

嗜铬细胞瘤的放射性核素诊断和治疗

姜磊

【摘要】嗜铬细胞瘤和副神经节瘤可大量合成和分泌儿茶酚胺,使患者出现高血压危象等许多临床危急症状,其诊断和治疗很大程度上依赖于病灶的定性、定位。随着分子影像学和核医学的发展,不仅提高了对嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断的敏感性和准确性,而且能对恶性嗜铬细胞瘤特别是伴有转移的患者进行放射性核素治疗提供一种新的临床治疗手段。综述了放射性核素在嗜铬细胞瘤、副神经节瘤及家族性嗜铬细胞瘤的诊断以及在恶性嗜铬细胞瘤治疗中的应用策略进行综述。

【关键词】嗜铬细胞瘤;副神经节瘤;肾上腺外;放射性核素显像;氟脱氧葡萄糖 F18; 3-碘苄胍

The role of the radionuclide in the diagnosis and management of pheochromocytoma

JIANG Lei

(Department of Nuclear Medicine, Shanghai Ruijin Hospital Affiliated Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 Pheochromocytomas and paragangliomas can synthesise and secrete catecholamines, causing a variety of clinical symptoms, such as hypertensive crisis. The diagnosis and management of pheochromocytomas and paragangliomas largely depend on the qualification and location of the tumor. With the development of molecular imaging and nuclear medicine, they make the diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas more sensitive and accurate, and provide a new treatment for patients with malignant pheochromocytomas especially that with metastasis. The article focuses on the radionuclide in the diagnosis of pheochromocytomas, paragangliomas and familial pheochromocytomas, and the management of malignant pheochromocytomas.

【Key words】 Pheochromocytoma; Paraganglioma, extra-adrenal; Radionuclide imaging; Fluorodeoxyglucose F18; 3-Iodobenzylguanidine

嗜铬细胞瘤是一种起源于嗜铬细胞的神经内分泌肿瘤。正常情况下,体内大多数嗜铬细胞在出生后不久便逐渐消退,余下的嗜铬细胞90%位于肾上腺髓质中,另有10%分布于腹主动脉旁的副神经节,因此发生在肾上腺髓质外的嗜铬细胞瘤又统称为副神经节瘤或异位嗜铬细胞瘤。功能性嗜铬细胞瘤可大量合成和分泌儿茶酚胺,占所有高血压患者病因的0.1%~0.6%^[1-2],对心、脑、肾等重要脏器造成严重损害甚至危及生命,故早期诊断和治疗十分重要。

嗜铬细胞瘤的诊断和治疗很大程度上依赖于病灶的定性、定位,即影像学检查。临床上常用的定位方法包括B超检查、CT、MRI以及放射性核素显像。B超检查的定位简易、无创伤,但准确性

低。CT和MRI虽然提供了良好的形态学影像且在嗜铬细胞瘤的定位诊断中具有较高的敏感性,但两者的特异性均不佳。此外,即使CT和(或)MRI正常,也不能排除形态学尚未发生可见变化的早期或微小病灶的可能^[3]。放射性核素显像适用于全身扫描,对肾上腺髓质嗜铬细胞瘤和副神经节瘤的诊断有较高的敏感性和准确性,并可指导临床治疗,放射性核素治疗则能为恶性嗜铬细胞瘤特别是伴有转移的患者提供一种新的临床治疗手段。

1 SPECT在嗜铬细胞瘤诊断中的应用

碘代苄胍是儿茶酚胺的类似物,能与肾上腺素能受体结合。碘代苄胍有三种衍生物,亲和性最好的是间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG),因此临床上常用¹²³I或¹²⁵I标记MIBG作为显像剂。诊断用¹²³I-MIBG最适宜,这主要是由于其光子能

量适宜作 γ 照相,计数效率高,患者吸收剂量低,370 MBq (10 mCi) ^{123}I -MIBG使患者所受的吸收剂量相当于18.5 MBq (0.5 mCi) ^{131}I -MIBG的吸收剂量。但是,由于 ^{123}I 的半衰期只有13.2 h,使 ^{123}I -MIBG的临床应用比较局限,所以临床上广泛应用的是 ^{131}I -MIBG SPECT。

正常人行 ^{131}I -MIBG扫描,可见心肌、肝脏、脾脏、肺及唾液腺等组织显影,肾上腺不显影或仅隐约显影。当肾上腺髓质发生嗜铬细胞瘤或增生时,对 ^{131}I -MIBG的摄取量明显增加,表现为放射性增多或浓聚,使肾上腺清晰显影或显著显影。

国内外已有大量文献报道, ^{131}I -MIBG诊断嗜铬细胞瘤的灵敏度为77%~90%,特异度为95%~100%^[4]。Maurea等^[5]认为, ^{131}I -MIBG甚至可以对无症状的嗜铬细胞瘤做出诊断。

然而,尽管 ^{131}I -MIBG诊断嗜铬细胞瘤的敏感性和特异性均较高,但是也存在一定的假阳性和假阴性。分析假阳性的原因,可能与肾上腺髓质增生、肾上腺腺瘤、注射剂量偏大(>111 MBq)等,使正常肾上腺髓质显影有关^[6]。在肿瘤直径小于1.5~2.0 cm,瘤灶内大面积液化坏死或出血,或服用利血平、可卡因、苯丙胺等影响机体对MIBG摄取的药物等情况下,均可导致假阴性^[7]。

2 PET在嗜铬细胞瘤诊断中的应用

据文献报道,目前可用于嗜铬细胞瘤定位诊断的放射性核素药物有 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)、 ^{11}C -羟基麻黄素(^{11}C -hydroxyephedrine, ^{11}C -HED)、 ^{18}F -多巴(^{18}F -fluorodopa, ^{18}F -DA)、 ^{18}F -多巴胺(^{18}F -fluorodopamine, ^{18}F -DOPA)等^[8-11]。

Shulkin等^[8]对29例嗜铬细胞瘤患者同时行 ^{18}F -FDG PET和放射性碘标记的MIBG显像,结果: ^{18}F -FDG PET发现了82%的恶性嗜铬细胞瘤和58%的良性嗜铬细胞瘤,MIBG显像发现了88%的恶性嗜铬细胞瘤和83%的良性嗜铬细胞瘤,所有 ^{18}F -FDG PET未能显示的嗜铬细胞瘤在MIBG扫描时均有阳性发现,而4例MIBG结果阴性的嗜铬细胞瘤被 ^{18}F -FDG PET成功定位。因此,大多数嗜铬细胞瘤可以摄取 ^{18}F -FDG,且检出恶性嗜铬细胞瘤的阳性率高于良性。

嗜铬细胞瘤5%~10%为恶性,副神经节瘤的恶

性率更高^[12]。因此,Ilias等^[9]认为 ^{18}F -FDG PET和 ^{131}I -MIBG在嗜铬细胞瘤的诊断中互为补充,可以提高嗜铬细胞瘤的阳性率。 ^{18}F -FDG PET的不足之处在于FDG可同时被其他糖代谢增高的肿瘤组织和非肿瘤组织摄取,所以特异性低。当高度怀疑嗜铬细胞瘤而 ^{131}I -MIBG显像阴性时, ^{18}F -FDG PET可作为诊断的补充方法之一。

另外,Trampal等^[9]对20例嗜铬细胞瘤患者研究发现, ^{11}C -HED PET诊断嗜铬细胞瘤的灵敏度和特异度分别为91.7%和100%,均比MIBG更为优越,但因 ^{11}C 的半衰期短(20 min),进行全身扫描比较困难,目前不能在临床上广泛应用。还有, ^{18}F -DA、 ^{18}F -DOPA等敏感性和特异性较高的正电子药物可以用来诊断嗜铬细胞瘤,也有许多相关的文献报道,但国内目前尚未开展这方面的工作。

3 放射性核素显像在副神经节瘤诊断中的应用

发生于肾上腺髓质以外的副神经节瘤的好发部位依次为:腹主动脉(占75%)、膀胱(占10%)、胸部(占10%)以及头颈部和盆腔(占5%)^[11]。放射性核素显像较B超、CT的优势在于可行全身扫描,尤其对检出副神经节瘤和转移灶意义重大。副神经节瘤对MIBG和正电子药物的摄取原理及判断标准与肾上腺嗜铬细胞瘤相同。需注意一点,恶性嗜铬细胞瘤占副神经节瘤的30%或者以上^[10],部分恶性嗜铬细胞瘤由于细胞分化程度差,缺乏特异的表面蛋白,不能聚集MIBG,故MIBG假阴性率增高。所以,临床上高度怀疑是恶性副神经节瘤而MIBG显像阴性时,更应该用PET进一步定性、定位诊断,两者相互结合可增加诊断的阳性率,便于指导临床治疗。

此外,核医学检查还应该结合CT、MRI来判断副神经节瘤的供血动脉,评价恶性肿瘤对血管的侵犯程度,这对腹主动脉旁和头颈部血管旁的副神经节瘤的治疗尤为重要^[12]。

4 放射性核素显像在家族性嗜铬细胞瘤诊断中的应用

家族性嗜铬细胞瘤约占嗜铬细胞瘤发病的10%,为常染色体显性遗传病,常并发其他内分泌器官的肿瘤,合称多发性内分泌瘤IIa型^[13-14]。

家族性嗜铬细胞瘤有六大特征^[14]:①发病年龄

较非家族性者早；②双侧或多发性肾上腺肿瘤发生率高，占47%，而非家族性者占6%~9%；③家族中发病的成员在发病年龄和肿瘤部位上往往是相同的，多数在肾上腺内；④嗜铬细胞瘤为良性腺瘤，有完整包膜，易剥离，无肾上腺外转移；⑤临床主要表现为阵发性高血压伴间歇期血压正常，早期症状隐匿，后期多呈持续性或阵发性高血压，不同家族表现不一，同一家族也不尽相同，有45%的患者无典型发作症群，约有10%在阵发期无症状，尿香草扁桃酸测定亦可正常；⑥可合并甲状腺髓样癌及C细胞增生、甲状腺增生或甲状腺瘤、神经节瘤等，为多发性内分泌肿瘤的一部分。

放射性核素显像对家族性嗜铬细胞瘤的诊断与一般肾上腺嗜铬细胞瘤无异。但在诊断时应结合以上特征提示，对青少年期发病的嗜铬细胞瘤，特别是双侧多发瘤，考虑到家族性嗜铬细胞瘤的可能，并对其家系进行长期随访。

5 放射性核素在嗜铬细胞瘤治疗中的应用

良性嗜铬细胞瘤约占全部嗜铬细胞瘤的90%，选择手术切除病灶，便可得到根治。但是恶性嗜铬细胞瘤的治疗比较困难，一般对放、化疗不敏感，容易发生骨、肝、淋巴结等脏器的转移，患者的5年存活率为40%~74%^[15]。

近年来多篇文献报道，大剂量放射性药物对治疗部分恶性嗜铬细胞瘤患者取得了良好的疗效。其中，主要的放射性药物是¹³¹I-MIBG，其通过囊泡单胺转运体进入细胞并储存在细胞质的儿茶酚胺颗粒中，发出β射线作用于肿瘤细胞而达到治疗目的。行¹²³I-MIBG或¹³¹I-MIBG扫描时摄取剂量大于注射剂量1%的患者，或者病灶手术标本囊泡单胺转运体1和单胺转运体2表达增多的患者可选择¹³¹I-MIBG治疗。John等^[16]观察了¹³¹I-MIBG对116例恶性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤患者的治疗效果，发现30%患者好转，57%患者病情稳定，13%患者病情恶化，总有效率为87%；发现伴有骨转移的患者比伴软组织转移患者的疗效要差。

除¹³¹I-MIBG的总剂量和患者对治疗的反应(如病灶大小、临床症状等)等因素外，¹³¹I-MIBG的初始剂量也决定恶性嗜铬细胞瘤患者的预后。理论上，¹³¹I-MIBG剂量越大，患者预后越好，然而大剂量的¹³¹I-MIBG会引起骨髓损害、暂时性白细

胞和血小板减少，甚至引起严重粒细胞缺乏、感染和肝功能损伤等症状。因此，Chrisoulidou等^[15]推荐11.1~14.8 GBq ¹³¹I-MIBG的初始高剂量，这样对骨髓的毒性最低。然而，对大多数恶性嗜铬细胞瘤患者而言，单独应用¹³¹I-MIBG治疗并不能达到完全治愈，如能在切除术后立即行¹³¹I-MIBG清除残余灶，可取得较好的疗效。

此外，由于嗜铬细胞瘤表达生长抑素受体，故除¹³¹I-MIBG外，⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu或¹¹¹In等标记的生长抑素类似物(如奥曲肽)也可用于治疗恶性嗜铬细胞瘤。据文献报道，采用此类放射性药物治疗的恶性嗜铬细胞瘤患者中，20%~25%的患者可达到病情稳定，因此此类药物也能使小部分患者受益^[17]。

近年来，Ahlman等^[18]提出2种或2种以上放射性药物联合应用治疗恶性嗜铬细胞瘤，这样不仅可以增加疗效，而且可以降低药物的不良反应，其临床价值有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Yeo H, Roman S. Pheochromocytoma and functional paraganglioma [J]. *Curr Opin Oncol*, 2005, 17(1): 13-18.
- [2] Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan [J]. *Hypertens Res*, 2004, 27(3): 193-202.
- [3] 林薇, 李红. 嗜铬细胞瘤定位核素诊断方法的研究进展 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(6): 418-420.
- [4] Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2): 479-491.
- [5] Maurea S, Klain M, Mainolfi C, et al. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with non-hypersecreting adrenal masses [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(6): 884-892.
- [6] 朱承谟. 核医学影像与实践 [M]. 上海: 科技教育出版社, 2001: 193.
- [7] Moreira SG Jr, Pow-Sang JM. Evaluation and management of adrenal masses [J]. *Cancer Control*, 2002, 9(4): 326-334.
- [8] Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, et al. Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-d-glucose PET [J]. *Radiology*, 1999, 212(1): 35-41.
- [9] Trampal C, Engler H, Juhlin C. Pheochromocytomas: detection with ¹⁴C hydroxyephedrine PET [J]. *Radiology*, 2004, 230(2): 423-428.
- [10] 孙则禹, 甘卫东, 郭宏寿, 等. 儿茶酚胺增多症(附95例报告) [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2003, 24(9): 583-585.
- [11] Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and ¹²³I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study [J]. *Nucl Med*

- Commun, 2006, 27(7): 583-587.
- [12] Sahdev A, Sohaib A, Monson JP, et al. CT and MR imaging of unusual locations of extra-adrenal paragangliomas (pheochromocytomas)[J]. Eur Radiol, 2005, 15(1): 85-92.
- [13] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 1684-1687.
- [14] 邓建华, 白进良. 家族性嗜铬细胞瘤的研究进展 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2006, 26(1): 68-72.
- [15] Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, et al. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Endocr Relat Cancer, 2007, 14(3): 569-585.
- [16] John H, Ziegler WH, Hauri D, et al. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted?[J]. Urology, 1999, 53 (4): 679-683.
- [17] Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Surgery, 2003, 134 (6): 956-962.
- [18] Ahlman H. Malignant pheochromocytoma: state of the field with future projections[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1073: 449-464.

(收稿日期: 2008-04-03)

PET 和 SPECT 结合延迟增强 MRI 评价存活心肌的进展

杨晓棠 李思进 刘起旺

【摘要】 冠状动脉硬化性心脏病可造成不同程度的心肌损害, 而只有存活心肌经血运重建后心功能得到改善, 患者才能从中获益。因此, 选择一种有效、准确的评价存活心肌的方法对选择治疗方案, 决定是否进行血运重建治疗具有重要的临床指导意义。PET 和 SPECT 是评价心肌存活的常用方法, 近年来, 随着 MRI 技术的迅速发展, 临床应用也不断扩展, 特别是心肌灌注延迟增强扫描显像的应用可从坏死组织中区分周围的存活心肌。

【关键词】 体层摄影术, 发射型计算机; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 磁共振成像; 心肌

The progress of assessment of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography and single-photon emission computed tomography

YANG Xiao-tang, LI Si-jin, LIU Qi-wang

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital to Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Coronary artery disease (CAD) is one of the most common diseases that results in the different degree of myocardial damage. Thus, only viable myocardium in patients can get benefit from the myocardial revascularization. The accurate differentiation of viable and nonviable myocardium is crucial for therapy planning in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Clinically, traditional techniques such as echocardiography, positron emission tomography, and single photon emission computed tomography have established roles. With the recent MRI technical developments allowing for a combined assessment of perfusion and irreversible damage with late enhancement imaging, MRI will now play a major role in the assessment of myocardial viability. Through the technique of delayed-enhancement MRI (DE-MRI), viable and infarcted myocardium can be simultaneously identified in a manner that closely correlates with histopathology findings.

【Key words】 Tomography, emission-computed; Tomography, mission-computed, single-photon; Magnetic resonance imaging; Myocardium

在临床上, 选择一种适当的检查手段确定和

量化存活心肌的大小及范围, 早期精确检出功能障碍但有存活的心肌, 对治疗血运重建后左室重构、收缩功能、临床症状和远期预后的改善具有十分重