

Application of ^{18}F -FDG PET/CT in pediatric neuroblastoma

GAO Pengfei¹, XIE Juntao¹, XU Zhe¹, XIE Xinli², WANG Jiaxiang³, ZHOU Li^{1*}

(1. Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Nuclear Medicine, 3. Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] **Objective** To explore the application of ^{18}F -FDG PET/CT in pediatric neuroblastoma (NB). **Methods** A total of 20 cases diagnosed as pediatric NB according to pathological results were retrospectively analyzed. The patients underwent ^{18}F -FDG PET/CT scan, and then the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) were measured. The difference of SUV_{max} between prior-treatment group ($n=8$) and post-treatment group ($n=12$) was compared by Rank sum test, and the correlation between neuron-specific enolase (NSE) and SUV_{max} was analyzed by Spearman correlation analysis. **Results** According to ^{18}F -FDG PET/CT and international neuroblastoma staging system (INSS), there were 1 case of stage II, 3 cases of stage III, 4 cases of stage IV in priortreatment group, and 1 case of stage II, 2 cases of stage III, 9 cases of stage IV in the post-treatment group. The SUV_{max} of prior-treatment group and post-treatment group were 4.73 ± 1.43 and 1.64 ± 0.67 ($W=78.500$, $P<0.001$). The NSE of total 20 cases was $(70.92 \pm 85.61)\text{ng/ml}$, and the positive correlation was found with SUV_{max} (2.88 ± 1.85 ; $r=0.699$, $P<0.05$). **Conclusion** ^{18}F -FDG PET/CT plays a significant role in the process of clinical staging of pediatric NB, the monitoring of tumor features before and after chemotherapy, and the judgment of timing operation.

[Key words] Child; Neuroblastoma; Fluorodeoxyglucose 18 F; Positron-emission tomography

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.09.016

^{18}F -FDG PET/CT 在小儿神经母细胞瘤中的应用

高鹏飞¹, 谢钧韬¹, 徐哲¹, 谢新立², 王家祥³, 周李^{1*}

(1. 中山大学附属第一医院小儿外科, 广东 广州 510080; 2. 郑州大学第一附属医院核医学科, 3. 小儿外科, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 在小儿神经母细胞瘤(NB)中的应用价值。**方法** 回顾性分析 20 例经病理确诊的 NB 患儿的临床资料, 对所有患儿均行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查, 测量病灶的最大标准化摄取值(SUV_{max}), 采用秩和检验比较治疗前组及治疗后组 SUV_{max} 的差异; 采用 Spearman 相关性分析评估神经元特异性烯醇化酶(NSE)与病灶 SUV_{max} 的相关性。**结果** 根据 ^{18}F -FDG PET/CT 及国际神经母细胞瘤分期系统(INSS)进行分期: 8 例治疗前患儿中 II 期 1 例、III 期 3 例、IV 期 4 例; 12 例治疗后患儿中 II 期 1 例、III 期 2 例、IV 期 9 例。治疗前组、治疗后组 NB 患儿瘤体 SUV_{max} 分别为 4.73 ± 1.43 、 1.64 ± 0.67 ($W=78.500$, $P<0.001$)。20 例患儿 NSE 为 $(70.92 \pm 85.61)\text{ng/ml}$, SUV_{max} 为 2.88 ± 1.85 , 二者呈正相关($r=0.699$, $P<0.05$)。**结论** ^{18}F -FDG PET/CT 可辅助对 NB 患儿进行临床分期、监测化疗前后瘤体性质、并判断合适的手术时机。

[关键词] 儿童; 神经母细胞瘤; ^{18}F 氟脱氧葡萄糖; 正电子发射型体层摄影术

[中图分类号] R817; R739.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2016)09-1376-05

[基金项目] 广东省科技计划社会发展基金(2012B031800297)。

[第一作者] 高鹏飞(1988—), 男, 河南南阳人, 硕士, 医师。研究方向: 小儿腹部实体肿瘤。E-mail: gaofei.06@163.com

[通信作者] 周李, 中山大学附属第一医院小儿外科, 510080。E-mail: lizhou18@hotmail.com

[收稿日期] 2016-02-20 **[修回日期]** 2016-07-25

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是小儿最常见的外周神经系统恶性肿瘤,原发于肾上腺髓质或椎旁交感神经系统,恶性程度极高,临床表现差异很大,且临床进展迅速、易早期转移^[1]。NB 分化过程中含有 3 种瘤细胞成分,分别为神经母细胞、神经节母细胞、神经节细胞,三者恶性程度依次降低^[2]。少数低龄患儿,瘤体可自然消退或向良性转化,化疗也可促使肿瘤细胞的分化和成熟^[3]。PET/CT 应用人体代谢物作为显影剂,通过病灶对显影剂的摄取来反映其代谢变化,集形态成像与功能成像于一体,其在多种恶性肿瘤临床诊疗中具有重要价值,但在小儿 NB 应用方面鲜见报道。本研究回顾性分析 20 例经病理确诊并接受¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 NB 患儿临床资料,对其¹⁸F-FDG PET/CT 表现进行分析,探讨¹⁸F-FDG PET/CT 在小儿 NB 中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 9 月—2015 年 3 月于中山大学附属第一医院及郑州大学第一附属医院经¹⁸F-FDG PET/CT 检查并经手术病理或穿刺病理确诊的 NB 患儿 20 例,男 16 例,女 4 例,年龄 9 个月~13 岁,中位年龄 3 岁 10 个月。肿瘤起源于肾上腺 14 例,腹膜后神经节 4 例,纵隔神经节 2 例。20 例患儿中,治疗前组 8 例,接受 PET/CT 检查,经后续手术治疗,或经穿刺活检,病理均确诊为 NB。治疗后组 12 例,治疗方法包括单纯化疗 3 例,手术并规律化疗 9 例。20

例患儿均经门诊随访或电话随访。患儿临床资料见表 1。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Biograph TruePoint 64 PET/CT、Gemini gxl 16 PET/CT 机,显像剂均为¹⁸F-FDG,注射前患儿常规禁食 6 h 以上,注射后静卧休息 15~30 min,1 h 后行全身¹⁸F-FDG PET/CT 检查。先采集 CT 图像,扫描范围自颅底至股骨中段,于同一范围用 3D 模式采集 PET 图像,后利用 CT 数据对 PET 图像进行衰减校正,由软件自动完成图像重建和融合。

1.3 影像诊断 ¹⁸F-FDG PET/CT 融合图像、PET 图像和 CT 图像均通过融合软件进行帧对帧对比分析。由 2 名经验丰富的核医学科医师共同分析图像,意见不同时协商讨论获得一致,结合临床资料、PET/CT 影像及最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})对病灶进行综合判定,排除生理性摄取和可能的炎性病变,并根据国际神经母细胞瘤分期系统(International Neuroblastoma Staging System, INSS)进行分期。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用秩和检验比较治疗前组及治疗后组 SUV_{max} 的差异,采用 Spearman 相关性分析评估患儿血清神经元烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)与 SUV_{max} 的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 20 例接受 PET/CT 检查的 NB 患儿临床资料

患儿编号	性别	年龄	肿瘤原发部位	分期	NSE(ng/ml)	治疗*	SUV _{max}
1	男	6 岁	腹膜后神经节	Ⅳ期	341.00	无	6.3
2	男	9 个月	右侧肾上腺	Ⅱ期	27.40	无	2.6
3	男	1 岁 2 个月	左侧肾上腺	Ⅲ期	123.00	无	6.2
4	男	2 岁	左纵隔神经节	Ⅳ期	146.00	无	3.5
5	女	3 岁 7 个月	腹膜后神经节	Ⅳ期	118.00	无	5.8
6	男	4 岁 3 个月	左侧肾上腺	Ⅲ期	96.40	无	3.3
7	女	7 岁	左侧肾上腺	Ⅳ期	182.00	无	4.7
8	男	1 岁 6 个月	右侧肾上腺	Ⅲ期	160.00	无	5.4
9	男	5 岁	右侧肾上腺	Ⅳ期	22.57	C	1.6
10	男	13 岁	右侧肾上腺	Ⅳ期	23.24	C	2.1
11	男	6 岁	右侧肾上腺	Ⅲ期	14.26	C	2.6
12	男	1 岁 3 个月	右侧肾上腺	Ⅱ期	18.35	O+C	0.6
13	男	4 岁	右侧肾上腺	Ⅳ期	17.02	O+C	1.9
14	男	1 岁 6 个月	腹膜后神经节	Ⅳ期	21.39	O+C	0.8
15	女	7 岁	左侧肾上腺	Ⅳ期	21.30	O+C	1.3
16	男	9 岁	腹膜后神经节	Ⅳ期	11.02	O+C	2.3
17	男	3 岁	左侧肾上腺	Ⅳ期	16.83	O+C	0.8
18	女	3 岁 4 个月	右侧肾上腺	Ⅳ期	26.62	O+C	1.4
19	男	2 岁 9 个月	右纵隔神经节	Ⅲ期	12.22	O+C	2.0
20	男	4 岁	右侧肾上腺	Ⅳ期	19.83	O+C	2.3

注: *: 为 PET/CT 检查前的治疗情况;O 为手术,C 为化疗

2 结果

NB 患儿 INSS 分期: 8 例治疗前患儿中 II 期 1 例、III 期 3 例、IV 期 4 例; 12 例治疗后患儿中 II 期 1 例、III 期 2 例、IV 期 9 例。对 8 例治疗前患儿均行骨穿刺, 其中 3 例未发现转移癌细胞, 而 PET/CT 提示有远处转移。见图 1~3。

治疗前组、治疗后组 NB 患儿瘤体 SUV_{max} 分别为 4.73±1.43、1.64±0.67, 差异有统计学意义 (W=78.500, P<0.001)。

治疗后组患儿 10(图 2)经规律化疗、患儿 17 经手术及规律化疗后行¹⁸F-FDG PET/CT 检查, 提示残余肿瘤病灶无代谢活性, 未再行手术治疗, 规律化疗后定期随访, 患儿已分别存活 3 年和 1 年 7 个月; 余 10 例治疗后患儿¹⁸F-FDG PET/CT 检查提示残余瘤体仍有代谢活性, 继续巩固化疗, 对患儿 20(图 3)再次行手术切除残余病灶, 术后病理提示神经母细胞及神经节母细胞并存, 继续巩固化疗。

20 例患儿的 NSE 为(70.92±85.61)ng/ml, SUV_{max}

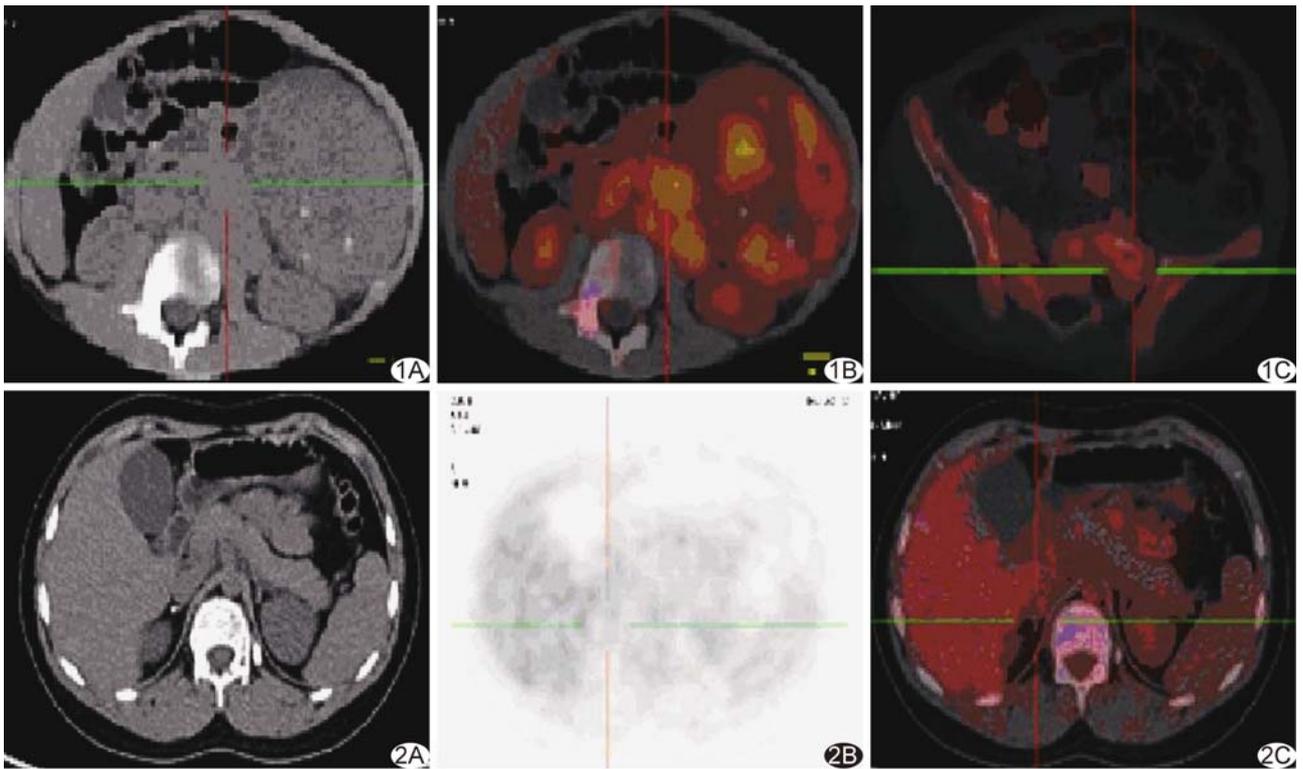


图 1 患儿 1 A. CT 示左侧腹膜后巨大肿块; B. ¹⁸F-FDG PET/CT 示患儿左侧腹膜后巨大软组织肿块影、不均匀性浓聚, SUV_{max} 6.3, 肿块内可见不规则结节状钙化灶; C. 骶骨见放射性浓聚灶, SUV_{max} 5.0 图 2 患儿 10, 穿刺活检证实为 NB, 经 6 次规律化疗 A. CT 示右侧肾上腺区高密度影; B. PET 示无代谢活性, SUV_{max} 2.1; C. 融合图亦提示病灶无活性

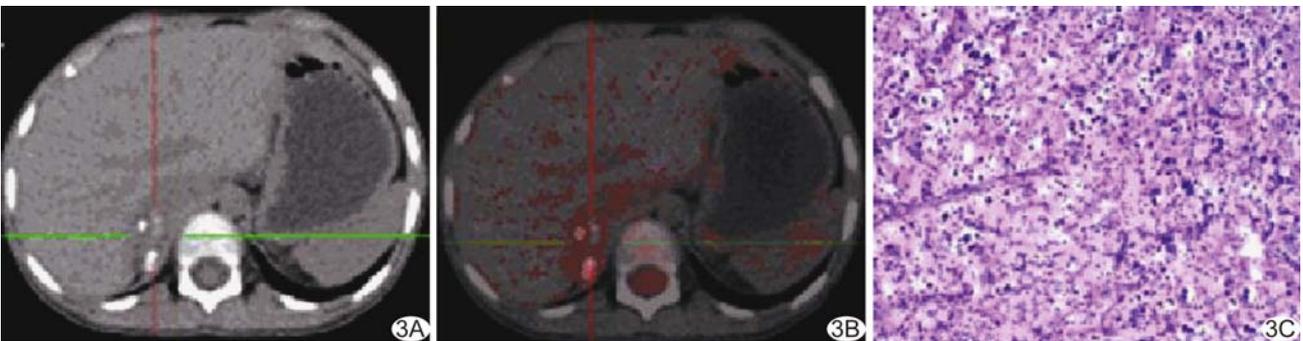


图 3 患儿 20, 开腹手术后病理证实为 NB, 经 6 次规律化疗 A. 腹部 CT 示右侧肾上腺区高密度影; B. ¹⁸F-FDG PET/CT 示右侧肾上腺软组织肿块影伴多发钙化、代谢稍活跃, SUV_{max} 2.3; C. 术后病理图示小细胞恶性肿瘤, 神经节母细胞及神经母细胞并存(HE, ×40)

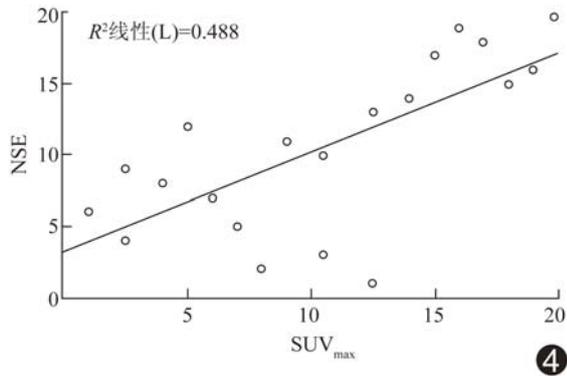


图 4 患儿 NES 与病灶 SUV_{max} 呈正相关 ($r=0.699$, $P<0.05$)

为 2.88 ± 1.85 , 二者呈正相关 ($r=0.699$, $P<0.05$, 图 4)。

3 讨论

NB 为临床常见的儿童实体肿瘤, 早期易突破包膜, 侵入周围组织或器官, 迅速增大并包绕大血管, 是易引起骨髓转移的肿瘤, 还易转移至脑、淋巴结等, 发现时多数患儿已为 III 期或 IV 期。本研究确诊的 20 例 NB 患儿, 18 例处于该阶段, 占 90.00%。而 NB 又是恶性肿瘤中最常见有退化倾向的肿瘤, 通过化疗肿瘤的细胞成分亦可向良性转变或自然消退, 目前仍未明确其转化机制。对 NB 进行准确地早期诊断、术前评估以及化疗监测和追踪具有重要的意义。

PET/CT 是目前较为先进的医学影像技术, PET 和 CT 图像的优势互补大大提高了空间分辨率和显像灵敏度^[4], 有利于发现小病灶。目前已广泛应用于肺癌、乳腺癌及胃肠道等肿瘤, 在肿瘤诊断、鉴别诊断, 以及分期和疗效评价方面有重要的价值^[5-6]。Lopci 等^[7]对 NB 的影像研究表明, PET/CT 在灵敏度、特异度、准确率等方面, 优于 CT 及 MRI。

NB 的临床分期决定其治疗方案的选择, 患儿骨髓穿刺涂片中, 看到典型的菊花团状肿瘤即可确认骨髓转移, 但由于骨髓转移的区域性和穿刺操作中的稀释现象, 常致漏诊^[8]。PET/CT 对诊断 NB 肿瘤转移灶的检出率远高于全身骨扫描、骨穿刺等, 尤其对于中、晚期 NB^[9]。本组治疗前的 8 例患儿中, 3 例骨穿刺未发现转移癌细胞, 漏诊率为 37.50%, 而¹⁸F-FDG PET/CT 均提示有远处转移。笔者认为¹⁸F-FDG PET/CT 有助于对 NB 进行准确的临床分期, 从而制定正确的治疗方案。

目前, PET/CT 最常用的显影剂为¹⁸F-FDG, 其与葡萄糖竞争进入细胞内, 被磷酸化后不再参与代谢, 从

而沉积于细胞内。葡萄糖摄取增加是恶性肿瘤最重要的代谢变化之一^[10], 肿瘤摄取 FDG 与细胞代谢状态和增殖水平呈正相关, 尤其恶性病灶代谢速率常明显高于良性病灶和正常组织。另外, 亦有研究^[11]认为, 放射性碘标记的间碘苄胍 (metaiodobenzylguanidine, MIBG) 对诊断 NB 有较高的灵敏度和特异度。MIBG 是肾上腺素能神经元阻滞剂, 可以特异性地与肾上腺素受体结合, 从而被神经嵴来源的组织或肿瘤摄取和滞留。Dhull 等^[12]研究发现, 与 MIBG 显像相比, FDG 检测病灶准确率较高。本研究中的患儿均接收¹⁸F-FDG 作为显影剂的 PET/CT 检查, 检查前后患儿生命体征无明显变化, 且检查效果满意。

NSE 属糖元酵解酶, 存在于神经元、周围神经组织及神经内分泌组织^[13], 对诊断 NB 具有高度灵敏度和特异度, 其升高往往提示肿瘤处于晚期且预后不良, 可作为 NB 的负荷指标之一。病理性 NSE 升高与疾病临床分期有显著相关性^[14]。本研究对 20 例患儿血清 NSE 与 SUV_{max} 的相关性进行分析, 显示二者呈正相关。¹⁸F-FDG PET/CT 可更直观地显示病灶的部位及活性, 弥补了 NSE 的不足。

NB 有自然消退的倾向, 可转化为神经节细胞瘤或完全消失。在 NB 治疗中, 化疗可使肿瘤细胞性质发生改变。本研究中患儿 20 化疗后再次手术病理提示, 神经母细胞及神经节母细胞并存, 神经母细胞成分减少, 但仍有一定的恶性程度, 与¹⁸F-FDG PET/CT 影像提示相符。本组化疗后¹⁸F-FDG PET/CT 检查提示肿瘤无代谢活性的 2 例患儿, 因未行手术治疗、无病理结果, 推测其转化为神经节细胞的可能性较大; 分别随访 3 年、1 年 7 个月, 2 例患儿 NSE 均处于正常范围内 (0~25 ng/ml)。本研究发现 NB 患儿治疗前、后 SUV_{max} 的差异有统计学意义。考虑化疗改变了瘤体细胞性质, 其 FDG 的摄取能力造成了 SUV_{max} 的差异, 即神经节母细胞的 SUV_{max} 低于神经母细胞, 通过 PET/CT 可了解 NB 化疗后瘤体性质变化, 并可评价治疗效果。

目前, PET/CT 在 NB 中的应用尚不广泛, 考虑原因有: ①全国的儿童医院中, 拥有 PET/CT 机者较少; ②PET/CT 检查费用较高, 若治疗前后均行 PET/CT 检查, 亦增加了患儿家属的经济负担; ③较多家属仍对核素的安全性有所怀疑。

综上所述, NB 恶性程度高, 但因其自然消退及化疗后性质改变的特性, ¹⁸F-FDG PET/CT 可用于对 NB 进行临床分期、监测化疗前后瘤体的变化、及判断

合适的手术时机。

[参考文献]

[1] Piccardo A, Lopci E, Conte M, et al. PET/CT imaging in neuroblastoma. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 57(1):29-39.

[2] 黄澄如. 实用小儿泌尿外科学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 642-655.

[3] 马晓莉, 金眉, 张大伟, 等. 多学科联合诊治神经母细胞瘤 91 例临床特征及近期疗效分析. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(3): 178-182.

[4] Lee I, Paeng JC, Lee SJ, et al. Comparison of diagnostic sensitivity and quantitative indices between (68)Ga-DOTATOC PET/CT and (111)In-Pentetreotide SPECT/CT in neuroendocrine tumors: A preliminary report. Nucl Med Mol Imaging (2010), 2015, 49(4):284-290.

[5] Lee DY, Lee CH, Seo MJ, et al. Performance of (18)F-FDG PET/CT as a postoperative surveillance imaging modality for asymptomatic advanced gastric cancer patients. Ann Nucl Med, 2014, 28(8):789-795.

[6] 段珏, 周海中, 吴晶涛, 等. 周围型肺癌的¹⁸F-FDG PET/CT 显像. 中国医学影像技术, 2013, 29(3):420-424.

[7] Lopci E, Piccardo A, Nanni C, et al. ¹⁸F-DOPA PET/CT in neuroblastoma: Comparison of conventional imaging with CT/MR. Clin Nucl Med, 2012, 37(4):e73-e78.

[8] 张金哲. 实用小儿外科学. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2003: 1298-1303.

[9] Chawla M, Kumar R, Agarwala S, et al. Role of positron emission tomography-computed tomography in staging and early chemotherapy response evaluation in children with neuroblastoma. Indian J Nucl Med, 2010, 25(4):147-155.

[10] 张苏蕾, 李春明, 王荣福, 等. 移行上皮与鳞状上皮来源的恶性肿瘤摄取¹⁸F-FDG 差异性的实验研究. 肿瘤学杂志, 2012, 18(10): 729-733.

[11] Ohno Y, Nishio M, Koyama H, et al. Comparison of the utility of whole-body MRI with and without contrast-enhanced quick 3D and double RF fat suppression techniques, conventional whole-body MRI, PET/CT and conventional examination for assessment of recurrence in NSCLC patients. Eur J Radiol, 2013, 82(11):2018-2027.

[12] Dhull VS, Sharma P, Patel C, et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in paediatric neuroblastoma: Comparison with ¹³¹I-MIBG scintigraphy. Nucl Med Commun, 2015, 36(10): 1007-1013.

[13] Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: Biochemical and clinical aspects. Adv Exp Med Biol, 2015, 867:125-143.

[14] 朱霞, 黄东生, 张伟令, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶和乳酸脱氢酶检测在小儿IV期神经母细胞瘤诊治中的应用. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2012, 17(2):62-64.

严正声明

近日有不法分子冒充我社编辑, 诱骗作者投稿、缴费等。《中国医学影像技术》期刊社两刊在线投稿网站信息为:

《中国医学影像技术》 <http://www.cjmit.com>

《中国介入影像与治疗学》 <http://www.cjiit.com>

作者在投稿、缴费时, 请注明稿号、姓名; 并务必通过银行或邮局汇款至户名为《中国医学影像技术》期刊社的对公账号。

敬请广大作者、读者相互转告, 提高警惕、谨防上当受骗。如有疑问请致电 010-82547901/2/3 或发邮件至 cjmit@mail.ioa.ac.cn。

特此声明!

《中国医学影像技术》期刊社

2015. 12. 08