

论 著

68Ga-DOTATATE PET-CT显像在神经内分泌肿瘤诊断及病理分级中的应用研究*

李剑秋* 徐耀红 李 佳
重庆医科大学附属第一医院核医学科
(重庆 400016)

【摘要】目的 探讨⁶⁸Ga-DOTATATE正电子发射断层成像(PET)/计算机断层成像(CT)在神经内分泌肿瘤(NET)诊断及病理分级中的应用价值。方法 选择我院2022年1月到2023年6月期间86例疑似NET的患者为研究对象,经手术病理或病理活检结果确认74例为胃肠胰NET,12例为非NET。患者均接受多层螺旋CT(MSCT)、核磁共振成像(MRI)、⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT检查,分析患者影像学检查结果,探讨⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像在NET诊断及病理分级中的应用价值,按照病理诊断分级将G1级、G2级、G3级患者分别纳入A组、B组、C组,比较三组间病灶最大径、最大标准摄取值(SUV_{max})、平均标准摄取值(SUV_{mean})、肿瘤/本底比值(TBR)的差异。结果 3种检查方法中,⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT诊断效能最高,灵敏度为95.95%,特异度为83.33%,准确度为94.19%,kappa=0.766。三组间病灶最大径、SUV_{max}、SUV_{mean}差异有统计学意义(P<0.05);A组病灶最大径小于B组、C组,B组病灶最大径小于C组,差异有统计学意义(P<0.05);A组SUV_{max}和SUV_{mean}大于B组、C组,B组SUV_{max}和SUV_{mean}大于C组,差异有统计学意义(P<0.05)。结论 ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像可以提高NET诊断价值,利于指导NET病理分级,有望为临床针对性治疗提供参考。

【关键词】⁶⁸Ga-DOTATATE; PET-CT;
神经内分泌肿瘤; 诊断; 病理分级

【中图分类号】R739.4

【文献标识码】A

【基金项目】重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM066)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.08.037

Application of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT in the Diagnosis and Pathological Grading of Neuroendocrine Tumors*

Li Jian-qiu*, XU Yao-hong, Li Jia.

Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

ABSTRACT

Objective To investigate the application value of ⁶⁸Ga-DOTATATE positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) in the diagnosis and pathological grading of neuroendocrine tumors (NET). **Methods** A total of 86 patients who were suspected of NET and admitted to the hospital from January 2022 to June 2023 were selected as the study subjects. Surgical pathology or pathological biopsy results showed that 74 patients had gastrointestinal and pancreatic NETs, and 12 patients did not have NET. All patients received multi-slice spiral CT (MSCT), magnetic resonance imaging (MRI) and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT. The imaging examination results were analyzed to investigate the application value of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT in the diagnosis and pathological grading of NET. According to pathological grading results, grade G1, grade G2 and grade G3 patients were included in group A, group B and group C, respectively. The maximum diameter of the lesion, maximum standardized uptake value (SUV_{max}), mean standardized uptake value (SUV_{mean}) and tumor to normal tissue ratio (TBR) were compared among the three groups. **Results** Among the three examination methods, the diagnostic efficiency of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT was the highest, with sensitivity of 95.95%, specificity of 83.33% and accuracy of 94.19% (Kappa value=0.766). There were statistically significant differences in the maximum diameter, SUV_{max} and SUV_{mean} among the three groups (P<0.05). The maximum diameter of the lesion increased in sequence from group A, group B to group C, with statistically significant differences between groups (P<0.05). The SUV_{max} and SUV_{mean} decreased in sequence from group A, group B to group C, with statistically significant differences between groups (P<0.05). **Conclusion** ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT can improve the diagnosis of NET and guide pathological grading of NET. It is expected to provide reference for clinical targeted treatment.

Keywords: ⁶⁸Ga-DOTATATE; PET-CT; Neuroendocrine Tumor; Diagnosis; Pathological Grading

神经内分泌肿瘤(NET)是一种始于神经内分泌细胞的较罕见肿瘤,可以发生于身体各个部位,但以消化道、胃、胰等部位最为常见^[1]。NET包括有功能性NET和无功能性NET,无功能性NET症状表现缺乏典型性,就诊时多出现组织转移,有功能性NET症状表现则复杂多样,不易确诊,因此NET的诊断仍是目前临床关注重点。影像学检查是NET重点检测手段,尤以正电子发射断层成像(PET)/计算机断层成像(CT)技术在肿瘤活性定位、诊断、分期、复发、疗效随访中应用逐渐最为广泛^[2-3]。由于生长抑制素受体(SSTR)广泛表达于神经内分泌细胞表面,因此以SSTR拮抗剂为基础的显像也受到临床重点关注,⁶⁸Ga标记的SSTR显像扫描速度快、精准度高、视野范围广泛,正在逐步取代^{99m}Tc、¹¹¹In标记的奥曲肽显像,成为NET相关检查中最主要的放射性核素显像方式^[4-5]。病理分级对应着肿瘤恶性程度高低,准确的病理分级利于临床医生做出正确诊断并制定精准的治疗方法,关于⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像在NET诊断中的应用尚有报道,但对NET病理分级的应用研究并未见到。因此本研究主要探究⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像在NET诊断及病理分级中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院2022年1月到2023年6月期间86例疑似NET的患者为研究对象。

纳入标准:因腹痛、腹泻、咳嗽、乏力或呼吸困难等症状就诊;经CT、肠镜或MRI检查发现腹部、肠道等部位有占位性病变;均接受多层螺旋CT(MSCT)、MRI、⁶⁸Ga-DOTATATE PET显像检查;临床资料完整。排除标准:⁶⁸Ga-DOTATATE PET显像前4周内接受过生长抑素类似物治疗;孕妇及哺乳期患者;合并其他恶性肿瘤或有恶性肿瘤病史。经手术病理或病理活检结果确认其中74例为胃肠胰NET,12例为非NET。非NET患者中慢性肠道炎4例,慢性支气管炎3例,胃炎2例,胃溃疡2例,胆囊炎1例。NET患者中,男性39例,女性35例,年龄26~75岁,平均年龄(55.78±14.92)岁,研究经医院伦理委员会批准,受检者均签署知情同意书。

1.2 MSCT检查 检查前4~6 h严格禁食,扫描仪器为Optima CT660 64排螺旋CT(美国GE公司),先行平扫,扫描前摄入800mL水充盈胃部,视野500mm,管电压120 kV,管电流350mAs,准直厚度0.625mm,螺距0.727,球管转速0.5s,层厚及层距5mm,先行平扫,扫描范围为上腹部至耻骨联合,再行增强扫描,肘静脉注射80mL碘海醇对比剂[规格:50mL:17.5g(I),生产单位:通用电气药业(上海)有限公司,批准文号:国药准字H20000597],以3 mL/s速率注射,注射后25~30s行动脉期扫描,注射后70s行门静脉期扫描,注射后90s行延迟期扫描。

【第一作者】李剑秋,女,初级技师,主要研究方向:PET-CT及SPECT-CT方面的研究。E-mail: pp1985abc@163.com

【通讯作者】李剑秋

1.3 MRI检查 检查前4~6h小时严格禁食，扫描仪器为Ingenia 3.0T全数字磁共振仪(荷兰飞利浦公司)，行T₁WI扫描，视野350mm，重复时间6.45 ms，回波时间2.82 ms，层厚2mm；嘱患者屏气，行脂肪抑制T₂WI扫描，视野350mm，重复时间2000 ms，回波时间81ms，层厚5mm。肘静脉注射0.1 mmol/kg钆特酸葡胺对比剂[规格：15mL:5.654g(以钆特酸葡胺计)，生产单位：江苏恒瑞医药股份有限公司，批准文号：国药准字H20153167]，以3.5~4 mL/s速率注射，注射后25 s行动脉期扫描，注射后65s行门静脉期扫描，注射后180s行延迟期扫描。

1.4 ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像 显像剂制备：由核医学科专用合成室生产，提前用4 mL 0.05 mol/L氯化氢溶液淋洗⁶⁸Ge/⁶⁸Ga发生器(iThemba LABS开普敦国家研究机构)，将洗脱液加入含有100μL DOTATATE与130μL 1 mol/L醋酸钠溶液的反应管中，密封后95℃加热10 min。待冷却后加入5 mL生理盐水稀释上述反应液，稀释液通过C18固相萃取柱(美国沃特世公司)，用5 mL生理盐水清洗反应柱，再用1mL 60%乙醇洗脱⁶⁸Ga-DOTATATE并用无菌样本瓶收集，加入5mL生理盐水稀释洗脱液中的乙醇含量低于10%，无菌滤膜过滤后得到最终注射液。经高效液相色谱(HPLC)和薄层色谱(TLC)法测定，⁶⁸Ga-DOTATATE放化纯>98%，注射前重测放化纯>95%。显像方法：检查前6 h严格禁食，静脉注射⁶⁸Ga-DOTATATE 3~5 mCi，在等待室内安静休息50~60min，注射后20~30min摄入500mL水，扫描前再摄入300~500mL水，使胃部充盈，利于观察图像。平躺于检查床上开始全身检查，手臂放松置于头顶，采用三维采集模式，扫描范围是颅顶至大腿根部，扫描仪器为Gemini TF64 PET-CT系统(荷兰飞利浦公司)。先行低剂量CT扫描，视野600mm，管电流100mAs，管电压120 kV，旋转时间为0.5s，层厚3mm，螺距为0.813，再行PET扫描，视野576mm，选择步进式采集，3min/床位，采集6~7个床位。继续摄入量、排尿并于注射后80~120min行延迟显像，图像上传至用MEDEX工作站进行三维重建分析。

1.5 图像评估方法 由拥有丰富经验的放射科及核医学科医师各两名采用双盲法阅片，意见不一致则协商一致。MSCT阳性标准：可见实质性原发病灶，病灶呈富血供，动脉晚期明显强化，或呈现病灶边界不清楚、形态不规则、强化不均匀，对周围脏器有侵袭性。MRI阳性标准：可见实质性原发病灶，图像呈现T₁WI低信号、T₂WI高信号，动脉期富血供，明显强化，可见病灶转移。⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT阳性标准：⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT图像中代谢明确高于正常组织的病灶为阳性病灶。

1.6 NET病理分级 按照WHO肿瘤分类系统^[6]将NET分为G1级、G2级和G3级。G1级NET：核分裂象计数<2个/10高倍视野(HPF)，

和(或)Ki-67增殖指数<3%；G2级NET：核分裂象计数2~20个/10 HPF，和(或)Ki-67增殖指数3%~20%；G3级NET：核分裂象计数>20个/10 HPF，和(或)Ki-67增殖指数>20%。将病理诊断分级为G1级、G2级、G3级的患者分别纳入A组、B组、C组。

1.7 观察指标 比较MSCT、MRI、⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT对NET的诊断价值；比较A组、B组、C组病灶最大径、最大标准摄取值(SUV_{max})、平均标准摄取值(SUV_{mean})、肿瘤/本底比值(TBR)差异。

1.8 统计学方法 采用SPSS 22.0进行数据统计分析。满足正态分布的计量资料行独立t检验，以表示；计数资料行 χ^2 检验或诊断一致性检验，使用kappa值表示各影像学检查方式在NET中的诊断一致性。P<0.05表示差异有统计学意义

2 结果

2.1 MSCT对NET的诊断价值 86例NET疑似患者经MSCT诊断有60例确诊为NET，与病理诊断相比，灵敏度为87.84%，特异度为75.00%，准确度为86.05%，阳性预测值为95.59%，阴性预测值为50.00%，kappa=0.520。见表1。

2.2 MRI对NET的诊断价值 86例NET疑似患者经MRI诊断有65例确诊为NET，与病理诊断相比，灵敏度为89.19%，特异度为75.00%，准确度为87.21%，阳性预测值为95.65%，阴性预测值为52.94%，kappa=0.547。见表2。

2.3 ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT对NET的诊断价值 86例NET疑似患者经⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT诊断有71例确诊为NET，与病理诊断相比，灵敏度为95.95%，特异度为83.33%，准确度为94.19%，阳性预测值为97.26%，阴性预测值为76.92%，kappa=0.766。见表3。

2.4 不同病理分级NET的⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像参数比较 三组间病灶最大径、SUV_{max}、SUV_{mean}差异有统计学意义(P均<0.05)。A组病灶最大径小于B组、C组，B组病灶最大径小于C组，差异有统计学意义(P<0.05)；A组SUV_{max}和SUV_{mean}大于B组、C组，B组SUV_{max}和SUV_{mean}大于C组，差异有统计学意义(P<0.05)。三组间TBR差异无统计学意义(P>0.05)。见表4。

2.5 患者⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像结果 患者，女性，58岁，因无明显诱因腹痛、腹泻就诊，肿瘤SSTR2表达呈阳性，于我科行⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像检查，图1A提示左侧锁骨上窝肿大淋巴结影，直径约1.2 cm，PET显示放射性摄取增高，SUV_{max}值为5.2；图1B、图1C、图1D提示纵膈、腹膜后腹主动脉旁、肠系膜根部多发淋巴结，代谢活性增高，结合临床符合神经内分泌肿瘤表现；经手术后病理活检证实为肠道神经内分泌肿瘤。

表1 MSCT对NET的诊断价值

MSCT	病理诊断		合计
	阳性	阴性	
阳性	65	3	68
阴性	9	9	18
合计	74	12	86

表2 MRI对NET的诊断价值

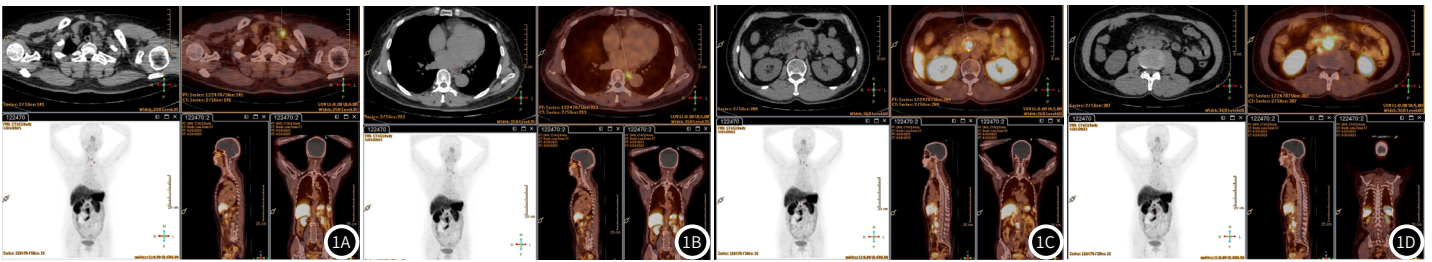
MRI	病理诊断		合计
	阳性	阴性	
阳性	66	3	69
阴性	8	9	17
合计	74	12	86

表3 ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT对NET的诊断价值

⁶⁸ Ga-DOTATATE PET-CT	病理诊断		合计
	阳性	阴性	
阳性	71	2	73
阴性	3	10	13
合计	74	12	86

表4 不同病理分级NET的⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像参数比较

⁶⁸ Ga-DOTATATE PET-CT参数	A组(n=16)	B组(n=44)	C组(n=14)	F	P
病灶最大径(cm)	2.51±0.64	3.59±1.10	7.11±1.29	79.307	0.000
SUV _{max}	33.65±10.20	25.85±8.26	16.42±5.54	16.089	0.000
SUV _{mean}	17.59±5.84	14.56±4.14	10.32±2.31	10.693	0.000
TBR	31.50±9.55	28.69±8.25	26.74±6.18	1.299	0.279

图1A-图1D 患者⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像影像学资料

3 讨论

NET发病率在世界范围内持续上升,胃肠胰NET占有NET发病病例的2/3或以上,其高度异质性给临床诊疗方案设计、疾病进展预测等带来了巨大挑战^[7-8]。准确的NET诊断和病理分级是患者个体化精准治疗的实施前提,随着核科学影像学检查技术的进步,正电子核素⁶⁸Ga PET显像联合多肽类显像剂在前列腺癌^[9]、胰腺癌^[10]、肾透明细胞癌^[11]等多种癌症疾病诊断中发挥着良好效果。NET起源于神经内分泌细胞,神经内分泌细胞遍布全身,主要作用是合成和分泌神经激素进入血液循环,调控机体器官功能正常运作,但NET会分泌过量激素,引起机体脏器功能障碍。SSTR存在于神经内分泌细胞表面,NET会高频率地表达SSTR,⁶⁸Ga-DOTATATE正是利用这一特点特异性地结合SSTR,通过显像观察NET是否发生并明确其发生部位,从而确诊NET阳性。

影像学检查是NET主要诊断及病理分级方法之一,本研究结果显示,与病理诊断相比,MSCT诊断灵敏度为87.84%,特异度为75.00%,准确度为86.05%,MRI诊断灵敏度为89.19%,特异度为75.00%,准确度为87.21%,⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT诊断灵敏度为95.95%,特异度为83.33%,准确度为94.19%,其中⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT诊断效能最高,kappa值为0.766。麻广宇等^[12]采用目测法和肿瘤/肝比值(ratio)-ROC法观察⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像对NET诊断效能,目测法诊断灵敏度、特异度为84.62%、83.33%,ratio-ROC法诊断灵敏度、特异度为80.80%、100.00%,均具有较好的诊断效能。但本研究诊断灵敏度高于该研究,这可能是由于本研究仅纳入胃肠胰NET,胰腺、小肠、结肠等部位的⁶⁸Ga-DOTATATE吸收剂量低^[13],因此在注射⁶⁸Ga-DOTATATE后肿瘤与周围组织对比更明显,增加了阳性检出率。进一步分析⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像参数对NET病理分级的评估作用,结果发现A组病灶最大径小于B组和C组,B组病灶最大径小于C组,A组SUV_{max}和SUV_{mean}大于B组和C组,B组SUV_{max}和SUV_{mean}大于C组,三组间病灶最大径、SUV_{max}、SUV_{mean}差异有统计学意义,提示了⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像参数对NET病理分级有一定判断价值。据国内外报道^[14-15]指出,⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT对于分化良好和分化不良的NET均具有良好显像效能,对于后续治疗方案的制定有积极辅助作用。⁶⁸Ga-DOTATATE摄取值反映了NET患者SSTR的密度水平,NET病理分级低的患者分化程度高,反之,病理分级高的患者分化程度低,低分化者对生长抑素类似物(SSA)的浓聚较低,SSTR表达低,因此G3级患者的SUV_{max}和SUV_{mean}低于G2级、G1级。⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像可以实现更精准的NET诊断和病理分级,究其原因:(1)⁶⁸Ga-DOTATATE可以特异性结合SSTR,增加NET阳性肿瘤的靶向摄取,肿瘤与背景对比度高,易于检出;(2)胃和胰腺对⁶⁸Ga-DOTATATE吸收剂量较低,利于提高NET与本底的对比;(3)⁶⁸Ga-DOTATATE和SSTR亲和度高,诊断NET病理分级优势明显。有研究^[16]发现,⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像可以筛选出接受肽受体放射性核素疗法的患者,有望改善NET患者临床结局,说明。

综上所述,⁶⁸Ga-DOTATATE PET-CT显像提高了NET阳性检出率,利于指导病理分级,有望帮助治疗方案制定、疗效评价及预后改善等,在NET诊断及病理分级中应用效果良好。但研究病例较少,病理分级数据量有限,对NET病理分级的显像差异未能准确反映,未来将积累更多病例进行深入研究。

参考文献

- [1] Pellegrino F, Granata V, Fusco R, et al. Diagnostic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: technique optimization and tips and tricks for radiologists[J]. Tomography, 2023, 9 (1): 217-246.
- [2] Pollard J, McNeely P, Menda Y. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2020, 29 (2): 209-221.
- [3] Martin S, Irvani A, Shetty AS, et al. Neuroendocrine neoplasm imaging: protocols by site of origin[J]. Abdom Radiol (NY), 2022, 47 (12): 4081-4095.
- [4] Adnan A, Basu S. Somatostatin receptor targeted PET-CT and its role in the management and theranostics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13 (13): 2154.
- [5] Kandathil A, Subramaniam RM. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor diagnosis: DOTATATE PET/CT[J]. PET Clin, 2023, 18 (2): 189-200.
- [6] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. WHO classification of tumours of the digestive system[J]. Histopathology, 2020, 76 (2): 182-188.
- [7] 徐艳玲, 宋词, 胡平, 等. 神经内分泌肿瘤的流行现状[J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (14): 1042-1046.
- [8] 罗杰, 史艳芬. 胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断的困境与挑战[J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (14): 996-999.
- [9] 刘辰, 刘特立, 谢卿, 等. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT显像在前列腺重复穿刺前对良性病变的预判价值[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42 (9): 712-716.
- [10] 谢昭娟, 全志永, 赵小虎, 等. 胰腺癌摄取⁶⁸Ga-FAPI-04的PDX动物模型及临床PET/CT显像研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41 (12): 722-726.
- [11] 邹思娟, 管维, 宋双, 等. ⁶⁸Ga-PSMA与¹⁸F-FDG PET/CT探测肾透明细胞癌的比较研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2021, 32 (12): 884-888.
- [12] 麻广宇, 关志伟, 张晓军, 等. 比较目测法和T/Lratio-ROC法在⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT显像中对神经内分泌肿瘤的诊断效能[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41 (2): 128-132.
- [13] 杨潇, 龚维冬, 黄奕琳, 等. 健康人体⁶⁸Ga-DOTATATE动态分布显像与吸收剂量[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38 (3): 445-448.
- [14] You H, Kandathil A, Beg M, et al. Ga-68 DOTATATE PET/CT and F-18 FDG PET/CT in the evaluation of low and intermediate versus high-grade neuroendocrine tumors[J]. Nucl Med Commun, 2020, 41 (10): 1060-1065.
- [15] 唐文鑫, 王琦新, 杨松松, 等. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT与¹⁸F-FDG PET/CT对分化良好和分化不良的胃肠胰神经内分泌肿瘤显像的对比研究[J]. 肿瘤影像学, 2022, 31 (3): 230-235.
- [16] 何丽萌, 邓颖, 王安波, 等. 肽受体放射性核素疗法联合药物治疗神经内分泌肿瘤研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42 (11): 692-695.

(收稿日期: 2023-10-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)