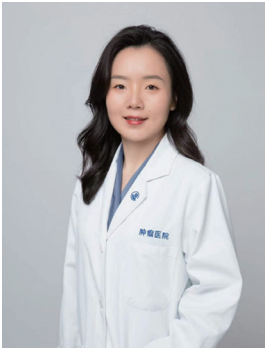




## · 专题论著 ·



徐俊彦，复旦大学附属肿瘤医院核医学科主治医师。主要从事肿瘤SPECT/CT、PET/CT的影像学诊断、临床研究，以及新型放射性分子影像探针在多种恶性肿瘤中的应用和分子生物学机制研究。曾作为主要研究者完成肿瘤标志物的临床试验，并参与多项Ⅱ、Ⅲ期临床研究。在SCI收录期刊上发表文章10余篇，并在国内核心、权威杂志上发表多篇论文，在国内外学术会议上做口头及壁报交流。

## 神经内分泌肿瘤骨转移生长抑素受体PET/CT显像特征分析

徐俊彦<sup>1, 2, 3</sup>，许晓平<sup>1, 2, 3</sup>，宋少莉<sup>1, 2, 3</sup>

1. 复旦大学附属肿瘤医院核医学科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 复旦大学生物医学影像研究中心，上海 200032；
3. 上海分子影像探针工程技术研究中心，上海 200032

**[摘要]** 目的：探讨生长抑素受体正电子发射体层成像（positron emission tomography, PET）/计算机体层成像（computed tomography, CT）在神经内分泌肿瘤（neuroendocrine neoplasm, NEN）骨转移诊断中的价值及其图像特征。方法：回顾并分析2019年8月—2021年12月于复旦大学附属肿瘤医院接受<sup>68</sup>Ga标记的生长抑素类似物（<sup>68</sup>Ga-somatostatin analogue, <sup>68</sup>Ga-SSA）PET/CT的NEN骨转移患者的临床及影像学资料。阳性骨病灶定义为显像剂摄取高于正常骨的局限性病灶，测量其最大标准摄取值（maximum standard uptake value, SUV<sub>max</sub>）。根据显像剂种类、肿瘤起源、病理学分级及骨密度改变等进行分析，分别用非独立样本 $t$ 检验及方差分析比较不同组间SUV<sub>max</sub>的差异。结果：1 041例接受<sup>68</sup>Ga-SSA PET/CT显像的NEN患者中，105例（10.1%）最终诊断为NEN骨转移，其中36例行<sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT，69例行<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT，显像阳性探测率分别为88.9%和76.8%（ $P=0.191$ ）。原发肿瘤为胰腺NEN的占26.7%（28/105），为直肠NEN的占20.0%（21/105）。大部分发生骨转移的NEN为NET G2，以成骨性转移为主。<sup>68</sup>Ga-DOTATATE与<sup>68</sup>Ga-DOTANOC显像骨阳性病灶的SUV<sub>max</sub>差异无统计学意义（ $17.0 \pm 19.6$  vs  $24.6 \pm 31.4$ ,  $P=0.216$ ）。根据肿瘤原发部位分为胃肠胰NEN组、纵隔/肺NEN组和嗜铬细胞瘤/副神经节瘤组，3组骨转移灶的SUV<sub>max</sub>分别为 $18.72 \pm 17.44$ 、 $15.81 \pm 21.17$ 和 $45.87 \pm 66.88$ ，3组间差异有统计学意义（ $F=3.867$ ,  $P=0.025$ ）。结论：生长抑素受体显像是诊断NEN骨转移的灵敏方法，<sup>68</sup>Ga-DOTATATE和<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT对骨转移的诊断效能差异无统计学意义。NEN骨转移最常见于胃肠胰NET G2，以成骨性转移多见，嗜铬细胞瘤/副神经节瘤骨转移灶显像剂摄取最高。

**[关键词]** 神经内分泌肿瘤；骨转移；<sup>68</sup>Ga-DOTATATE；<sup>68</sup>Ga-DOTANOC；正电子发射体层成像/计算机体层成像

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2022.03.004

中图分类号: R445.6 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2022)03-0236-07

基金项目：国家自然科学基金（81971648）；上海市优秀学术带头人（21XD1431300）；国家科技部重点研发计划项目（SQ2019YFC160090/05）

通信作者：宋少莉 E-mail: shaoli-song@163.com

**The feature analysis of  $^{68}\text{Ga}$ -somatostatin analogue PET/CT for bone metastasis of neuroendocrine neoplasm**

XU Junyan<sup>1,2,3</sup>, XU Xiaoping<sup>1,2,3</sup>, SONG Shaoli<sup>1,2,3</sup> (1. Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Center for Biomedical Imaging, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Shanghai Engineering Research Center of Molecular Imaging Probes, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: SONG Shaoli E-mail: shaoli-song@163.com

[ **Abstract** ] **Objective:** To discuss the diagnostic efficiency and imaging features of somatostatin receptor positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) for bone metastasis of neuroendocrine neoplasm (NEN). **Methods:** Clinical characteristics and PET/CT features of NEN patients with bone metastasis in Fudan University Shanghai Cancer Center were retrospectively analyzed. Positive lesions on PET/CT were defined as focal significant uptake which was higher than background of normal bone. Maximum standard uptake value ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) of positive lesions was measured. The difference of  $\text{SUV}_{\text{max}}$  was compared by independent sample *t* test and One-Way ANOVA grouped by tracer species, primary tumor, pathological grade and bone change. **Results:** 105 cases (10.1%) were finally diagnosed as bone metastasis of NEN in 1 041 patients with NEN who underwent  $^{68}\text{Ga}$ -SSA PET/CT. In this study, 36 cases underwent  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT, 69 cases underwent  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT. The detective rates were 88.9% and 76.8% for  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC ( $P=0.191$ ). The most common primary tumor of bone metastasis is pancreatic NEN (28/105, 26.7%) and secondly rectal NEN (21/105, 20.0%). Bone metastasis mostly originated from NET G2 and presented as osteoblastic changes. There was no significant difference of  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of bone metastasis on  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT ( $17.0 \pm 19.6$  vs  $24.6 \pm 31.4$ ,  $P=0.216$ ).  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of bone metastasis showed significant difference among gastroenteropancreatic NEN, thymic/pulmonary NEN and pheochromocytoma/paraganglioma  $18.72 \pm 17.44$ ,  $15.81 \pm 21.17$  and  $45.87 \pm 66.88$  ( $F=3.867$ ,  $P=0.025$ ). **Conclusion:** Somatostatin receptor PET/CT shows high sensitivity of detecting bone metastasis of NEN.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT presents similar diagnostic efficiency. Bone metastasis mostly originated from gastroenteropancreatic NEN and commonly manifested as osteoblastic changes. Highest radioactivity of  $^{68}\text{Ga}$ -SSA was observed in bone metastasis from pheochromocytoma/paraganglioma.

[ **Key words** ] Neuroendocrine neoplasm; Bone metastasis;  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE;  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC; Positron emission tomography/computed tomography

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN) 是起源于神经内分泌细胞的罕见肿瘤, 可发生于任何器官与组织<sup>[1]</sup>, 且有逐年增高趋势<sup>[2]</sup>。NEN根据分化程度分为分化好的神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 及分化差的神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinomas, NEC)。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 根据肿瘤核分裂象及Ki-67增殖指数分别对胸腺、肺及胃肠胰NET进行分级<sup>[3]</sup>, 胸腺及肺NET分为类癌 (typical carcinoid, TC) 与不典型类癌 (atypical carcinoid, AC), 胃肠胰NET分为G1 (Ki-67 $\leq$ 2%)、G2 (3% $<$ Ki-67 $\leq$ 20%)、G3 (Ki-67 $>$ 20%)。

NEN生长缓慢, 病程长, 容易出现肝、肺、骨等远处转移, 但即使出现远处转移依然有较长的生存期。根据既往研究<sup>[4,7]</sup>报道, 骨转移的发生率为4%~12%, 但由于症状隐匿, 影像学表现

缺乏特异性, 因而检出困难, 骨转移的实际发生率可能更高。虽然NEN具有较大异质性且常伴有多脏器的转移, 单一骨转移对患者预后的影响较难评价, 但是依然有多项研究<sup>[4,6]</sup>显示, 骨转移是NEN的预后不良因素, 相比于其他脏器转移总生存期 (overall survival, OS) 更短, 5年生存率仅为20%<sup>[8]</sup>。所以早期准确诊断NEN的骨转移不仅可以缓解骨痛、减少骨相关事件的发生, 而且远期可能有生存获益。

大部分NEN细胞表面会表达生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR), 临床上用于SSTR正电子发射体层成像 (positron emission tomography, PET)/计算机体层成像 (computed tomography, CT) 的示踪剂主要是 $^{68}\text{Ga}$ 标记的生长抑素类似物 ( $^{68}\text{Ga}$ -somatostatin analogue,  $^{68}\text{Ga}$ -SSA), 包括 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC等。 $^{68}\text{Ga}$ -SSA PET/CT在NEN尤其是分化好的NET中, 探

测转移灶的效能佳,能够准确地判断SSTR的表达,并指导长效生长抑素及放射性核素肽受体介导治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)<sup>[9-10]</sup>。因此,SSTR PET/CT作为NEN的特异性显像,被纳入国内外的临床诊疗指南中。本研究回顾并分析NEN <sup>68</sup>Ga-SSA PET/CT的结果,探讨NEN骨转移的形态特征、分布及SSTR PET/CT的诊断价值和影像学特征。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

收集2019年8月—2021年12月在复旦大学附属肿瘤医院行<sup>68</sup>Ga-SSA PET/CT检查的NEN患者1 041例,所有患者均通过手术后病理学检查证实为NEN。其中105例NEN骨转移,分析骨转移患者的临床资料及PET/CT影像,所有患者接受6个月以上的临床及影像随访[包括CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和核素骨显像],其中8例经手术后病理学检查证实为NEN骨转移。骨转移的诊断依据如下:①病理学检查证实为NEN骨转移;②影像学上表现典型骨转移征象;③随访中骨病灶数目改变或形态学变化。

### 1.2 检查方法

示踪剂的制备:采用德国E&Z公司的“<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga”发生器,用5 mL 0.1 mol/L HCl溶液将<sup>68</sup>Ga由洗脱至含100 μL DOTATATE/DOTANOC (50 μg)与900 μL 0.5 mol/L醋酸钠缓冲液的反应管中,加热至95~100 °C反应10 min,冷却后过无菌滤膜洗脱产品至无菌西林瓶。采用高效液相色谱法和放射薄层色谱法对纯度进行评估并验证最终产品的性质。最终产品的放射化学纯度为>90%。

显像方法:静脉注射148~185 MBq <sup>68</sup>Ga-DOTATATE/<sup>68</sup>Ga-DOTANOC 1 h后进行PET/CT,检查前大量饮水充盈胃,上机前排空膀胱。采用德国Siemens公司的Biograph mCT Flow PET/CT系统,先行低剂量CT扫描,管电压120 kV,电流140 mA,扫描层厚和层间距均为3 mm;随后

行PET扫描,采集时间为每个床位3 min,使用CT图像对PET迭代重建来进行衰减校正,采集结束后采用有序子集最大期望值法(ordered subset expectation maximization, OSEM)进行图像重建。

### 1.3 图像分析

所有图像由2名有经验的核医学科医师采用盲法阅片。PET/CT阳性病灶定义为骨病灶摄取高于正常骨本底的局灶性摄取,对于阳性患者,选取摄取最高的骨转移病灶,沿病灶边缘勾画感兴趣区(region of interest, ROI),由计算机自动计算出病灶的最大标准摄取值(maximum standard uptake value, SUV<sub>max</sub>)。另外,将骨转移灶根据CT影像上骨密度的改变分为成骨性、溶骨性、混合性及无骨质改变。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行数据分析,Fisher精确概率检验用于比较不同示踪剂显像间的探测阳性率。根据不同示踪剂显像、肿瘤起源、病理学分级及骨密度改变分组,分别用非独立样本 $t$ 检验及方差分析比较不同组间的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 患者临床特征

1 041例接受<sup>68</sup>Ga-SSA PET/CT的NEN患者中,105例(10.1%)最终诊断为NEN骨转移,其中男性68例,女性37例,年龄为14~79岁,平均年龄(54.0±12.2)岁,从年龄分布来看50岁以上患者发生骨转移占多数。原发肿瘤中,胰腺NEN(26.7%,28/105)最多,其次为直肠NEN(20.0%,21/105);此外,嗜铬细胞瘤/副神经节瘤10例(9.5%),胸腺NEN 16例(15.2%),肺NEN 9例(8.6%),不明原发NEN 8例(7.6%),肾NEN 4例(3.8%),胃NEN 3例(2.9%),小肠NEN 2例(1.9%),宫颈NEC及胆囊NEC各1例(1.0%);另有2例I型多发性内分泌肿瘤综合征(multiple endocrine neoplasia-1, MEN-1),同时合并胰腺

及胸腺NEN，根据骨密度改变及<sup>68</sup>Ga-SSA的摄取情况判断，其中1例骨转移来源于胰腺，另1例来源于胸腺。根据病理学分级特征将不典型类癌归为NET G2。本组患者中，发生骨转移的NEN患者有57.1% (60/105) 为NET G2 (表1)。26.7% (28/105) 为治疗前发现的同时性骨转移，其余73.3% (77/105) 均为治疗过程中发现的异时性骨转移。

表1 患者的临床资料特征

项目	例数	<sup>68</sup> Ga-SSA阳性数 <i>n</i> (%)
性别		
男性	68	52 (76.5)
女性	37	33 (89.2)
年龄/岁		
≥50	74	60 (81.1)
<50	31	25 (80.6)
原发部位		
胃肠胰		
NET G1	2	2 (100.0)
NET G2	32	29 (90.6)
NET G3	14	14 (100.0)
NEC	4	4 (100.0)
未分级	2	2 (100.0)
胸腺和肺		
不典型类癌	21	10 (47.6)
NEC	2	2 (100.0)
未分级	2	1 (50.0)
肾		
NET G2	2	2 (100.0)
NET G3	1	1 (100.0)
未分级	1	1 (100.0)
宫颈		
NEC	1	1 (100.0)
胆囊		
NEC	1	1 (100.0)
MEN-1	2	1 (50.0)

## 2.2 患者显像结果

本组患者中，行<sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT检查者共计36例，行<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT检

查者共计69例，显像阳性探测率分别为88.9%和76.8%，两组间差异无统计学意义 ( $P=0.191$ )。骨转移部位包括脊柱 (87例, 82.9%)、骨盆 (82例, 78.1%)、肋骨 (62例, 59.0%)、四肢骨 (29例, 27.6%)、肩胛骨 (26例, 24.8%)、颅骨 (19例, 18.1%)、胸骨 (15例, 14.3%)、锁骨 (7例, 6.7%)。51.4% (54/105) 的骨转移灶在CT上表现为成骨性转移，溶骨性、混合性 (同一病灶或同一患者既有溶骨性改变又有成骨性改变) 及未见骨质改变的骨转移分别为36例 (34.3%)、10例 (9.5%) 及6例 (5.7%)。由于部分骨转移患者骨质改变不明显，容易在常规影像学检查中漏诊 (图1)。胰腺及直肠NEN骨转移多表现为成骨性转移，胸腺及肺NEN骨转移则以溶骨性改变为主，嗜铬细胞瘤及副神经节瘤骨转移成骨较少，可表现为溶骨性改变及混合性改变 (表2)。根据骨转移灶累及范围，骨转移灶3枚以内的寡转移者15例 (14.3%)，3枚以上的多发转移者65例 (61.9%)，弥漫转移者25例 (23.8%) (图2)。在骨外转移灶方面，仅8例单发骨转移而不合并骨外转移，合并淋巴结转移者77例，合并肝转移者66例，合并肺转移者17例。

表2 骨转移灶的骨密度改变情况

项目	<i>n</i>			
	成骨性	破骨性	混合性	未见骨质改变
胰腺NEN	18	5	3	2
直肠NEN	18	1	2	
胃NEN	1	2		
小肠NEN	1	1		
胸腺NEN	3	11	2	
肺NEN	4	5		
嗜铬细胞瘤/ 副神经节瘤	1	5	2	2
宫颈NEC	1			
胆囊NEC	1			
肾NEN	2	1	1	
MEN-1	1			1
不明原发NEN	3	4		1

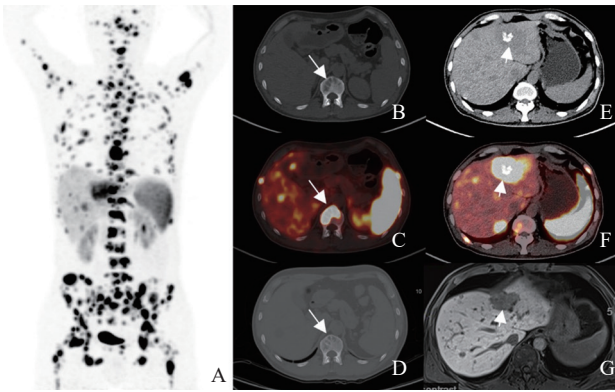


图1 小肠NET弥漫性骨转移<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT图像

患者, 男性, 49岁, 行小肠切除术, 病理学检查示NET G3, Ki-67增殖指数30%, 为肿瘤分期行<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT, 提示全身骨骼弥漫性转移, 肝脏多发转移, SSTR均为高表达。卡培他滨+替莫唑胺方案化疗3个月后复查CT, 溶骨性改变较前缩小, 病灶边缘出现成骨修复, 同时复查钆塞酸二钠(普美显)MRI, 肝转移灶较前明显退缩, 整体疗效评估为部分缓解。A: <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)图像; B: 骨转移灶CT断层图像, 长箭头所示胸椎椎体呈溶骨性改变; C: 骨转移灶<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT断层融合图像, 胸椎转移灶放射性摄取异常增高, SUV<sub>max</sub>=49.7; D: 化疗3个月后复查骨转移灶CT断层图像, 胸椎转移灶较前明显退缩; E: 肝转移灶CT断层图像, 短箭头所示肝左叶转移; F: 肝转移灶<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT断层融合图像, 肝左叶病灶放射性摄取异常增高; G: 化疗3个月后复查肝转移灶普美显MRI肝特异期, 病灶较前明显退缩。

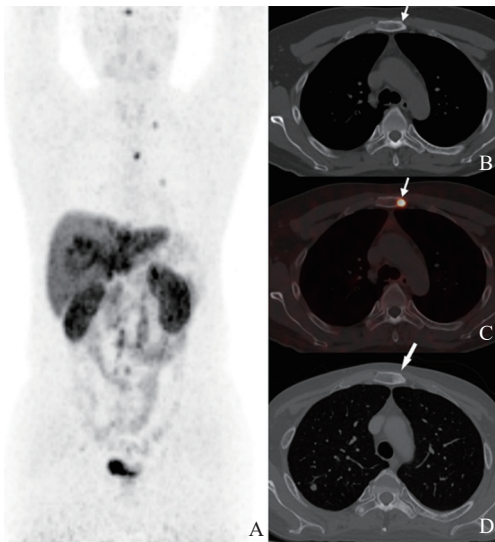


图2 胰腺NET骨转移<sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT图像

患者, 男性, 35岁, 胰体尾切除术后3年, 病理学检查示(胰体尾)NET G3, SSTR2(+), Ki-67增殖指数35%。1年前出现肝转移, 苹果酸舒尼替尼治疗10个月后复查<sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT提示肝脏弥漫性转移, 部分SSTR高表达; 全身多发淋巴结及骨骼转移, 均为SSTR高表达。卡培他滨+替莫唑胺方案化疗3个疗程后进展, 换用伊立替康+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案化疗3个疗程后复查, 全身病灶进一步进展, 骨转移灶出现成骨性改变。A: <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT MIP图像; B: 骨转移灶CT断层图像, 箭头所示胸骨病灶未见明显骨质改变; C: 骨转移灶<sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT断层融合图像, 胸骨病灶放射性摄取异常增高, SUV<sub>max</sub>=11.2; D: 化疗3个月后复查CT断层图像, 胸骨转移灶呈成骨性改变。

比较<sup>68</sup>Ga-DOTATATE与<sup>68</sup>Ga-DOTANOC所探测到的骨阳性病灶, 两者SUV<sub>max</sub>差异无统计学意义( $17.0 \pm 19.6$  vs  $24.6 \pm 31.4$ ,  $P=0.216$ )。根据肿瘤原发部位分组, 因肾、宫颈及胆囊NEN更为罕见, 本研究仅纳入胃肠胰NEN、纵隔/肺NEN和嗜铬细胞瘤/副神经节瘤进行分组分析, 3组骨转移灶SUV<sub>max</sub>差异有统计学意义( $F=3.867$ ,  $P=0.025$ ), 胃肠胰和纵隔/肺NEN的骨转移灶SUV<sub>max</sub>差异无统计学意义( $18.72 \pm 17.44$  vs  $15.81 \pm 21.17$ ,  $P=0.734$ ), 但嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的骨转移灶SUV<sub>max</sub>( $45.87 \pm 66.88$ )明显高于前两者( $P$ 分别为0.010和0.015)。在骨转移最多见的胃肠胰NET中, G1、G2和G3肿瘤骨转移的SUV<sub>max</sub>差异无统计学意义( $21.18 \pm 20.36$  vs  $17.91 \pm 10.93$ ,  $P=0.549$ )。根据骨转移灶范围, 分为转移灶<3个、转移灶>3个及弥漫转移3组, 各组间SUV<sub>max</sub>差异无统计学意义( $15.6 \pm 13.7$ 、 $18.3 \pm 23.5$ 、 $32.8 \pm 39.5$ ;  $F=2.382$ ,  $P=0.099$ ), 其中弥漫转移组病灶SUV<sub>max</sub>最高( $P=0.043$ )。不同骨质改变的骨转移灶间, SUV<sub>max</sub>亦差异无统计学意义( $F=1.054$ ,  $P=0.373$ )。

### 3 讨 论

骨骼是实体肿瘤较为常见的转移部位。NEN是一类起源于神经内分泌细胞的罕见肿瘤, 分化良好的NET虽然生长较为缓慢, 但部分在初诊时已伴有远处转移, 其中肝转移最常见, 在本组患者中合并肝转移者高达62.99%(66/105)。既往文献<sup>[4-7]</sup>报道NEN骨转移发生率为4%~12%, 在本中心接受<sup>68</sup>Ga-SSA PET/CT检查的患者中, 骨转移的发生率为10.1%, 与近期北京协和医院<sup>[11]</sup>报道的骨转移灶发生率(10.35%)一致。而且本研究中有26.7%的患者为初诊未治疗时即发现骨转移, Scharf等<sup>[6]</sup>观察到35.3%的患者为同时性骨转移, 该比例略高于本研究, 这可能是因为本组患者均为接受显像的患者, 存在一定的选择偏倚。Lim等<sup>[7]</sup>的回顾性研究显示, 1 212例NEN患者中, 7%存在骨转移, 其中49%

为胃肠胰来源, 25%为肺来源, 20%不明原发; 2/3为G1、G2。这一结果亦与本研究相仿, 骨转移最常起源于胃肠胰NEN (51.4%), 其次为胸腺及肺NEN (23.8%), 约57.1%的患者为NET G2。类似的结果也见于德国的一项研究<sup>[6]</sup>, 其最常见的肿瘤原发部位为小肠 (37.6%), 这可能与欧美NEN的原发肿瘤好发部位不同有关。骨转移的症状较为隐匿, 有研究<sup>[6]</sup>指出, 仅28.2%的骨转移患者在初诊时即伴有骨痛症状。骨转移相对较高的发生率、同时性骨转移所占比例及预后不良因素使得骨转移的早期、准确诊断及提前干预显得尤为重要。

骨转移的检出率近年来随着诊断仪器及方法的改进有所提高。2010年欧洲神经内分泌肿瘤协会 (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) 指南推荐NEN骨转移的影像学诊断主要包括MRI、核素骨显像及SSTR扫描<sup>[12]</sup>, 但当年SSTR PET/CT尚未普及, 故未列入临床共识。NEN骨转移病灶大多表现为成骨性改变, 本研究中所占比例为51.4%, 在既往文献<sup>[13]</sup>中更是高达83%, 可能由于PET/CT所用低剂量CT降低了对骨质改变的辨析能力。因为核素骨显像的原理是放射性药物吸附于骨骼中的羟基磷灰石晶体从而显像, 主要反映成骨性病灶, 所以既往研究<sup>[14]</sup>报道核素骨显像对NEN骨转移的诊断灵敏度也高达90%, 然而核素骨显像的缺陷在于特异性差, 难以区分骨退行性改变及骨转移。本组5.7%的患者的CT表现并不伴有明显骨质改变, 给CT诊断NEN骨转移带来很大困难。近10年来, 随着<sup>68</sup>Ga-SSA PET/CT在临床上的广泛应用, 特异性地结合于NEN细胞表面SSTR, 对于NEN, 其诊断、分期的灵敏度及特异度均较高, 且影响大部分NEN患者的治疗决策。

<sup>68</sup>Ga-SSA PET/CT对NEN骨转移的诊断灵敏度和特异度明显高于常规CT, 国内外多项研究<sup>[15-17]</sup>显示, 灵敏度为75%~100%, 特异度为89%~100%。其中, <sup>68</sup>Ga-DOTATATE仅结合于SSTR2, <sup>68</sup>Ga-DOTANOC可结合SSTR2、3、5<sup>[18]</sup>。一项<sup>68</sup>Ga-DOTATATE和<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT头对头的比较研究<sup>[19]</sup>证实,

<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT对肝转移灶的检出率更高, 而<sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT对骨转移灶的检出数目更多。本研究比较<sup>68</sup>Ga-DOTATATE与<sup>68</sup>Ga-DOTANOC的阳性探测率相仿, 且两者的骨阳性病灶SUV<sub>max</sub>差异无统计学意义 ( $17.0 \pm 19.6$  vs  $24.6 \pm 31.4$ ,  $P=0.216$ )。故在临床应用中, SSA探针的选择并不影响最终NEN骨转移的诊断以及病灶的放射性摄取。根据肿瘤原发部位分组, 因肾、宫颈及胆囊NEN更为罕见, 且入组患者数较少, 本研究仅纳入胃肠胰NEN、纵隔/肺NEN和嗜铬细胞瘤/副神经节瘤进行分组分析, 3组骨转移灶SUV<sub>max</sub>差异有统计学意义 ( $F=3.867$ ,  $P=0.025$ ), 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的骨转移灶摄取最高。通过CT特征分析, 可见胃肠胰NEN以成骨性转移为主, 而纵隔/肺NEN和嗜铬细胞瘤/副神经节瘤则以溶骨性转移为主, 故对于原发不明NEN的<sup>68</sup>Ga-SSA PET/CT根据骨转移灶的骨质改变及放射性核素摄取综合判断, 可能为原发灶的检出提供有用的信息。

综上所述, NEN骨转移最常见于胃肠胰NEN, 以成骨性改变多见, 好发于NET G2。SSTR PET/CT是诊断NEN骨转移较为灵敏的方法, <sup>68</sup>Ga-DOTATATE和<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT对骨转移的诊断效能无差异, 且病灶摄取也相仿。嗜铬细胞瘤/副神经节瘤及弥漫性骨转移通常具有更高的病灶摄取。

#### [参 考 文 献]

- [1] FRAENKEL M, KIM M, FAGGIANO A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(3): R153-R163.
- [2] DASARI A, SHEN C, HALPERIN D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1335-1342.
- [3] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182-188.
- [4] ALTIERI B, DI DATO C, MARTINI C, et al. Bone metastases in neuroendocrine neoplasms: from pathogenesis to clinical management [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): E1332.
- [5] RIIHIMÄKI M, HEMMINKI A, SUNDQUIST K, et al. The

- epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors [ J ] . *Int J Cancer*, 2016, 139(12): 2679–2686.
- [ 6 ] SCHARF M, PETRY V, DANIEL H, et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine neoplasm: frequency and clinical, therapeutic, and prognostic relevance [ J ] . *Neuroendocrinology*, 2018, 106(1): 30–37.
- [ 7 ] LIM K H J, RAJA H, D'ARIENZO P, et al. Identification of areas for improvement in the management of bone metastases in patients with neuroendocrine neoplasms [ J ] . *Neuroendocrinology*, 2020, 110(7/8): 688–696.
- [ 8 ] STROSBURG J, GARDNER N, KVOLS L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut [ J ] . *Neuroendocrinology*, 2009, 89(4): 471–476.
- [ 9 ] 王 玲, 胡桂兰, 乔 真, 等. 神经内分泌肿瘤转移灶PET/CT生长抑素受体显像特点分析 [ J ] . *中华核医学与分子影像杂志*, 2017(3): 132–136.
- [ 10 ] EVANGELISTA L, RAVELLI I, BIGNOTTO A, et al.  $^{68}\text{Ga}$  DOTA-peptides and  $^{18}\text{F}$  FDG PET/CT in patients with neuroendocrine tumor: a review [ J ] . *Clin Imaging*, 2020, 67: 113–116.
- [ 11 ] XIE Q, LU M, ZHAI S Z, et al. Correlation between NEN bone metastasis performance and tumor proliferation: 112 cases of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE result analysis [ J ] . *Neuroendocrinology*, 2021. [ Online ahead of print ]
- [ 12 ] KOS-KUDŁA B, O'TOOLE D, FALCONI M, et al. ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors [ J ] . *Neuroendocrinology*, 2010, 91(4): 341–350.
- [ 13 ] CIVES M, RIZZO F, SIMONE V, et al. Reviewing the osteotropism in neuroendocrine tumors: the role of epithelial-mesenchymal transition [ J ] . *Neuroendocrinology*, 2016, 103(3/4): 321–334.
- [ 14 ] ZUETENHORST J M, HOEFNAGELI C A, BOOT H, et al. Evaluation of  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide,  $^{131}\text{I}$ -MIBG and bone scintigraphy in the detection and clinical management of bone metastases in carcinoid disease [ J ] . *Nucl Med Commun*, 2002, 23(8): 735–741.
- [ 15 ] 杜长治, 谢 卿, 翟士楨, 等.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE与  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT显像探测神经内分泌肿瘤骨转移的对比研究 [ J ] . *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(9): 520–524.
- [ 12 ] ALBANUS D R, APITZSCH J, ERDEM Z, et al. Clinical value of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-PET/CT compared to stand-alone contrast enhanced CT for the detection of extra-hepatic metastases in patients with neuroendocrine tumours (NET) [ J ] . *Eur J Radiol*, 2015, 84(10): 1866–1872.
- [ 17 ] PUTZER D, GABRIEL M, HENNINGER B, et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy [ J ] . *J Nucl Med*, 2009, 50(8): 1214–1221.
- [ 18 ] ANTUNES P, GINJ M, ZHANG H, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(7): 982–993.
- [ 19 ] WILD D, BOMANJI J B, BENKERT P, et al. Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [ J ] . *J Nucl Med*, 2013, 54(3): 364–372.

( 收稿日期: 2022-05-28 修回日期: 2022-06-02 )