

文章编号: 1001-098X(2002)04-0148-04

·核医学·

神经母细胞瘤的影像学诊断

邵虹

摘要: 神经母细胞瘤是儿童颅外最常见的实体瘤, 占儿童肿瘤的10%。其预后与肿瘤的分级密切相关, 影像学的诊断能为临床的治疗和随访提供有价值的信息。核医学显像主要展示肿瘤及其转移灶的功能状况, 而X线计算机体层摄影术和磁共振成像在结构方面能提供更详细和确切的资料。每一种方法都有独到之处, 起互补作用。

关键词: 神经母细胞瘤; 核医学显像; 体层摄影术, X线计算机; 磁共振成像

中图分类号: R736.6; R817.4; R814.42; R445.2 **文献标识码:** A

The imaging diagnosis of neuroblastoma

SHAO Hong

(Imaging Diagnostic Center of Shanghai Second Medical University Affiliated Xinhua Hospital Shanghai Children's Medical Center, Shanghai 200127, China)

Abstract: Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor, which accounts for 10% of children's tumor. The prognosis is closely related with its clinical grading. And the diagnosis of imaging can provide valuable information for clinical treatment and follow-up. MIBG scintigraphy, somatostatin receptor scintigraphy, radioimmunoscinigraphy, bone scan and PET mainly show the functional status of tumor and its metastases; CT and MRI present more detailed and exact data in anatomy. Each modality has its specified character and works well when combined with each other.

Key words: neuroblastoma; imaging of nuclear medicine; tomography; X-ray computed; magnetic resonance imaging

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是儿童颅外最常见的实体瘤, 占儿童肿瘤的10%, 4周岁以下者占75%。NB起源于神经嵴, 可发生在肾上腺髓质及交感神经链的任何部位, 其预后与肿瘤的分级密切相关。

NB的诊断、分级及治疗过程中的随访始终少不了影像学的辅助, 不管是功能诊断为特色的核医学, 还是结构诊断为优势的CT、MRI, 都各有其独到之处。

1 NB的核医学诊断

1.1 间碘苄胍显像

收稿日期: 2002-02-02

作者简介: 邵虹(1967-), 女, 浙江温州人, 上海第二医科大学附属新华医院上海儿童医学中心(上海, 200127)主治医师, 硕士研究生, 主要从事儿科核医学诊断研究。

审校者: 上海第二医科大学附属新华医院核医学科 吴靖川
上海第二医科大学附属新华医院上海儿童医学中心影像诊断中心 朱铭

自1984年首次利用¹³¹I-MIBG (¹³¹I-间碘苄胍)行NB显像至今已有十多年历史, 1994年美国FDA批准¹³¹I-MIBG作为诊断NB的商用显像剂。

放射性碘标记MIBG的结构及生物学行为与肾上腺神经递质——去甲肾上腺素相似, 可通过交感神经和肾上腺髓质细胞膜进入细胞质, 再由ATP酶依赖的质子泵介导到达细胞内贮存儿茶酚胺的颗粒或囊泡内, 由此可被释放和再摄取。经静脉注入后, 除少部分存留于血液(主要在血小板内)外, 大多数以原形从肾脏排出, 24 h及4 d的排出量分别为55%和85%。

一组来自欧洲一肿瘤研究所的资料(150例NB患者)表明, ¹³¹I-MIBG的阳性检出率达96%, 具有高度敏感性和特异性。Leung A等^[1]对100例曾行¹³¹I-/¹²³I-MIBG显像并经组织学证实为非NB的不同肿瘤病例进行回顾性分析, 发现只有4例阳性, 其中2例属神经嵴起源的肿瘤, 而14例Wilms'瘤均未浓聚MIBG(儿童NB常需与Wilms'瘤鉴别)。Hoefnagel CA

等^[2]对34例非神经嵴来源的肿瘤进行MIBG显像,均未见MIBG的摄取。

¹³¹I/¹²³I-MIBG显像可定性诊断NB,尤其当活检有困难或组织学难于确定时。如显像结果呈阳性,基本可排除Wilms'瘤、恶性淋巴瘤、横纹肌肉瘤、Ewing瘤等儿童相对好发而有时在组织学上又较难与NB鉴别的肿瘤;其次,由于20%~50%眼球阵挛者存在隐匿型NB,利用它可对此型NB进行病灶定位;另外,MIBG显像可同时获得全身检查结果,明确有无转移灶。因此,对治疗前肿瘤的分级、治疗方案的制定及治疗中疗效的评价有着相当大的作用。

1.2 生长抑素受体显像

放射性碘标记MIBG虽然有较高敏感性和特异性,但不能作为一项衡量预后的指标。Brans B等^[3]试图寻找MIBG摄取量与NB细胞分化程度之间的关系,他们在总结了26例NB病例后得出,两者之间并不存在相关性。

20世纪80年代末,人们发现一些神经内分泌起源的肿瘤细胞膜上存在生长抑素(somatostatin, SS)的受体。随后在体内外研究中均证实了NB细胞表面亦存在此种受体。

生长抑素是一种含14个氨基酸、短生物半衰期的肽类激素。1982年, Bauer H等合成了长效的含8个氨基酸的生长抑素类似物——octreotide,它亦能与肿瘤细胞表面的生长抑素受体结合,达到显像诊断和治疗的目的。目前多采用¹¹¹In,通过DTPA(二亚乙基三胺五乙酸)以螯合方式对octreotide进行标记,即¹¹¹In-pentetreotide。

与¹³¹I-MIBG相比,¹¹¹In-pentetreotide的NB临床使用历史相对要短得多,所积累的经验也很少,但仍不乏新的和有价值的发现。一组资料发现,5例SS受体显像阴性者中的4例,平均存活期只有1.8个月,而6例阳性显像中的5例对化疗均有良好的反应,平均随访7.9个月未见复发^[4]。

生长抑素受体有5种亚型,即sst1~sst5。NB细胞表面有丰富的sst2 mRNA表达,¹¹¹In-pentetreotide主要与sst2结合。Briganti V等^[5]通过SPECT的半定量法计算显像肿瘤和非肿瘤组织的比值(ROI T/ROI NT),并以反转录多聚合酶链反应法对不同肿瘤标本的sst2进行定量,结果发现ROI T/ROI NT和sst2值越大,对应的肿瘤临床分级越低,组织学上的分化越好。

尽管这方面的报道不甚多,所涉及的病例数有时也缺乏统计学意义,但已有的结果无疑开拓了我们的视野,并且对NB预后的预测和治疗方案的选择都有极大的帮助。但仍需指出,由于正常肝、脾、肾等组织可摄取¹¹¹In-pentetreotide,其中肾脏显影更明显,因此腹部的原发灶及受累淋巴结的检测会受到一定影响。

1.3 放射免疫显像

NB细胞表面存在神经节苷脂(GD₂),3F8是一种抗GD₂的特异性单克隆抗体,它能识别绝大多数的NB细胞株。Yeh SDJ等^[6]将¹³¹I-3F8的NB放免显像与¹³¹I-MIBG、⁹⁹Tc^m-MDP(⁹⁹Tc^m-亚甲基二膦酸)等方法进行了比较:42例患儿中,¹³¹I-3F8发现了283个病灶,¹³¹I-MIBG和⁹⁹Tc^m-MDP分别检测到138个和69个病灶;¹³¹I-3F8阳性而¹³¹I-MIBG阴性者有4例;¹³¹I-MIBG阳性者,¹³¹I-3F8显像均呈阳性。可见,¹³¹I-3F8较¹³¹I-MIBG能发现更多的病灶,尤其对受累骨髓和骨骼的阳性诊断率要高。这可能与¹³¹I-3F8在人体肿瘤内摄取量可达0.04%~0.11% ID/g(24h),而¹³¹I-MIBG平均只有0.002% ID/g有关。

由于单克隆抗体为鼠源性免疫球蛋白,多次使用会产生HAMA(人抗鼠抗体)反应。通过基因工程技术可获得人-鼠嵌合抗体,由此减低了抗体的异源性。Ch14.18为抗GD₂的嵌合单克隆抗体,chCE7为另一抗NB抗原gp190蛋白的嵌合单克隆抗体。Hoefnagel CA等^[7]对7例NB患者进行了¹³¹I-chCE7显像并与¹³¹I/¹²³I-MIBG作比较,两种显像共检出24个病灶,同时呈阳性的有13个;chCE7阳性、MIBG阴性的为7个,chCE7阴性、MIBG阳性的则为4个;两种方法起相互补充作用。

1.4 骨显像

NB是儿童所有恶性肿瘤中最常发生骨转移的肿瘤。与X线平片、CT相比,骨显像对检测骨转移灶具有很高的敏感性,它在NB的分期和随访中起着重要的作用。

长骨干骺端,肱骨和胫骨的近端最易受累。当转移灶呈局灶性分布或单侧浸润时,诊断较容易,但当骨转移呈对称性分布时,会给诊断带来困难。正常儿童的骨骺板在骨显像上呈扁平状,较窄,如果变模糊或膨胀呈类圆形,则要怀疑存在骨转移。

部分NB原发灶亦能摄取骨显像剂,其机制可能与瘤体内钙离子的代谢活动有关。

1.5 PET显像

Shulkin BL等^[9]研究了17例NB的¹⁸F-FDG(¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖)PET显像,并与¹³¹I-MIBG进行比较:所有未行治疗病例的¹⁸F-FDG和¹³¹I-MIBG显像均呈阳性,但化疗后大部分肿瘤的¹⁸F-FDG摄取明显低于¹³¹I-MIBG。这可能与治疗后肿瘤细胞的增殖受到抑制、代谢率下降有关,但确切原因尚不清楚,且病例数有限,有待进一步证实。

最近,一项研究^[9]比较了¹⁸F-FDG和¹³¹I-MIBG在检测NB(51例病例)受累软组织、骨骼、骨髓及肿瘤演变过程中的作用:在检测软组织方面,4例新确诊的病例中,两种方法均呈阳性的有3例,另1例¹⁸F-FDG显示受累软组织范围更广;16例病情恶化的患者中,同时呈阳性的有8例,另8例¹⁸F-FDG显像优于¹³¹I-MIBG,其中3例¹³¹I-MIBG未见阳性发现;在10例难治型NB中,两种方法均呈阳性和阴性的分别为3例和2例,4例软组织受累只见于¹⁸F-FDG显像,另一例¹⁸F-FDG显示病变范围较¹³¹I-MIBG广。作者认为,以上结果可能与PET固有的高空间分辨率有关;其次,三维体层亦有助于小病灶的发现。在骨骼、骨髓的检测上,PET的优势则不明显,这与正常脑组织对¹⁸F-FDG摄取量极高而影响颅骨是否受累的判断,及化疗后骨髓造血功能的上升可使¹⁸F-FDG在骨髓内的摄取呈轻度弥漫性增加有关。

另一用于NB PET诊断的显像剂是¹¹C-hydroxyephedrine(HED)。它是一种新型的交感神经系统示踪剂。HED与去甲肾上腺素结构类似,也通过I型儿茶酚胺摄取泵进入交感神经细胞内,但它只存在于细胞质而不进入囊泡。由于它的极性较MIBG强,使注射后非特异性摄取减少,肝、肾的清除率逐步加快,因此早期即可获得较高的瘤/非瘤比值,数分钟内可见肿瘤显影。在一组7例NB患者的对比研究^[10]中显示,¹¹C-HED和¹³¹I-MIBG对病灶的阳性检测率没有明显差异,只是前者能在注射后数分钟内便可见肿瘤显影,肿瘤/肝脏比值随时间延长逐渐上升,10 min和60 min时的比值分别为0.7和1.1。但是,由于¹¹C半衰期极短,只有具备加速器的PET中心才能使用,且对每一例患者的检查都必须现时制备(除非有多台PET仪器),使得这方面临床经验的积累远不及MIBG。不过,作为短半衰期的示踪剂,依然有其潜在优势,即照射量低,整个检查过程短,且可利用不同的示踪剂对肿瘤生物学行为的

同方面如血流、葡萄糖和氨基酸代谢等分别进行检测,获得更全面而有价值的信息。

2 NB的CT诊断

CT对体内实体瘤的精确定位,了解肿瘤与周围组织器官的关系,有无转移及肿瘤的分期有着极大的价值。

70%的NB起源于腹部,多与肾脏毗邻,有时需与儿童的另一实体瘤——肾母细胞瘤(Wilms瘤)鉴别。由于80%~90%的NB存在不同程度的钙化,而CT对此病变非常敏感,因此一旦CT发现后腹膜区域的瘤体内含高密度的钙化灶,即高度提示NB。另外,NB常越过中线沿腹腔大血管生长,且可将它们包埋其中,有人认为NB是腹腔内惟一能将主动脉往前推离脊柱的肿瘤。这些特征都可在CT上显示。此外,新一代的快速螺旋CT还能通过三维立体重建,从各个角度展示肿瘤与周围血管的关系,不仅有助于鉴别诊断,还能协助决定是立即行手术切除,还是先行化疗,待瘤体缩小后再进行外科治疗。

大多数腹部NB位于肾脏上方,可将同侧肾脏往下推移,直接侵犯肾脏或通过肾血管周围淋巴系统转移的病例也不少见。Albregts AE等^[11]利用CT发现,49例NB患者中,12例存在肾脏浸润,其中手术证实10例,另2例肾实质正常,仅肾窦受累,CT检查的敏感性和特异性分别为100%和94.9%;但是对于一些完全侵犯肾脏而又缺乏NB影像学特征性改变的病例,仅靠CT仍无法与Wilms瘤区别,此时需借助核医学功能显像。另一对CT诊断带来困难的是婴儿的囊性NB(虽然其发生率极低)^[12],它的CT表现与肾上腺出血相似,显示为囊样低密度灶,如囊壁不规则且增厚者,多为囊性NB,此外,软组织成分的存在有助于此诊断的成立。

NB的第二好发部位为纵隔,如CT显示后纵隔瘤体内含钙化灶,NB的诊断也基本成立。胸部CT除能发现原发灶外,亦可同时了解纵隔淋巴结是否肿大,肋骨有无破坏,胸膜及肺实质的受累情况。虽然NB的肺部转移较少见,但在NB确诊后的2年内,同样为IV期患者,有无肺转移病例的存活率分别为15%和50%,故建议在初次行腹部CT扫描的同时,最好将检查范围扩大至胸部,因为肺转移是否存在与预后有一定关系。

3 NB的MRI

MRI具有多维成像、无电离辐射及良好的软组织分辨率等优点。在NB中，MRI很少用于定性诊断，其主要功能是评估是否存在骨髓转移及椎管内浸润。

70%的NB患者在初诊时伴有不同程度的转移，最常受累的为骨髓、骨骼、淋巴结和肝脏等。MRI对骨髓信号的改变非常敏感，受肿瘤细胞浸润的骨髓在T1加权(T1WI)上呈现低信号，T2加权(T2WI)为高信号。采用T2WI的脂肪抑制技术能更好地协助诊断，即受累部位仍呈高信号，富含脂肪成分的正常骨髓受到抑制而呈低信号。由于幼小儿童骨髓仍具造血功能，所含的红骨髓细胞成分多，在T1WI上信号较低，有时可能不易与受浸润的骨髓区别，此时¹²⁵I-MIBG显像能起协助诊断作用。

儿童恶性肿瘤最多见的骨髓浸润部位为长骨的干骺端。Tanabe M等^[13]对23例患者的45根受累股骨进行分析：骨髓浸润灶呈局灶性和弥漫性分布的分别为7根(15.6%)和38根(84.4%)，所对应的阳性骨显像结果则为0根和26根，即所有骨显像阳性的骨髓转移灶均呈弥漫性，而局灶性分布的骨髓转移都未伴骨显像阳性。此结果与骨转移来源于骨髓转移的观点相符，故往往在骨显像呈阳性之前，骨髓MRI已表现异常，只是MRI难于同时行全身骨髓检查，只有在局部症状或其他检查的提示下方可有目标地进行。

NB的另一生长特点是易通过椎间孔入侵椎管，约15%的源于脊柱两旁交感神经链的NB有此倾向。多个报道^[14,15]证实，MRI较CT能更敏感且清楚地显示椎管受累情况，尤其是MRI的冠状面成像，能展示明确的上下病变范围，对是立即手术剥除还是先化疗后再手术具有指导意义。

综上所述，对于NB的诊断，每一项影像学检查手段都有其各自的特点，没有哪种能全而概之。根据不同的临床目的和具体条件选择相应的诊断方法，可使其发挥最大的诊断优势。

参考文献：

[1] Leung A, Shapiro B, Hattner R, et al. Specificity of radioiodinated MIBG for neural crest tumors in childhood [J]. J Nucl Med, 1997, 38(9): 1352-1357.
[2] Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin

in oncology: role in the management of neural crest tumors [J]. Eur J Nucl Med, 1994, 21(6): 561-581.
[3] Brans B, Laureys G, Schelfhout V, et al. Activity of iodine-123 metaiodobenzylguanidine in childhood neuroblastoma: lack of relation to tumor differentiation in vivo [J]. Eur J Nucl Med, 1998, 25(2): 144-149.
[4] Kropp J, Hofmann M, Bihl H. Comparison of MIBG and pentetrotide scintigraphy in children with neuroblastoma.: Is the expression of somatostatin receptors a prognostic factor? [J]. Anticancer Res, 1997, 17: 1583-1588.
[5] Briganti V, Sestini R, Orland C, et al. Imaging of somatostatin receptors by indium-111-pentetrotide correlates with quantitative determination of somatostatin receptor type 2 gene expression in neuroblastoma tumors [J]. Clin Cancer Res, 1997, 3: 2385-2391.
[6] Yeh SDJ, Larson SM, Burch L, et al. Radioimmunodetection of neuroblastoma with iodine-131-3F8: Correlation with biopsy, iodine-131-metaiodobenzylguanidine and standard diagnostic modalities[J]. J Nucl Med, 1991, 32(5): 769-776.
[7] Hoefnagel CA, Rutgers M, Buitenhuis CKM, et al. A comparison of targeting of neuroblastoma with MIBG and anti LI-CAM antibody mAb chCE7: therapeutic efficacy in a neuroblastoma xenograft model and imaging of neuroblastoma patients[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(3): 359-368.
[8] Shulkin BL, Hutchinson RJ, Castle VP, et al. Neuroblastoma: positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy[J]. Radiology, 1996, 199(3): 743-750.
[9] Kushner BH, Yeung HWD, Larson SM, et al. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(14): 3397-3405.
[10] Shulkin BL, Wieland DM, Baro ME, et al. PET hydroxyephedrine imaging of neuroblastoma[J]. J Nucl Med, 1996, 37(1): 16-21.
[11] Albregts AE, Cohen MD, Galliani CA. Neuroblastoma invading the kidney[J]. J Pediatr Surg, 1994, 29(7): 930-933.
[12] Cassidy C, Winters WD. Bilateral cystic neuroblastoma: imaging features and differential diagnoses[J]. Pediatr Radiol, 1997, 27: 758-759.
[13] Tanabe M, Ohnuma N, Iwai J, et al. Bone marrow metastasis of neuroblastoma analysed by MRI and its influence on prognosis[J]. Med Pediatr Oncol, 1995, 24: 292-299.
[14] Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL, et al. Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques [J]. Magn Reson Imag, 1999, 17(2): 193-198.
[15] Hugosson C, Nyman R, Jorulf H, et al. Imaging of abdominal neuroblastoma in children[J]. Acta Radiologica, 1999, 40: 534-542.