

## ·病例报告·

乳腺神经内分泌癌  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像表现一例

龙再颖 赵燕霞 孙达

264200, 威海市立医院核医学科(龙再颖、赵燕霞); 315000 宁波, 中国人民解放军第一一三医院核医学科(孙达)

通信作者: 龙再颖, Email: longzaiying55@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.04.016

【关键词】 乳腺疾病; 神经内分泌肿瘤;  $^{99}\text{m}$  锝甲氧基异丁基异晴

## 1 患者资料

患者女性, 62岁, 3年前无意中发现右侧乳房有约“鸡蛋”大小肿物, 无不适, 未诊治, 3年来肿物无明显变化。2014年6月16日因无明显诱因出现右侧乳房局部红肿, 3d后入院。既往无慢性病、肿瘤及传染病病史。入院后进行了体格检查, 右侧乳腺可触及约7 cm×6 cm大小的肿块, 边界清晰, 可活动, 余未见阳性体征。实验室检查结果: 血常规、肝肾功能、血沉、肿瘤标志物均正常。腹部和盆腔CT、颅脑MRI、全身骨扫描均未见明显异常; 彩色多普勒超声检查右侧乳腺探及一个7.7 cm×6.3 cm×5.3 cm的巨大低回声实性肿块, 边界清晰, 形状规则, 可见少量血流信号, 乳头周边皮下软组织明显增厚, 回声增高(图1中A)。CT图像显示右侧乳腺有一个椭圆形肿块, 最大截面8.2 cm×5.7 cm(图1中B)。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI乳腺专用伽马成像显示右侧乳腺可见一圆形“炸面圈”样放射性摄取增高影, 其切面厚度为1.0~1.5 cm, T/N=2.79; 圆形内部呈6.4 cm×5.1 cm×4.8 cm放射性缺损区, 缺损区中心部位T/N=1.39(图2)。术后病理诊断为右侧乳腺团灶状小细胞伴大片坏死, 符合高分化神经内分泌癌的特征(图3), 免疫组化显示增殖活性较低, Ki-67增殖活性<2%。

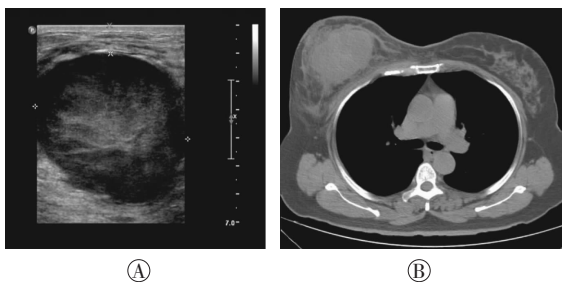


图1 患者女性, 62岁, 右侧乳腺神经内分泌肿瘤术前的彩色多普勒超声和CT扫描图 图中, A: 彩色多普勒超声检查右侧乳腺有7.7 cm×6.3 cm×5.3 cm的巨大低回声实性肿块, 边界清晰, 形状规则, 可见少量血流信号, 乳头周边皮下软组织明显增厚, 回声增高; B: CT示右侧乳腺有椭圆形肿块, 最大截面8.2 cm×5.7 cm。

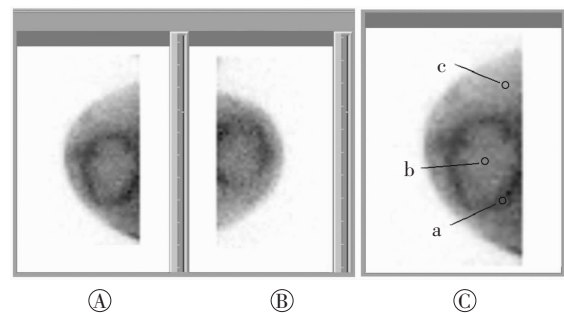


图2 患者女性, 62岁, 右侧乳腺神经内分泌肿瘤术前的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI乳腺专用伽马成像显像图 图中, 右侧乳腺见一圆形“炸面圈”样放射性摄取增高区, A: 上下位; B: 右侧位; C: 上下位放大图像[增高区部位(a)T/N=2.79; 中心部位(b)T/N=1.39; c为正常乳腺组织对照区]。

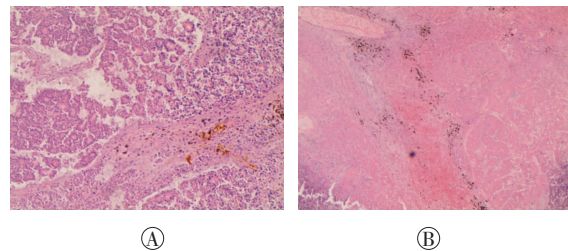


图3 患者女性, 62岁, 右侧乳腺神经内分泌肿瘤术后的病理图 图中, 右侧乳腺团灶状小细胞(A)伴大片坏死(B), 符合高分化神经内分泌癌的特征(苏木精-伊红染色, 放大倍数分别为10×10, 10×4)。

## 2 讨论

神经内分泌肿瘤非常罕见, 其起源细胞遍布于神经系统和内分泌系统, 可以发生在人体的多个器官组织, 以消化系统和支气管-肺区域最常见<sup>[1]</sup>。神经内分泌肿瘤难以早期诊断, 通常在发生转移后才被发现。淋巴结和肝脏是最常见的转移部位。在组织学上神经内分泌肿瘤分为低(1级)、中(2级)和高(3级)三个分级。其中1级和2级为分化良好的神经内分泌瘤, 包括类癌和不典型类癌(2级)。3级为分化差的肿瘤, 世界卫生组织将其命名为神经内分泌癌, 包括小细胞癌和大细胞癌。1级和2级的神经内分泌瘤比3

级(亦称为癌)有更好的预后<sup>[2]</sup>。

核医学功能性显像探查神经内分泌瘤的放射性药物主要包括代谢(<sup>18</sup>F-DOPA、<sup>18</sup>F-FDG、<sup>11</sup>C/<sup>18</sup>F-HTP)和受体介导化合物(<sup>68</sup>Ga-DOTA-肽)两大类<sup>[3]</sup>。与传统的影像学比较,核素功能显像可以显示神经内分泌瘤的代谢和内分泌特征,具有独特的临床应用价值。由于大多数神经内分泌瘤具有高密度生长抑素受体,这就为开发不同的放射性标记生长抑素肽类似物作为显像剂和核素治疗提供了基础。其中常用的有<sup>99m</sup>Tc或<sup>111</sup>In标记的生长抑素受体闪烁显像(SRS)<sup>[2]</sup>,以及<sup>68</sup>Ga标记的生长抑素类似物<sup>68</sup>Ga-DOTA-SSTA、<sup>68</sup>Ga-DOTANOC显像等<sup>[2,4]</sup>。然而,迄今为止<sup>18</sup>F-FDG PET在探查全身不同部位的神经内分泌肿瘤原发灶及转移灶中仍然发挥着重要作用<sup>[2,5-7]</sup>。Kaira等<sup>[8]</sup>报道的34例早期肺神经内分泌瘤患者治疗前的<sup>18</sup>F-FDG检查显示,从低等级典型和非典型的类癌瘤到高等级的大细胞和小细胞癌,<sup>18</sup>F-FDG摄取趋向于增加。肿瘤代谢活性对早期肺神经内分泌瘤患者的预后有价值。Tlostanova等<sup>[9]</sup>对46例有不同形态学类型的肺神经内分泌瘤患者的<sup>18</sup>F-FDG PET检查发现,其在不典型类癌和大细胞肺癌及小细胞肺癌的诊断中的灵敏度高,但探查典型类癌的能力有限。有研究表明,<sup>18</sup>F-FDG PET评估分化良好、生长缓慢、代谢较低的低等级神经内分泌肿瘤的价值有限<sup>[10]</sup>。

原发性乳腺神经内分泌瘤是一种较为罕见的肿瘤,占所有乳腺癌的0.3%~0.5%,多发生在60~70岁的老年人<sup>[11]</sup>,本病例的年龄为62岁,正处于好发年龄段。乳腺神经内分泌瘤的临床表现通常没有可以与其他更常见的乳腺肿瘤鉴别的显著特征<sup>[11]</sup>,超声、钼靶等检查只能提供肿块大小、形态、血供等信息,术前很难做出诊断。免疫组化神经内分泌标志物检测对该病的诊断与鉴别具有重要意义,乳腺肿瘤总的细胞群中免疫组化神经内分泌标志物表达高于50%可以被验证为神经内分泌肿瘤<sup>[12]</sup>。

功能性显像技术也已经应用于乳腺神经内分泌肿瘤的探查,但由于此病例极为罕见,涉及功能性显像的文献也很少。Leong等<sup>[13]</sup>报道了一例65岁女性的舌鳞状细胞癌,为分期行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像,结果提示与舌癌同时并存左侧乳腺神经内分泌瘤和结肠管型绒毛状腺癌。Pagano等<sup>[14]</sup>报道了一例51岁女性的乳腺神经内分泌瘤,行外科切除和联合化疗、激素治疗大约10年后发现CEA升高;<sup>18</sup>F-FDG PET/CT检查发现在左侧肺门淋巴结部位有孤立的示踪剂摄取,为明确诊断,行切除术和病理学评估,经鉴定,

上述文中直接使用的缩略语: DOPA: L 3, 4 代二羟苯丙氨酸; HTP: 3-(4-氯苄基)-8-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢苯并吡喃(3, 4-c)吡啶-5-酮; DOTA: 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-1-萘丙氨酸-肽; SSTA: 生长抑素类似物; DOTANOC: 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-1-萘丙氨酸-奥曲肽; CEA: 癌胚抗原

突触素和生长抑素弥散性阳性,嗜铬粒蛋白局部阳性;96%的细胞雌激素受体阳性,而孕酮受体阴性,Ki-67指数升高15%,最终确诊为神经内分泌癌。也有报道<sup>18</sup>F-FDG PET/CT成功地探查经病理学证实的源自宫颈小细胞神经内分泌癌的罕见乳腺和肾上腺转移灶<sup>[6]</sup>。

目前<sup>99m</sup>Tc-MIBI肿瘤显像也常用于探查其他神经内分泌肿瘤的原发灶和转移灶<sup>[14]</sup>。但对于乳腺神经内分泌瘤BSGI显像临床上未见病例报道。本例患者发现乳腺肿块3年,因局部红肿3d就诊,超声和CT均提示巨大实性占位性病灶,为了解肿块的增殖活性而行<sup>99m</sup>Tc-MIBI BSGI,结果显示,右侧乳腺肿块部位的放射性分布呈典型的“炸面圈”样,边缘(外周)部位T/N=2.79,提示恶性病变可能性大。肿块中心较大部位细胞增殖明显减少或缺损,T/N=1.39,分析可能与肿瘤分化较好、增殖活性低及肿瘤组织坏死有关,与术后病理及免疫组化结果相符合。

<sup>99m</sup>Tc-MIBI是一种带正一价电荷的脂溶性化合物,经静脉注射后通过被动弥散(跨膜转运)进入到细胞中,在线粒体膜内负电位吸引下进入线粒体。细胞内线粒体的数量与细胞活性密切相关,恶性肿瘤细胞由于代谢活跃,线粒体更多,对示踪剂的摄取比正常细胞高。肿瘤组织的血流灌注、细胞活性、血管生成以及肿瘤组织类型等均是影响肿瘤细胞早期聚集<sup>99m</sup>Tc-MIBI的重要因素。因此,在<sup>99m</sup>Tc-MIBI早期显像中乳腺肿瘤的T/NT值可以反映肿瘤细胞的增殖活力,即恶性程度。本例患者术后病理证实为高分化小细胞癌,增殖活性较低,又伴有大片坏死。<sup>99m</sup>Tc-MIBI显像表现为肿块周边呈“炸面圈”样放射性摄取轻度增高影,而肿块内部呈大片放射性缺损区,与其病理结果相符。正如文献所示,对于不聚集<sup>18</sup>F-FDG的低等级乳腺神经内分泌瘤,<sup>99m</sup>Tc-MIBI的乳腺闪烁显像也有其临床应用价值<sup>[5]</sup>。本病例使用的BSGI是一种在传统伽玛照相机的基础上进行了优化的核医学显像技术,配置有高分辨率小视野数字探测器,空间分辨率达3mm,能探查直径仅为2~3mm的微小病灶,对亚厘米或不能触及的病灶有很高的应用价值,且不受乳腺致密组织、植入假体及术后瘢痕等因素的影响,为乳腺癌的早期诊断、准确分期、疗效判断和预后提供有效的信息<sup>[16-17]</sup>。

<sup>99m</sup>Tc-MIBI是一种非特异性肿瘤显像剂,不是神经内分泌瘤特异靶点结合剂,由于乳腺神经内分泌瘤病例较少,其对临床诊断的指导意义还需要在以后的工作中进一步积累。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 龙再颖、赵艳霞负责实施操作、论文撰写等工作;孙达负责文献资料的查阅、论文审阅工作。

## 参 考 文 献

- [1] 依荷芭丽·迟,姜文昌,杜丰,等.神经内分泌瘤252例临床分析[J].中华肿瘤杂志,2013,35(1):67-70. DOI:10.3760/cma.j.

- issn. 0253-3766. 2013. 01. 015.
- Chi Yi, Jiang WC, Du F, et al. Neuroendocrine tumors; analysis of 252 cases[J]. Chin J Oncol, 2013, 35(1): 67-70.
- [ 2 ] Santhanam P, Chandramahanti S, Kroiss A, et al. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors with unknown primary: why, when and how? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42 ( 7 ) : 1144-1155. DOI: 10. 1007/s00259-015-3027-4.
- [ 3 ] Ambrosini V, Morigi JJ, Nanni C, et al. Current status of PET imaging of neuroendocrine tumours ( $^{18}\text{F}$ FDOPA,  $^{68}\text{Ga}$ tracers,  $^{11}\text{C}$ / $^{18}\text{F}$ -HTP)[J]. Q J Nucl Med Imaging, 2015, 59(1): 58-69.
- [ 4 ] Carreras C, Kulkarni HR, Baum RP. Rare metastases detected by  $^{68}\text{Ga}$ -somatostatin receptor PET/CT in patients with neuroendocrine tumors[J]. Recent Results Cancer Res, 2013, 194:379-384. DOI: 10. 1007/978-3-642-27994-2\_20.
- [ 5 ] Caobelli F, Pizzocaro C, Zorzi F, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT presentation in a patient diagnosed with large cell neuroendocrine carcinoma of uncertain primary[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2013, 47(2): 146-147. DOI: 10. 1007/s13139-012-0190-4.
- [ 6 ] Hsieh TC, Wu YC, Sun SS, et al. Rare breast and adrenal gland metastases from small-cell neuroendocrine carcinoma of uterine cervix[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(3): 280-283. DOI: 10. 1097/RLU. 0b013e31823ea6c4.
- [ 7 ] 赵红光, 徐松柏, 关锋, 等. 原发性肝脏神经内分泌肿瘤  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像二例[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(2): 149-151. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-2848. 2015. 02. 017.
- Zhao HG, Xu SB, Guan F, et al. Two cases of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging with primary liver neuroendocrine tumor[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 35(2): 149-151.
- [ 8 ] Kaira K, Murakami H, Endo M, et al. Biological correlation of  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake on PET in pulmonary neuroendocrine tumors[J]. Anticancer Res, 2013, 33(10): 4219-4228. .
- [ 9 ] Tlostanova MS, Petrun'kin AM. Sensitivity of PET with  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxyglucose in the diagnosis of neuroendocrine tumors of the lungs[J]. Vopr Onkol, 2013, 59(4): 505-508.
- [ 10 ] 段钰, 李斌, 高卉, 等. 神经内分泌肿瘤 PET/CT 的应用现状与进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2013, 37(3): 186-192. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4114. 2013. 03. 014.
- Duan Y, Li B, Gao H, et al. Application status and progress of PET/CT in neuroendocrine tumors[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2013, 37(3): 186-192.
- [ 11 ] Pagano M, Asensio SN, Zanelli F, et al. Is there a role for hormonal therapy in neuroendocrine carcinoma of the breast? A Paradigmatic case report[J/OL]. Clin Breast Cancer, 2014, 14(5): e99-e101 [2016-05-27]. <http://www. sciencedirect. com/science/article/pii/S1526820914000822>. DOI: 10. 1016/j. clbc. 2014. 03. 001.
- [ 12 ] Frank GA, Danilova NV, Andreeva L, et al. WHO classification of tumors of the breast, 2012[J]. Arkh Patol, 2013, 75(2): 53-63.
- [ 13 ] Leong PM, Lin M, Fowler AR. Three synchronous tumours identified by FDG-PET/CT[J]. Med J Aust, 2009, 191(5): 275. DOI: 10. 1111/j. 1365-2966. 2011. 18381. x.
- [ 14 ] Bural GG, Muthukrishnan A, Oborski MJ, et al. Improved Benefit of SPECT/CT Compared to SPECT Alone for the Accurate Localization of Endocrine and Neuroendocrine Tumors[J]. Mol Imaging Radionucl Ther, 2012, 21(3): 91-96. DOI: 10. 4274/Mirt. 80299.
- [ 15 ] Schmidt M, Eschner W, Dietlein M, et al. Established nuclear medicine techniques for tumour diagnosis (tumour SPECT): can they still compete with  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET? [J]. Nuklearmedizin, 2005, 44(1): 37-48. DOI: 10. 1267/NUKL05010037.
- [ 16 ] 孙达, 陈伟君. 乳腺专用伽玛显像(BSGI)技术的最新进展[J]. 中国医疗器械杂志, 2015, 39(2): 108-112. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7104. 2015. 02. 009.
- Sun D, Chen WJ. Current development of Breast-Specific gamma imaging (BSGI) technique[J]. Chin J Med Instrum, 2015, 39(2): 108-112.
- [ 17 ] 谭辉, 张一秋, 石洪成. 核医学乳腺专用显像仪在乳腺癌诊疗中的应用 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(1): 73-75. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-2848. 2014. 01. 024.
- Tan H, Zhang YQ, Shi HC. The application of breast specific gamma imaging and positron emission mammography in the diagnosis and therapy of breast cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(1): 73-75.

(收稿日期: 2016-05-28)