

· 影像医学研究 ·

神经内分泌肿瘤⁶⁸Ga-DOTA-NOC肝脏和胰腺摄取变异性研究

付晶晶, 张川, 王峰*

南京医科大学附属南京医院核医学科, 江苏 南京 210009

[摘要] 目的:探讨胰腺和肝脏摄取⁶⁸Ga-DOTA-NOC的规律,用于早期诊断胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumor, pNET)。方法:回顾性收集70例符合要求的⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT受检者资料,分为全身显像阴性组(A组,53例)和胰腺原发单个病灶神经内分泌肿瘤组(B组,17例),A组依据有、无肿瘤病史再分为C组和D组,进行体积感兴趣区(volume regions of interest, vROI)勾画,获得最大标准摄取值(maximum of standard uptake value, SUV_{max})。结果:病灶SUV_{max}=26.34±17.31,胰钩突SUV_{max}=8.46±4.29,胰体尾SUV_{max}=2.38±0.66。B组、C组和D组肝脏的SUV_{max}值分别为7.31±1.89、8.60±1.99和9.75±2.94,单因素方差分析: $F=5.047, P=0.009$,组间差异有统计学意义。结论:病灶、胰腺和肝脏摄取⁶⁸Ga-DOTA-NOC的SUV_{max}值是较好的临床评估界值。

[关键词] 生长抑素受体;⁶⁸Ga-DOTA-NOC;神经内分泌肿瘤;胰腺;肝脏

[中图分类号] R736.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)07-1044-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20190722

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumor, pNET)又称胰岛细胞腺瘤,是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的具有显著异质性且生物学行为各异的潜在恶性肿瘤,包括高分化pNET和低分化的胰腺神经内分泌癌(pancreatic neuroendocrine carcinoma, pNEC),前者高表达生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR),后者由于分化程度较低,SSTR表达不上调,甚至减低^[1]。根据有无临床症状分为功能型(如胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤等)和无功能型。功能型pNET因其肽类激素分泌增高,呈现相对典型临床症状,如胰岛素过度分泌致低血糖症状,或胃泌素大量分泌致胃溃疡及消化道出血。无功能pNET起病隐袭,诊断明确时常多发肝转移。非功能型单病灶pNET,直径<2 cm时,局部切除预后良好^[1],但多数患者临床确诊时已属中晚期,失去手术彻底治愈的机会。因此,提高pNET临床早期诊断效能,可显著改善患者预后。本研究通过感兴趣区技术,回顾性分析pNET

原发病灶、胰腺及肝脏组织标准性摄取值,区分生理性和病理性摄取,制定理想的分界值,提高诊断效能。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2016年11月—2018年1月于本院行⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT全身检查的患者400例,从中选取70例临床诊断明确、近3个月未接受生长抑素类似物靶向治疗的患者,根据显像结果分为全身显像阴性组(A组,53例)、胰腺原发单个病灶神经内分泌肿瘤组(B组,17例)。

1.2 方法

1.2.1 ⁶⁸Ga-DOTA-NOC的制备及质控

通过半自动化模块标记⁶⁸Ge/⁶⁸Ga发生器模块进行产品标记(ITM公司,德国),标记时间约15 min,标记率>99%。标记完成后用HPLC仪对产品进行质量控制,质控结果显示⁶⁸Ga-DOTA-NOC的出峰时间约为14 min,放化纯>98%。

1.2.2 ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT图像采集

前臂静脉注射低剂量的⁶⁸Ga-DOTA-NOC显像剂54.39~99.16 MBq(1.47~2.68 mCi),45~60 min后行PET/CT显像(uMI780,上海联影医疗科技有限公司)。CT扫描参数为120 kV、100 mA、层厚3 mm,4

[基金项目] 国家自然科学基金(81271604);江苏科技创新与成果转化专项引导资金项目(BL2012037);南京医学科技发展项目(YKK14089);CSCO-神经内分泌肿瘤发展基金(Y-N2014-004);南京医科大学科技发展基金(2014NJMU046)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:fengwangcn@njmu.edu.cn

个床位,床位重叠26%;PET采集4个床位,经CT数据衰减校正后行迭代重建,获得多方位融合图像。

1.2.3 图像体积感兴趣区(volume region of interest, vROI)分析

A组:肝脏ROI勾画,冠状位重建图像第二肝门层面,利用系统自带的vROI自动勾画软件,在远离大血管靠近肝包膜处自上至下选取3个直径3cm的球形vROI,获得每个vROI的最大标准摄取值(maximum of standard uptake value, SUV_{max}),再求平均值。胰腺vROI的勾画,将横断位图像放大再勾画,胰腺钩突部分,采用系统自带的高摄取灶自动追踪识别勾画软件联合手动体积勾画的方法,获取vROI

的SUV_{max}作为钩突对⁶⁸Ga-DOTA-NOC的正常摄取值;胰腺体尾部,在横断位放大图像的不同层面,根据胰腺的形态和走行,在长径方向勾画10~12个体积1cm³以内的vROI,获取各个vROI的SUV_{max},再求平均值。

B组:胰腺单个病灶vROI的勾画,采用系统自带的高摄取灶自动追踪识别勾画软件,获得病灶的SUV_{max}。肝脏vROI的获取方案同A组。胰腺钩突、头、体、尾部的早期典型病例影像如图1。

1.2.4 图像分析

视觉分析法:由3名主治核医学医师和影像科医师联合对PET/CT图像进行双盲阅片,对结果解读

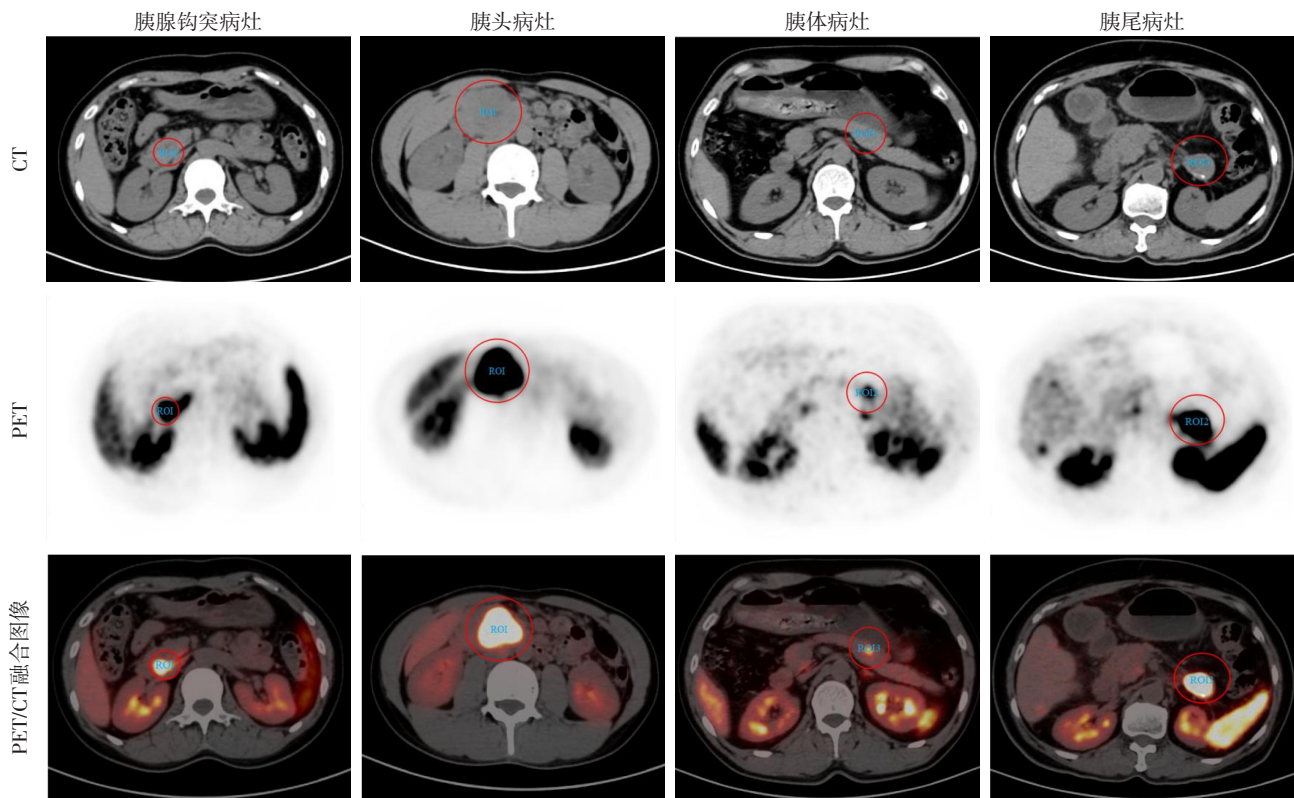


图1 胰腺钩突、头、体、尾部的早期典型病例

如下:解剖结构异常且放射性摄取明显增高为阳性灶;解剖结构无明显异常,有明显放射性摄取,由3名核医学科医师做出诊断;解剖结构有明显异常,无明显异常放射性摄取,由2名以上影像科医师做出诊断;解剖结构无异常,亦无放射性摄取,判定为阴性灶。

1.2.5 定量及半定量分析

通过上述方法获取目标组织vROI的SUV_{max},计算以肝脏作为本底的靶/本比值及各组数据的变异系数(coefficient of variation, CV),通过SUV_{max}来评估靶组织SSTR的表达水平,用CV值评价SUV_{max}及靶/本比

值的效能, CV值越低,对应数据的评估效能越好。

1.3 统计学方法

使用SPSS22.0软件对数据进行统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析和Bonferroni法多重比较,非正态分布的计量资料采用秩和检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

本组70例,分为两组:A组(53例)和B组(17例),

男女比例分别为28/25和9/8,年龄分别为(46.26 ± 14.36)岁和(47.82 ± 11.95)岁。A组病例根据既往有无肿瘤病史,又分为有肿瘤病史的C组(37例,现均已达临床治愈标准)和无肿瘤病史D组(16例);B组中11例曾因肿瘤进行手术切除治疗,6例既往无肿瘤史。

2.2 胰腺和肝脏组织对⁶⁸Ga-DOTA-NOC的摄取情况

A组胰钩突SUV_{max}(8.46 ± 4.29)明显高于胰体尾部SUV_{max}(2.38 ± 0.66),差异具有统计学意义($t=11.161, P < 0.001$);胰体尾部SUV_{max}值的CV较小(0.28 vs. 0.51),能更稳定地评估该部位SSTR表达水平。B组病灶SUV_{max}(26.34 ± 17.31)明显高于A组钩突SUV_{max},鉴于两组数据来源于不同的样本,且样本数量差异较大,采用秩和检验对数据之间的差异进行分析,结果显示两者间差异具有统计学意义($z=-4.342, P < 0.001$)。

各组肝脏SUV_{max}值的CV值均较小,能稳定评估SSTR的表达水平,B组、C组和D组肝脏的SUV_{max}值有以下规律:B组<C组<D组,差异具有统计学意义($F=5.047, P=0.009$,表1)。Bonferroni法多重比较显示B组和D组之间的差异具有统计学意义($P=0.007$),B组和C组及C组和D组之间的差异不具有统计学意义。以肝脏SUV_{max}作为本底,胰腺钩突、胰腺体尾部的靶/本比值分别为0.94 ± 0.41(CV值:0.44)、0.27 ± 0.07(CV值:0.26)较胰腺组织本身的SUV_{max}能更稳定地评估SSTR的表达;病灶的靶本比为3.75 ± 2.60(CV值:0.69),与病灶本身的SUV_{max}相比,不能更稳定地评估病灶组织SSTR的表达。

表1 各组肝脏SUV_{max}的比较

项目	B组	C组	D组
肝脏SUV _{max}	7.31 ± 1.89	8.60 ± 1.99	9.75 ± 2.94*
CV值	0.26	0.23	0.30

与B组比较,* $P < 0.01$ 。

3 讨论

G1~2期pNET表达SSTR的程度远高于正常胰腺组织和肝脏组织,SUV_{max}值是辅助临床诊断pNET的有效指标。胰腺钩突SSTR的生理性高表达,可能原因如下:①在胚胎发育过程中,胰腺起源于十二指肠的两个角囊,钩突是其中一个角囊发育的遗迹部分,但具体机制不详^[2-3];②胰腺组织内表达SSTR的部分主要是胰岛,胰岛内主要的细胞有4种:α细胞、β细胞、δ细胞及PP细胞,占比分别为β细胞60%,α细胞30%,δ细胞和PP细胞<10%^[4-5],前3

种细胞主要表达SSTR1、SSTR2、SSTR5亚型,少量表达SSTR3亚型,β细胞除表达上述受体亚型外,还有极少量SSTR4表达^[6]。PP细胞分泌的P多肽对生长抑素具有抑制作用,>90%的PP细胞分布在胰头区^[7],我们猜想,胰腺钩突以及文献报道的胰头近十二指肠区SSTR的高表达是对这一生理分布的适应^[8]。现钩突部位SSTR的高表达已作为事实被学者接受^[9]。

实验结果显示组间肝脏组织能分别稳定表达SSTR,这也是肝脏作为本底器官的生理基础。肝脏组织绝大部分由肝细胞构成,研究显示正常肝脏组织的肝细胞几乎不表达任何亚型的SSTR,胆管细胞可表达5个亚型的SSTR,肝内血管主要表达SSTR1^[10]。这不仅从解剖和生理功能上解释了正常肝脏组织SSTR表达的稳定性,还解释了肝脏组织SSTR表达在有限范围内具有的变异性。

以肝脏作为本底的组织靶/本比结果显示:胰钩突SSTR的表达不高于肝脏,胰体尾部SSTR的表达明显低于肝脏,病灶SSTR的表达远高于肝脏,上述结果可辅助临床早期诊断pNET。与以往研究不同的是,我们不是简单地基于生物分布结果选择肝脏作为背景组织,而是立足于肝脏组织SSTR表达的稳定性和差异性。根据肝脏SSTR的表达结果,同一组别的肝脏组织可以稳定表达SSTR,CV≤0.3。神经内分泌肿瘤灶明显降低了正常肝脏组织SSTR的表达,既往肿瘤病史一定程度上降低了正常肝脏组织SSTR的表达。我们初步认为,肿瘤状态及既往肿瘤不同程度地下调了正常肝脏组织SSTR的表达。Baum团队^[11]研究了87例受检者,多数患者有不止一个神经内分泌肿瘤灶且合并单发或多发转移灶,肝脏SUV_{max}为6.9 ± 2.0,但没有对数据进行分组分析。一项含100例胰腺外神经内分泌肿瘤的回顾性研究显示,肝脏SUV_{max}为6.3 ± 2.1和6.4 ± 1.5^[8]。以上研究均支持我们的猜想。

⁶⁸Ga-DOTA-NOC具有良好的生物稳定性,标记方法简单,标记率高,是理想的SSTR分子探针^[12]。联合使用病灶SUV_{max}和肝脏SUV_{max}可提高G1~2期pNET(包括功能型和非功能型)的诊断效能,但对于G3期神经内分泌肿瘤病灶的评估,需要¹⁸F-FDG PET/CT的检查结果作为补充^[13-15]。本实验方法和结果具有一定的创新性和临床价值,尤其对直径<2 cm的偶发胰腺神经内分泌肿瘤,可明显改善患者预后^[16],我们将在进一步的临床研究中验证本研究结果,丰富NET的报告数据系统^[17]。受限于PET设备

的发展,生长抑素类似物探针⁶⁸Ga-DOTA-NOC还未
能实现术中导航,用可见光标记生长抑素类似物
可弥补这一不足。囿于样本量有限,尽管已知不
同胰岛细胞主要表达的SSTR亚型不尽相同,不同
组织类型的胰腺神经内分泌肿瘤表达的SSTR亚
型也随之有所差异^[18-19],对具体机制及实验中猜
想的探究,仍需要基础研究和大量多中心研究进
一步验证。

[参考文献]

- [1] Wang Y, Wang W, Jin K, et al. Somatostatin receptor expression indicates improved prognosis in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, and octreotide long-acting release is effective and safe in Chinese patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3):1165-1174
- [2] Stefan Y, Grasso S, Perrelet A, et al. The pancreatic polypeptide-rich lobe of the human pancreas: definitive identification of its derivation from the ventral pancreatic primordium [J]. *Diabetologia*, 1982, 23(2): 141-142
- [3] O'Sullivan AW, Heaton N, Rela M. Cancer of the uncinate process of the pancreas: surgical anatomy and clinical pathological features [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(6):569-574
- [4] Strowski MZ, Blake AD. Function and expression of somatostatin receptors of the endocrine pancreas [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 286(1): 169-179
- [5] Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, et al. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(7):2334-2339
- [6] Kumar U, Sasi R, Suresh S, et al. Subtype-selective expression of the five somatostatin receptors (hSSTR1-5) in human pancreatic islet cells: a quantitative double-label immunohistochemical analysis [J]. *Diabetes*, 1999, 48(1):77-85
- [7] Wang X, Zielinski MC, Misawa R, et al. Quantitative analysis of pancreatic polypeptide cell distribution in the human pancreas [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e55501
- [8] Castellucci P, Pou UJ, Fuccio C, et al. Incidence of increased ⁶⁸Ga-DOTANOC uptake in the pancreatic head in a large series of extrapancreatic NET patients studied with sequential PET/CT [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(6): 886-890
- [9] Jacobsson H, Larsson P, Jonsson C, et al. Normal uptake of ⁶⁸Ga-DOTA-TOC by the pancreas uncinata process mimicking malignancy at somatostatin receptor PET [J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(4):362-365
- [10] Reynaert H, Rombouts K, Vandermonde A, et al. Expression of somatostatin receptors in normal and cirrhotic human liver and in hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2004, 53(8):1180-1189
- [11] Prasad V, Baum RP. Biodistribution of the Ga-68 labeled somatostatin analogue DOTA-NOC in patients with neuroendocrine tumors: characterization of uptake in normal organs and tumor lesions [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 54(1):61-67
- [12] 卢晓莉,张俊,王峰,等.⁶⁸Ga-DOTA-NOC胰腺癌生长抑素受体靶向显像的实验研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(5):372-376
- [13] 臧士明,艾书跃,姚晓晨,等.¹⁸F-FDG及⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT对G3神经内分泌肿瘤的对比研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(4):202-206
- [14] Sharma P, Arora S, Dhull VS, et al. Evaluation of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT imaging in a large exclusive population of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(2):299-309
- [15] Ambrosini V, Campana D, Polverari G, et al. Prognostic value of ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT SUVmax in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(12):1843-1848
- [16] 罗乔,刘艳楠,马洪运,等.胰腺神经内分泌肿瘤103例诊治经验及预后因素分析[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(10):755-759
- [17] Werner RA, Solnes L, Javadi M, et al. SSTR-RADS Version 1.0 as a reporting system for SSTR-PET imaging and selection of potential PRRT candidates: a proposed standardization framework [J]. *J Nucl Med* 2018, 59(7):1085-1091
- [18] 钟文萍. SSTRs在人乳腺癌组织中的表达及受体二聚体的形成对细胞生长的影响[D]. 广州:暨南大学, 2014
- [19] Antunes P, Ginj M, Walter MA, et al. Influence of different spacers on the biological profile of a DOTA-somatostatin analogue [J]. *Bioconjug Chem*, 2007, 18(1):84-92

[收稿日期] 2018-11-07