41 例,肾上腺其他类型肿瘤 42 例。

1.2 显像剂

^{99m}Tc -HYNIC-TOC 由本科室自行标记(获得北京市药品监督管理局临床试用批件)。将 1 mL 放射性浓度为 999

MBq/mL 新鲜的 $^{99m}\text{TcO}_4$ -淋洗液加入到 HYNIC-TOC 配体液中(20 μg HYNIC-TOC, 10 mg EDDA 溶液),再加入 25 μL 氯化亚锡溶液(8 mg $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 溶解于 8 mL 0.01 mmol/L HCl),混匀后室温反应 1 h。瞬时硅胶薄层色谱法(ITLC-SG)展开,测定标记率>97.0%。

1.3 仪器

采用双探头(precedence, 荷兰飞利浦)单光子发射计算机断层摄影(SPECT)仪,带有完整的 X 线透射扫描系统(低剂量 CT, SPECT/CT),配备低能高分辨平行孔准直器;双探头 SPECT 仪(e.cam180, 西门子公司)。

1.4 显像方法

83 例嗜铬细胞瘤患者经静脉注射 ^{99m}Tc -HYNIC-TOC 350~400 MBq 后均行 1、4 h 生长抑素受体全身显像及 SPECT/CT 断层融合显像。全身显像采集速度为 16~20 cm/min,采集矩阵为 256×1024 。SPECT/CT 显像时,首先进行 X 线透射扫描,然后行 SPECT/CT 断层融合图像采集,两者轴向视野相同,采集时间在 10~15 min。CT 采集矩阵 512×512 ,层厚 3 mm;SPECT 采集矩阵 128×128 ,连续采集 360° ,双探头各旋转 180° ,每 5.6° 一帧,每帧持续 20 s,共 32 帧。

1.5 数据统计

所有数据均采用 SPSS 21.0 软件分析处理,所得数值均采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。生长抑素受体全身显像及断层融合显像中,真阳性病灶与假阴性病灶长径的比较均采用独立样本 t 检验,肿瘤长径的阳性诊断临界值由 ROC 曲线得出,计数资料的比较采用卡方检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

1.6 结果判读

所有图像由 2 位以上有经验的核医学医师判读,且采用盲法读片。任何灶性的放射性示踪剂的浓集超过该部位正常组织的摄取量,且动态观察形态和位置固定不变,即被定为阳性发现。

2 结果

83 例疑诊为肾上腺嗜铬细胞瘤的患者中,生长抑素受体全身显像阳性 19 例,其中病理证实 17 例为嗜铬细胞瘤,另外 2 例病理为肝细胞肝癌肾上腺转移和肾上腺腺瘤。生长

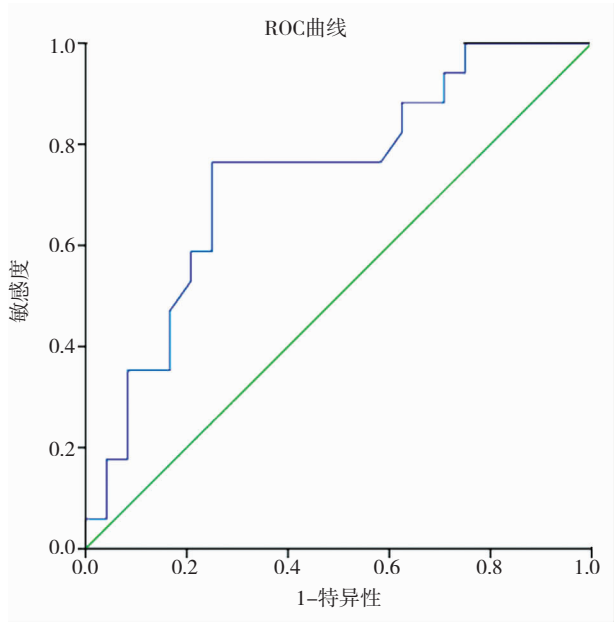
抑素受体全身显像为阴性的 64 例患者中,24 例经病理证实为嗜铬细胞瘤,其余 40 例病理分别为肾上腺腺瘤 24 例,肾上腺腺癌 4 例,肾上腺节细胞神经纤维瘤 3 例,肾上腺结节增生 2 例,肾上腺高分化脂肪肉瘤、肾上腺海绵状血管瘤、肾上腺淋巴瘤、肾上腺髓脂肪瘤、肾上腺血管母细胞瘤、肾上腺结核及肾上腺假性囊肿各 1 例。

生长抑素受体 SPECT/CT 断层融合显像中提示阳性病例 56 例。其中 38 例病理证实为嗜铬细胞瘤,其余 18 例阳性结果患者手术提示分别为肾上腺腺瘤 10 例,肾上腺腺癌 2 例,肾上腺脂肪肉瘤、肾上腺节细胞神经瘤、肾上腺结核、肾上腺淋巴瘤、肾上腺结节增生及肝细胞肝癌肾上腺转移各 1 例。上述 18 例肾上腺其他类型肿瘤病灶中除肝细胞肝癌转移和 2 例肾上腺腺瘤以外对放射性显像剂的摄取程度均较低。断层融合显像提示阴性的 27 例中,3 例经病理证实为嗜铬细胞瘤,其余 24 例临床随访分别为肾上腺腺瘤 15 例,肾上腺节细胞神经纤维瘤 3 例,肾上腺腺癌、肾上腺结节增生、肾上腺海绵状血管瘤、肾上腺假性囊肿、肾上腺血管母细胞瘤及肾上腺髓脂肪瘤各 1 例。

生长抑素受体全身显像诊断肾上腺嗜铬细胞瘤的敏感度、特异度、准确性、阳性预测值及阴性预测值分别为 41.5%、95.2%、68.7%、89.5%及 62.5%;而断层融合显像诊断肾上腺嗜铬细胞瘤的敏感度、特异度、准确性、阳性预测值及阴性预测值分别为 92.7%、57.1%、74.7%、67.9%及 88.9%。见表 1、表 2。

在生长抑素受体全身显像真阳性 17 例中,病灶长径为 (2.5~11.1) cm,平均值为 (5.3 ± 2.1) cm;全身显像假阴性 24 例,病灶长径为 (1.8~8.0) cm,平均值为 (3.7 ± 1.6) cm, $t = -2.69, P = 0.010$ 。通过生长抑素全身显像检测肾上腺嗜铬细胞瘤的肿瘤长径的 ROC 曲线示:AUC 为 0.735 (95%CI=0.578~0.892, $P = 0.011$),肿瘤长径的阳性诊断临界值为 4.0 cm,诊断灵敏度为 76.5%,特异度为 75.0%(图 1)。断层融合显像检

测肾上腺嗜铬细胞瘤的肿瘤长径的 ROC 曲线示:AUC 为 0.715 (95%CI=0.506~0.923, $P = 0.220$),提示断层融合显像受肿瘤长径值的影响在统计学上不显著。



AUC 为 0.735 (95%CI=0.578 0.892, $P = 0.011$),肿瘤长径的阳性临界值为 4 cm,诊断灵敏度为 76.5%,特异度为 75.0%

图 1 生长抑素平面显像检测肾上腺嗜铬细胞瘤肿瘤长径的 ROC 曲线

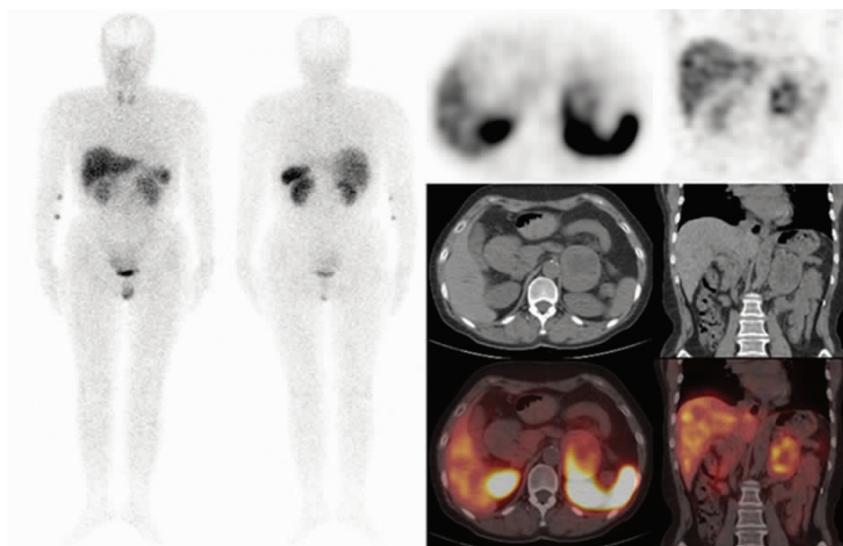
在生长抑素受体全身显像假阴性的 24 例病例中,6 例病灶内部存在较大面积的囊性低密度区,并且表现为放射性缺损区,长径值分别为 4.6、5.0、5.7、5.8、7.0、8.0 cm,该 6 例病灶全部由断层融合显像所检出(图 2)。有 3 例在断层融合显像上亦表现为假阴性结果,肿瘤大小分别为 2.3、3.4、3.7 cm。其余 15 例全身显像假阴性病灶均由断层融合显像检出(图 3)。

表 1 生长抑素受体全身显像和断层融合显像诊断肾上腺嗜铬细胞瘤的四格表

病理嗜铬细胞瘤	生长抑素受体全身显像		生长抑素受体断层融合显像	
	+	-	+	-
+(嗜铬细胞瘤)	17	24	38	3
-(非嗜铬细胞瘤)	2	40	18	24
合计	19	64	56	27

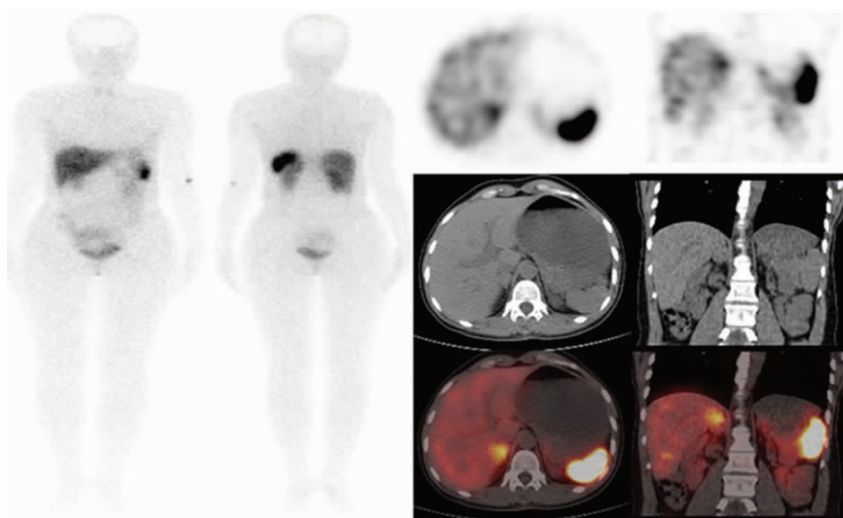
表 2 生长抑素受体全身显像和断层融合显像诊断肾上腺嗜铬细胞瘤敏感度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值的比较 (%)

检查方法	敏感度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
生长抑素受体全身显像	41.5	95.2	68.7	89.5	62.5
生长抑素受体断层融合显像	92.7	57.1	74.7	67.9	88.9
χ^2 值	24.4	16.8	0.742	3.39	6.337
P 值	0.000	0.000	0.389	0.066	0.012



女性患者,66岁,在生长抑素受体全身显像上表现为阴性,在断层显像上表现为阳性,病灶呈囊实性,长径为 5.8 cm

图2 左肾上腺嗜铬细胞瘤断层融合显像



女性患者,44岁,在生长抑素受体全身显像上表现为阴性,在断层显像上表现为阳性,病灶长径为 2.4 cm

图3 右肾上腺嗜铬细胞瘤断层融合显像

3 讨论

本研究结果显示,生长抑素受体断层融合显像对肾上腺嗜铬细胞瘤的检出敏感度(92.7%)明显高于生长抑素受体全身显像(41.5%)。生长抑素受体全身显像由于受仪器本身空间分辨率较低的限制以及肾上腺区周围正常器官对放射性示踪剂的高摄取,容易造成假阴性显像。SPECT/CT 断层融合显像技术的应用能够提高 ^{99m}Tc -HTOC 生长抑素受体显像的分辨率,同时提高嗜铬细胞瘤的诊断准确性^[9]。

通过分析肿瘤长径与全身显像检查结果的关系,

得出在肿瘤长径临界值为 4.0 cm 的时候,全身显像的诊断灵敏度为 76.5%,诊断特异度为 75.0%,提示肿瘤的长径值与全身显像的检出有一定的关系,而断层融合显像检测肾上腺嗜铬细胞瘤的肿瘤长径的 ROC 曲线提示断层显像对病灶的检出受肿瘤长径值的影响不大。因此,为了提高病灶的检出敏感度,建议病灶长径小于 4.0 cm 的患者加行 SPECT/CT 断层融合显像,目前仍需要更多的数据及研究来支持这一观点。

在生长抑素受体全身显像假阴性的 24 个病例中观察到 6 例患者病灶内部存在较大面积因坏死、液化或者囊变而形成的低密度区,并且没有放射性示踪剂的摄取。该 6 例病灶的实性部分在断层融合

显像上表现为对生长抑素受体的中到高度表达,内部较大面积的放射性缺损区可以造成全身显像假阴性的表现,而断层融合显像可以弥补全身显像的这一缺陷。

全身显像假阴性病例中另有 3 例患者在生长抑素受体全身显像及断层融合显像上均表现为假阴性。研究表明 SSTR 共有 5 种亚型,分别为 SSTR1、SSTR2A、SSTR3、SSTR4 和 SSTR5^[10-11]。^{99m}Tc-¹¹¹In-TOC 与 SSTR 不同亚型的结合能力不同,其中与 SSTR2 高度亲和,与 SSTR5 中度亲和,与 SSTR3 低度亲和,而与 SSTR1 和 SSTR4 没有亲和力^[12-14]。部分肾上腺嗜铬细胞瘤的 ^{99m}Tc-¹¹¹In-TOC 生长抑素受体全身显像和断层融合显像结果为阴性,病灶表现为没有放射性示踪剂的摄取,为假阴性结果。可能的原因为这部分嗜铬细胞瘤不表达 SSTR,或表达 SSTR1 和 SSTR4,即使表达 SSTR2 但表达水平低,从而造成假阴性的表现^[15-16]。其余 15 例全身显像假阴性患者均由断层融合显像所检出,且病灶长径均小于 4.0 cm;长径较小的病灶由于受仪器本身空间分辨力较低的限制以及肾上腺区周围正常器官肝脏或脾脏对放射性示踪剂的高摄取在全身显像上表现为假阴性,断层融合显像的应用则有效地消除了周围脏器的这一影响。

本研究中有 18 例病例在断层融合显像上表现为假阳性。研究表明,除肾上腺嗜铬细胞瘤以外,肾上腺腺瘤、肾上腺腺癌等其他类型的肾上腺肿瘤也可以表达生长抑素受体,在断层融合显像上表现为放射性示踪剂摄取,呈假阳性结果^[17]。同时本研究也发现在断层融合显像中肾上腺其他类型肿瘤病灶对放射性示踪剂的摄取程度大多低于肾上腺嗜铬细胞瘤。以肝脏的放射性示踪剂摄取程度为参照标准,断层融合显像假阳性 18 例,其中 3 例(16.7%)患者的摄取程度高于肝脏,分别是 1 例肝细胞肝癌肾上腺转移患者和 2 例肾上腺腺瘤患者,15 例(83.3%)低于肝脏;而断层融合显像真阳性 38 例患者中,31 例(81.6%)患者病灶的放射性示踪剂摄取程度高于或等于肝脏,7 例(18.4%)低于肝脏。此发现或许对断层融合显像上肾上腺嗜铬细胞瘤和其他类型肿瘤的鉴别诊断有一定参考意义。

生长抑素受体断层融合显像对肾上腺嗜铬细胞瘤的诊断较全身显像有更高的敏感度;特别是对长径较小或囊实性病灶检出率明显高于全身显像。本研究就造成全身显像假阴性的原因进行了一个初步探索,发现肿瘤长径偏小或者长径偏大但是内部有较大面积坏死可以引起全身显像假阴性表现。

因而为减少误诊率,对此类特点的肿瘤应常规加行 SPECT/CT 断层融合显像。但是仍有部分嗜铬细胞瘤在全身显像上的假阴性表现目前尚不能解释,或许是和肿瘤的 Ki67 指数有关,尚有待更多的研究来证实。

参 考 文 献

- [1] Sundin A, Garske U, Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, 21(1): 69-85.
- [2] Jellouli M, Gargah T. [Adrenal pheochromocytoma; diagnostic and therapeutic difficulties][J]. Pan Afr Med J, 2015, 22: 135.
- [3] 罗小平, 赵余祥, 陈奕奕. 嗜铬细胞瘤的 MSCT 诊断及鉴别诊断[J]. 放射学实践, 2010, (5): 537-539.
- [4] 邹东鲁, 吴贵华, 刘昌华. 肾上腺囊性病影像学诊断与鉴别诊断[J]. 医疗卫生装备, 2010, (4): 209-210.
- [5] Wong KK, Fig LM, Youssef E, et al. Endocrine scintigraphy with hybrid SPECT/CT[J]. Endocr Rev, 2014, 35(5): 717-746.
- [6] 景红丽, 李方, 杜延荣, 等. ^{99m}Tc-HYNIC-TOC 显像诊断肾上腺嗜铬细胞瘤的临床价值[J]. 中国医刊, 2011, (7): 39-41.
- [7] Chen L, Li F, Zhuang H, et al. ^{99m}Tc-HYNIC-TOC scintigraphy is superior to ¹³¹I-MIBG imaging in the evaluation of extraadrenal pheochromocytoma[J]. J Nucl Med, 2009, 50(3): 397-400.
- [8] Qiao Z, Zhang J, Jin X, et al. ^{99m}Tc-HYNIC-TOC imaging in the evaluation of pancreatic masses which are potential neuroendocrine tumors[J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(5): 397-400.
- [9] Lupsan N, Resiga L, Bosca AB, et al. Diagnostic reevaluation of 17 cases of pheochromocytoma - a retrospective study[J]. Rom J Morphol Embryol, 2016, 57(2 Suppl): 651-661.
- [10] 白永利, 王林, 董莉. ^{99m}Tc-octreotide 显像在嗜铬细胞瘤定位诊断中的临床应用[J]. 现代肿瘤医学, 2017, (23): 3852-3854.
- [11] Zdrojowy-Welan A, Bednarek-Tupikowska G. Challenges in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma syndrome[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2014, 35(5): 355-358.
- [12] 景红丽, 李方. ^{99m}Tc-HYNIC-TOC 显像诊断生长抑素受体阳性肿瘤[J]. 中国医学影像技术, 2004, (10): 1490-1493.
- [13] 李方, 陈黎波, 景红丽, 等. ^{99m}Tc-HYNIC-TOC-生长抑素受体肿瘤显像的临床应用[J]. 中国医学科学院学报, 2003, (5): 563-566.
- [14] Alface MM, Moniz P, Jesus S, et al. Pheochromocytoma: clinical review based on a rare case in adolescence[J]. BMJ Case Rep, 2015, 2015.
- [15] 巴建涛, 李方, 林岩松, 等. SPECT/CT 图像融合显像定位诊断异位或转移性嗜铬细胞瘤的应用价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2004, (1): 9-11.
- [16] Wong KK, Gandhi A, Viglianti BL, et al. Endocrine radionuclide scintigraphy with fusion single photon emission computed tomography/computed tomography[J]. World J Radiol, 2016, 8(6): 635-655.
- [17] Wong KK, Chondrogiannis S, Fuster D, et al. Additional value of hybrid SPECT/CT systems in neuroendocrine tumors, adrenal tumors, pheochromocytomas and paragangliomas[J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2017, 36(2): 103-109.

(责任编辑:唐秋姗)