

· 病例报告 ·

1 例⁶⁸Ga-Exendin-4 PET/CT 及⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 双阳性胰岛素瘤病例报告

常丽纳 李京艳 崔景秋 刘铭 何庆
天津医科大学总医院内分泌代谢科, 天津 300052
通信作者: 何庆, Email: hech69@163.com

基金项目: 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-030A); 国家自然科学基金重点项目(81870533); 国家自然科学基金重点项目(82220108014)

Insulinoma with both ⁶⁸Ga-Exendin-4 PET/CT and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT positive: a case report Chang Lina, Li Jingyan, Cui Jingqiu, Liu Ming, He Qing. Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: He Qing, Email: hech69@163.com

Fund program: Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-030A); the Key Program of the National Natural Science Foundation of China (81870533); the Key Program of the National Natural Science Foundation of China (82220108014)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210706-07014

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的一组异质性罕见肿瘤,胰腺是其常见的发病部位,近年来,胰腺神经内分泌肿瘤的发病率明显上升^[1-2]。胰岛素瘤是最常见的功能性胰腺神经内分泌肿瘤,占94.8%^[2]。胰岛素瘤首选手术治疗,所以术前定位尤为重要。胰岛素瘤常为单发,且直径常较小,所以胰岛素瘤的定位较为困难。随着新的显像技术的出现,胰岛素瘤的诊断率较前明显提高。本文现报道1例长期漏诊的胰岛素瘤患者,胰岛素瘤被⁶⁸镓(⁶⁸Ga)标记的艾塞那肽(Exendin-4)正电子发射断层显像/X线计算机体层成像(PET/CT)及⁶⁸Ga-轮环藤宁-乙二胺四乙酸-奥曲肽(DOTATATE) PET/CT检查准确定位。

1 病例介绍

患者,女性,69岁,因“间断神志异常15年,发现低血糖10年”入院。患者于入院前15年无明显诱因出现清晨空腹状态下神志异常,胡言乱语,肢体无意识活动,无明显心悸、大汗,无大小便失禁。平躺1~2 h后患者神志可逐渐恢复,伴口唇、双手麻木。多次就诊于当地神经内科,未明确诊断。症状

间断发生。入院前10年,患者因上述症状就诊于外院,住院期间出现昏迷,查血糖1.0 mmol/L,予以葡萄糖对症治疗,神志恢复,诊断“低血糖症”,但未明确病因及病变部位。此后患者常于03:00左右口服葡萄糖水,预防低血糖发作。查体未见异常。患者否认类似疾病家族史、否认糖尿病史。患者无降糖药物、含巯基药物等用药史,无肝肾功能不全及肿瘤等严重疾病。自发病以来,患者体重未见明显变化。入院查肾上腺皮质功能、甲状腺功能、儿茶酚胺等升糖激素水平均正常,同时胰岛素自身抗体阴性,诊断考虑胰岛素瘤可能性大。糖化血红蛋白A1c(HbA1c)4.6%,口服葡萄糖耐量试验见表1,计算胰岛素释放指数(IRI)为0.24,胰岛素释放修正指数为141.67。

胰腺灌注CT检查提示胰腺颈部可疑增强结节。由于选择性动脉钙刺激肝静脉采血检查只能对胰岛素瘤进行区域定位,而不能准确定位;且患者年龄大,而该检查为有创检查,故未进行这项检查。患者来天津医科大学总医院前辗转于多家医院,均未明确诊断,虽然胰腺灌注CT已提示胰腺颈部可疑肿瘤,但无法确定其为原发灶还是转移灶,也无法明

表 1 口服葡萄糖耐量试验

时间 (min)	0	30	60	120	180	240
血糖 (mmol/L)	2.00	6.62	4.76	5.88	2.80	2.20
胰岛素 (mU/L)	8.50	162.70	22.80	28.80	4.80	7.00
C 肽 (ng/ml)	1.14	5.55	2.34	2.64	0.77	0.83

注:胰岛素、C 肽的测定方法均为化学发光免疫分析法

确其为无功能性肿瘤还是分泌胰岛素的肿瘤,所以我们未对患者进行腹部磁共振成像 (MRI) 检查,而是选择了直接进行 PET/CT 检查。为了判断肿瘤是否为胰岛素瘤,进行了⁶⁸Ga-Exendin-4 PET/CT 检查;为了评估肿瘤的原发位置、全身肿瘤负荷并初步判断肿瘤的分级及良恶性情况,进行了¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖 (FDG)-PET/CT 检查及⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 检查。¹⁸F-FDG PET/CT 检查未见异常 (图 1A);⁶⁸Ga-Exendin-4 PET/CT 及⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 均显示胰腺颈部有一突出的结节,最大标准化摄取值 (maximal standard uptake value, SUVmax) 值分别为 5.8 和 12.6 (图 1B、图 1C)。

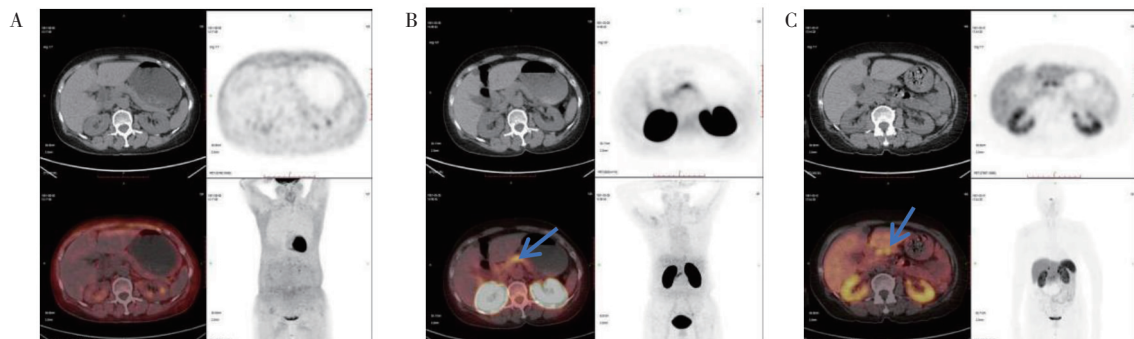
结合患者症状及上述检查,初步诊断为“胰岛素瘤”,转外科行胰腺肿瘤切除术。病理回报:肿瘤直径 9 mm,为胰腺神经内分泌肿瘤,G2,免疫组化染色提示嗜铬粒蛋白 A (CgA)、突触素 (Syn)、神经

细胞粘附分子 (CD56)、细胞角蛋白 (CK)、 β -连环蛋白 (β -catenin)、胰岛素染色阳性。Ki-67 约 2% 细胞阳性,上皮膜抗原 (EMA) 和 S-100 阴性。术后免疫荧光示胰岛素表达低于胰岛素原 (图 2A),免疫组化染色提示肿瘤细胞表面生长抑素受体 2 (somatostatin receptor 2, SSTR2) 及胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 均阳性 (图 2B、图 2C)。术后 5 个月及 1 年对患者进行随访,患者空腹血糖 4~6 mmol/L,未再有低血糖症发作。

2 讨论

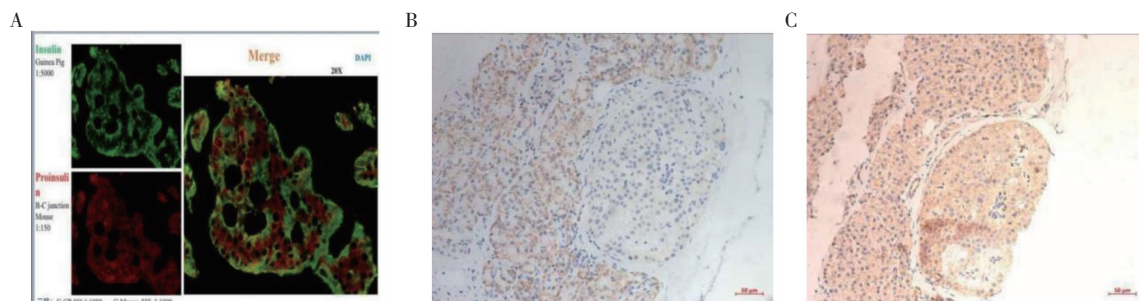
15 年前,患者因反复神志异常就诊于神经内科,未明确诊断。10 年前确诊为低血糖症,但未进一步明确病因。因此,患者错过了早期诊断及治疗,并不得不依靠进食来缓解症状。

既往认为当 IRI \geq 0.40 时考虑诊断胰岛素瘤^[3]。



注:⁶⁸Ga-Exendin-4 PET/CT:⁶⁸ 标记的艾塞那肽正电子发射断层显像/X 线计算机断层成像;DOTATATE: 轮环藤宁-乙二胺四乙酸-奥曲肽;A:¹⁸F-FDG PET/CT 检查结果;B:⁶⁸Ga-Exendin-4 PET/CT 检查结果;C:⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 检查结果;图中蓝色箭头所指为胰岛素瘤所在位置

图 1 患者 3 种 PET/CT 检查结果



注:A:肿瘤免疫荧光染色,肿瘤细胞中胰岛素(绿色)的表达低于胰岛素原(红色);B:肿瘤免疫组化染色,肿瘤细胞表达胰高血糖素样肽-1 受体;C:肿瘤免疫组化染色,肿瘤细胞表达生长抑素受体 2

图 2 患者肿瘤组织免疫荧光及免疫组化染色结果

后来发现该指数诊断胰岛素瘤的敏感性较低,因为低血糖发作时胰岛素及 IRI 可能在正常范围,原因可能与胰岛素瘤主要分泌胰岛素原、或只在短时间内分泌胰岛素有关,也可能与胰岛素在血管内外的分布及肝脏的代谢有关^[4-7]。2009 年版美国《成人低血糖临床实践指南》指出,当血糖 <3.0 mmol/L 时,若胰岛素 ≥ 3.0 mU/L, C 肽 ≥ 0.6 ng/ml,胰岛素原 ≥ 5.0 pmol/L,考虑为内源性高胰岛素血症性低血糖。迈克尔发现按照 2009 年版指南诊断胰岛素瘤的敏感性为 0.98,而特异性仅为 0.75,而按照胰岛素释放修正指数 >53.6 (此数值由胰岛素单位为 pmol/L、葡萄糖单位为 mmol/L 时计算所得)来诊断胰岛素瘤时,敏感性和特异性均为 0.98^[8-9]。另外,可通过其他化验来侧面反应胰岛素的不适当分泌,如低血糖时 β -羟丁酸水平 ≤ 2.7 mmol/L 或静脉注射胰高血糖素后血糖升高 ≥ 1.4 mmol/L (25 mg/dl),表明低血糖是由胰岛素或胰岛素样生长因子所介导^[4,8]。虽然该患者低血糖发作时胰岛素释放指数 <0.4 ,但胰岛素水平 >3.0 mU/L、C-肽水平 >0.6 ng/ml,同时胰岛素释放修正指数升高明显,故仍考虑为胰岛素瘤的可能性大。

胰岛素瘤首选手术治疗,所以术前定位尤为重要。常用术前定位方法包括:选择性动脉钙刺激肝静脉采血(ASVS)、经腹超声、内镜超声、CT、MRI、 ^{18}F -FDG PET/CT、GLP-1R PET/CT 及 SSTR PET/CT 等。经腹超声受肥胖、肠气等干扰较大,因而对胰岛素瘤的检出相对困难^[10]。常规 MRI 及 CT 对直径小于 1.0 cm 的胰腺神经内分泌肿瘤的检出率不足 15%,即使肿瘤直径大于 1.0 cm,其检出率也只有 60%~90%^[10]。多排螺旋双相 CT 结合胰腺灌注扫描定位胰岛素瘤的敏感度和特异度可分别高达 94.6%、94.7%,但是也有研究发现胰腺灌注 CT 可将胰腺内副脾、胰腺局部血管畸形误诊为胰岛素瘤,这与其依靠胰岛素瘤血液供应丰富的诊断原理有关^[11]。ASVS 通过选择性地向胰腺供血动脉注射葡萄糖酸钙刺激异常 β 细胞分泌胰岛素来定位胰岛素瘤位置,该方法定位准确,但为有创检查^[12]。另外,ASVS 对于多发灶的胰岛素瘤,只能作灌注区域的定位,不能准确地显示每个病灶的位置^[13]。

随着核医学的发展,不同显像剂的 PET/CT 也随之产生。由于胰岛素瘤的糖代谢水平偏低,致使 ^{18}F -FDG 浓集成像并不明显,使得 ^{18}F -FDG PET/CT

不是胰岛素瘤最佳的显像方法^[14]。 ^{68}Ga -Exendin-4 是以 GLP-1R 为靶点的分子示踪剂,GLP-1R 是已发现在胰岛素瘤细胞表面表达水平最高的受体,其在 90% 以上的良性胰岛素瘤中有非常高的表达,约为正常胰岛 β 细胞的 6~12 倍,其他胰腺肿瘤或非肿瘤病变仅很低程度表达或不表达 GLP-1R^[15-16],所以 Exendin-4 PET/CT 诊断胰岛素瘤具有很高灵敏度和特异度。有研究报道, ^{68}Ga -Exendin-4 PET/CT 对胰岛素瘤定位诊断的敏感度高达 98.96%,对隐匿性胰岛素瘤诊断的阴性预测值可高达 96.8%^[17-18]。奥曲肽是生长抑素类似物,其对 SSTR2A 和 SSTR5 表现出较好的亲和力,但由于胰岛素瘤 SSTR 的表达水平较低,所以奥曲肽显像定位胰岛素瘤的效果较差,其漏诊率较高^[19]。研究发现,与良性胰岛素瘤相反,恶性胰岛素瘤通常缺乏 GLP-1R 而表达 SSTR2,因此对于 Exendin-4 PET/CT 阴性的患者应行生长抑素受体显像协助定位,生长抑素受体显像首先推荐 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT^[20]。多个研究发现, ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT SUVmax 值与神经内分泌肿瘤的 Ki-67 呈负相关,可作为病理诊断的一种补充,并对预后有一定指导意义^[21-22]。基于 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 及 ^{68}Ga -Exendin-4 PET/CT 各有不同的意义,所以我们对该患者同时进行了这两种 PET/CT 显像。由于该患者 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 阳性,同时免疫组化染色示 SSTR2 阳性,因此应定期复查以及及时发现复发及转移。

笔者虽然未检测患者血液中胰岛素原水平,但肿瘤免疫荧光染色提示胰岛素原阳性,且较强染色,提示该胰岛素瘤以分泌胰岛素原为主。患者促肾上腺皮质激素及皮质醇均正常,且无库欣综合征的临床表现,故可除外产生促肾上腺皮质激素的胰腺神经内分泌肿瘤。笔者未对患者进行胃泌素、胰高血糖素、生长抑素、血管活性肠肽检测,但患者无腹泻、腹痛、反酸、游走性坏死性红斑、水样泻等症状,所以可排除胃泌素瘤、胰高血糖素瘤等其他功能性胰腺神经内分泌肿瘤的可能。结合患者临床表现、生化检查、影像学检查、病理等结果,考虑胰岛素瘤诊断明确。影像学检查提示该患者未出现肿瘤转移,因此采取腹腔镜下手术,术后血糖恢复正常。术后 5 个月及 1 年对患者进行随访,患者空腹血糖 4~6 mmol/L,未再有低血糖症发作。

胰岛素瘤是一种罕见但严重的肿瘤,反复低血糖可造成不可逆的损害。在胰岛素瘤的定性诊断中,胰岛素释放修正指数的敏感性高于胰岛素释放指数,另外在低血糖发作时,除了检测血糖、胰岛素、C-肽外,有条件的医院可同时检测胰岛素原及 β -羟丁酸。在胰岛素瘤的定位诊断中,核医学显像的作用愈发重要。临床医生需要加深对胰岛素瘤的认识,及时做出诊断及治疗,以提高患者的生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 高鹤丽,刘亮,王文权,等. 2017 欧洲神经内分泌肿瘤学会共识解读:胰腺神经内分泌瘤诊治更新要点[J]. 中华外科杂志,2018,56(11):809-812. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.11.003.
- [2] 吴文铭,陈洁,白春梅,等. 中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南(2020)[J]. 中华外科杂志,2021,59(6):401-421. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20210319-00135.
- [3] Fajans SS, Vinik AI. Insulin-producing islet cell tumors[J]. Endocrinol metab clin North Am, 1989, 18(1):45-74. DOI:10.1016/S0889-8529(18)30388-8.
- [4] De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013, 27(6):763-769. DOI:10.1016/j.beem.2013.06.005.
- [5] Hattori N, Ishihara T, Saiki Y, et al. Insulinoma with normal plasma insulin concentrations and insulin/glucose ratios during hypoglycemic episodes[J]. Intern Med, 1994, 33(12):813-816. DOI:10.2169/internalmedicine.33.813.
- [6] Piovesan A, Pia A, Visconti G, et al. Proinsulin-secreting neuroendocrine tumor of the pancreas[J]. J Endocrinol Invest, 2003, 26(8):758-761. DOI:10.1007/BF03347360.
- [7] Czupryniak L, Strzelczyk J, Drzewoski J. Diagnostic difficulties in long-standing insulinoma with near-normal plasma insulin levels[J]. J Endocrinol Invest, 2005, 28(2):170-174. DOI:10.1007/BF03345362.
- [8] Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(3):709-728. DOI:10.1210/jc.2008-1410.
- [9] Nauck MA, Meier JJ. Diagnostic accuracy of an "amended" insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas[J]. Ann Intern Med, 2012, 157(11):767-75. DOI:10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00004.
- [10] 吴文铭,姜佳霖,赵玉沛. 胰岛素瘤定位及手术方式选择[J]. 中国实用外科杂志,2019,39(9):925-929. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.09.11.
- [11] Zhu L, Xue H, Sun H, et al. Insulinoma Detection with MDCT: Is there a role for Whole-Pancreas perfusion? [J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 208(2):306-314. DOI:10.2214/AJR.16.16351.
- [12] Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma[J]. Pancreas, 2014, 43(5):675-686. DOI:10.1097/MPA.000000000000110.
- [13] 陈恩洪,刘敏丰,顾元龙,等. 胰腺神经内分泌肿瘤的定位诊断进展[J]. 肝胆胰外科杂志,2020,32(3):188-192. DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2020.03.015.
- [14] 高娟娟,王清. 胰岛细胞瘤的 PET/CT 诊断新进展[J]. 中国实验诊断学,2018,22(2):351-354. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2018.02.056.
- [15] Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(5):781-793. DOI:10.1007/s00259-003-1184-3.
- [16] Körner M, Stöckli M, Waser B, et al. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting[J]. J Nucl Med, 2007, 48(5):736-743. DOI:10.2967/jnumed.106.038679.
- [17] 罗亚平,潘青青,要少波,等. ^{68}Ga -exendin-4PET/CT 显像定位诊断胰岛素瘤[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2017,37(3):137-141. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.004.
- [18] 罗亚平,潘青青,李方,等. ^{68}Ga -exendin-4PET-CT 诊断隐匿性胰岛素瘤的前瞻性队列研究[J]. 中华外科杂志,2018,56(11):837-842. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.11.009.
- [19] Sharma P, Arora S, Karunanithi S, et al. Somatostatin receptor based PET/CT imaging with ^{68}Ga -DOTA-Nal3-octreotide for localization of clinically and biochemically suspected insulinoma[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 60(1):69-76.
- [20] Wild D, Christ E, Caplin ME, et al. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas[J]. J Nucl Med, 2011, 52(7):1073-1078. DOI:10.2967/jnumed.110.085142.
- [21] Karls S, Gold R, Kravets S, et al. Correlation of ^{68}Ga -DOTATATE uptake on PET/CT with pathologic features of cellular proliferation in neuroendocrine neoplasms[J]. Ann Nucl Med, 2021, 35(9):1066-1077. DOI:10.1007/s12149-021-01642-3.
- [22] Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the Impact of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors[J]. J Nucl Med, 2017, 58(1):91-96. DOI:10.2967/jnumed.116.178095.

(收稿日期:2021-07-06)