

肿瘤性骨软化症⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像特点分析

张雨薇, 景红丽

中国医学科学院北京协和医院核医学科, 北京 100730

通信作者: 景红丽, E-mail: annsmile1976@sina.com

【摘要】 肿瘤性骨软化症 (TIO) 是一种罕见的副肿瘤综合征, 由肿瘤分泌成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 等促进尿磷排泄所致, 典型临床特征为高磷酸盐尿、低磷血症和骨软化症。由于肿瘤体积小, 生长缓慢, 发病位置隐匿, 故常导致定位困难。由于致病肿瘤高表达生长抑素受体, 应用核医学功能影像技术生长抑素受体显像能够对 TIO 致病肿瘤进行诊断和定位, 具有极高的灵敏度和特异性。本文回顾分析了 25 例应用⁶⁸Ga-DOTATATE 生长抑素受体 PET/CT 显像成功诊断和定位 TIO 致病肿瘤的病例, 对患者的临床特征、病理结果以及⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像的图像特点等进行分析, 并与其他影像学诊断技术进行比较, 证实⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像是首选能够成功诊断和定位 TIO 致病肿瘤的影像诊断技术。

【关键词】 ⁶⁸Ga-DOTATATE; 生长抑素受体显像; 肿瘤性骨软化症; PET/CT

【中图分类号】 R445; R730.44 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)03-0398-08

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.03.010

Imaging Characteristics of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in Tumor-Induced Osteomalacia

ZHANG Yuwei, JING Hongli

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: JING Hongli, E-mail: annsmile1976@sina.com

【Abstract】 Tumor-induced osteomalacia (TIO) is a rare paraneoplastic syndrome caused by tumors secreting fibroblast growth factor 23 (FGF23) that promotes urinary phosphorus excretion. Thus, TIO is typically characterized by phosphoruria, hypophosphatemia, and osteomalacia. Diagnosis and localization of the tumor is often difficult due to its small size, slow growth and concealed location. Due to the high expression of somatostatin receptors in pathogenic tumors, nuclear medicine functional imaging, particularly somatostatin receptor imaging, is used for diagnosis and localization of culprit tumors with high sensitivity and specificity. Here we retrospectively analyze 25 cases in which ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT successfully localized and diagnosed TIO culprit tumors. The clinical features, pathological results and image characteristics of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT imaging were analyzed and compared with other imaging diagnostic techniques. It was confirmed that ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT imaging was the preferred imaging technique for successful diagnosis and localization of TIO pathogenic tumors.

基金项目: 中央高水平医院临床科业务费 (2022-PUMCH-B-071)

引用本文: 张雨薇, 景红丽. 肿瘤性骨软化症⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像特点分析 [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (3): 398-405. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.03.010.

【Key words】 ⁶⁸Ga-DOTATATE; somatostatin receptor imaging; tumor-induced osteomalacia; PET/CT

Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-071)

J Rare Dis, 2023,2(3):398-405

肿瘤性骨软化症 (tumor-induced osteomalacia, TIO), 又称肿瘤源性骨软化症, 是一种罕见的获得性副肿瘤综合征, 通常以骨痛、多部位反复骨折、身高下降、肌肉萎缩和全身无力为主诉, 最终可导致劳动力丧失。这种潜在的致病肿瘤多为间叶来源, 病理类型最常为磷酸盐尿性间叶肿瘤 (phosphaturic mesenchymal tumor, PMT)。肿瘤产生高水平成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 等促进尿酸排泄^[1]、减少肠道对磷酸盐的吸收, 导致低磷血症^[2], 进而导致骨软化一系列临床症状, 口服磷酸盐和维生素 D 可暂时缓解症状, 但难以纠正低磷血症, 治愈的唯一方法是成功定位致病肿瘤, 并完整手术切除。术后患者的骨软化症相关临床症状及生化异常逐渐改善, 部分患者可完全恢复。由于致病肿瘤体积小, 生长缓慢, 发病位置隐匿, 应用常规的解剖影像技术难以定位。研究表明, 大约 80% 的致病肿瘤细胞膜特异表达生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR), 主要是 SSTR2 亚型, 这为应用靶向 SSTR 的功能显像技术定位肿瘤奠定了基础^[3]。镓^[68Ga]标记 ⁶⁸Ga-DOTA-Tyra3-octreotate (DOTATATE) 是靶向 SSTR 正电子示踪剂中应用最广泛的一种^[4-5]。本文回顾分析北京协和医院 (以下简称我院) 经临床和病理明确诊断为 TIO 患者共 25 例, 总结其临床和 ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 等影像学资料, 以期提高影像医生对这种罕见疾病影像学的认识与判读, 为该技术的临床应用提供借鉴。

1 病例简介

2021 年 6 月至 2022 年 12 月期间, 我院共 59 例内分泌科疑诊 TIO 患者行 ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 检查, 其中 25 例行手术切除, 病理证实为致病肿瘤。回顾性分析上述 25 例患者临床资料、⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, 并与其他影像学检查 (CT、MRI、超声、生长抑素受体 SPECT 显像、全身骨显像等) 结果比较, 分析 TIO 致病肿瘤的 ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 影像特征和临床应用价值。本研究由北京协和医院医学伦理委员会批准 (伦理审查编号: #S-418), 所有患者均签署知情同意书。

25 例患者中, 男 11 例, 女 14 例, 年龄 13 ~ 63 岁 (中位年龄 44 岁), 病程长达 10 个月至 9 年 (中位病程 2 年)。患者的临床症状主要包括骨痛 (22 例)、乏力 (13 例)、活动障碍 (4 例) 等, 均有低磷血症、磷酸盐经肾脏丢失、血 1,25(OH)₂D₃ 降低及血碱性磷酸酶升高。其中 2 例为多次复发, 术后血磷水平均较术前短暂改善。

患者静脉注射 111 ~ 148 MBq (3 ~ 4 mCi) ⁶⁸Ga-DOTATATE, 30 ~ 45 min 后时空飞行技术 (time of flight, TOF) PET/CT 进行全身显像 (Polestar m660, 赛诺联合 Healthcare Inc, 中国), 范围从颅顶至足底, 采集时间每床位 1.5 min, 共 9 ~ 10 床位。患者于 2 周内行其他影像学检查。所有图像由 2 位以上有经验的核医学医师采用盲法读片。任何局灶性的放射性示踪剂的浓聚超过该部位正常组织的摄取, 即被认为是异常病变。

25 例患者的肿瘤病灶均经手术切除, 其中部分位于骨骼的病灶行肿瘤扩大切除术。22 例术后病理为 PMT, 1 例 (病例 17) 术后病理为混合性上皮-结缔组织亚型 PMT, 1 例 (病例 2) 术后病理因组织太少, 形态学评估受限, 仅见极少许梭形细胞成分, 1 例 (病例 12) 术后病理镜下见梭形细胞肿瘤伴成骨。25 例患者在肿瘤切除术后低磷血症均有改善。

⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像: 25 例患者我院 ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 检查均为阳性, 主要检查结果见表 1, 肿瘤均为单发病变, 包括软组织 6 例及骨组织 19 例, 分别位于头颈部 (9 例)、躯干 (8 例)、上肢 (3 例) 及下肢 (5 例)。9 例头颈部的致病肿瘤灶包括上颌骨、下颌骨共 6 例, 顶骨、右侧咽旁间隙、右侧鼻腔及后组筛窦各 1 例。对于发生在头颈部的致病肿瘤, 以上、下颌骨最为常见。8 例躯干部的致病肿瘤灶包括脊柱 4 例, 腹股沟 2 例, 髂骨、腹壁皮下各 1 例, 其中脊柱最为常见。3 例上肢的致病肿瘤灶包括肱骨 2 例, 尺骨 1 例。5 例下肢的致病肿瘤灶包括股骨 2 例, 髌骨、胫骨、大腿皮下各 1 例。对于发生在四肢的致病肿瘤, 骨骼最为常见。25 例肿瘤致病灶最大直径为 0.9 ~ 5.3 cm, 平均 (1.8 ± 1.1) cm, 均表现为对 ⁶⁸Ga-DOTATATE 的高摄取, 摄取程度明显高于肝脏,

肿瘤的最大标准化摄取值 (maximum standardized uptake value, SUVmax) 为4.2~60.9, 表明肿瘤病灶均高度表达 SSTR。位于软组织的肿瘤病灶在⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像的定位 CT 上主要表现为混杂密度肿物, 部分可伴钙化。位于骨骼的肿瘤病灶在定位 CT 上呈多样性, 主要表现为溶骨性病变。图 1 示 4 例有代表性的 TIO 患者⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像。少数患者的⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像肿瘤病灶可表现为⁶⁸Ga-DOTATATE 的高摄取, 但同机低剂量定位 CT 未见密度异常。25 例中有 2 例位于颌骨的高摄取肿瘤病变, 同机低剂量定位 CT 未见明显骨

质密度改变, 肿瘤的大小分别为 1.0 cm、0.9 cm, SUVmax 分别为 4.7、5.5。

生长抑素受体 SPECT 显像: 25 例患者中有 24 例行锝 [^{99m}Tc] 奥曲肽 (^{99m}Tc-hydrizinonicotinyl-Tyr³-octreotide, ^{99m}Tc-HYNIC-TOC) 生长抑素受体显像, 显像结果见表 2。其中仅 10 例 (41.7%) 应用生长抑素受体全身显像、断层融合显像检出致病肿瘤病灶, 病灶大小 1.0~4.8 cm, 主要位于骨骼, 包括左侧下颌骨 2 例, 顶骨、右侧上颌骨、腰椎、左尺骨、左侧股骨大转子、左侧髌骨、右大腿内侧皮下、右侧腹股沟各 1 例。

表 1 肿瘤性骨软化症 (TIO) 的⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 表现
Tab. 1 ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT findings of tumor-induced osteomalacia (TIO)

患者编号	肿瘤部位	SUVmax	定位 CT 表现	病灶大小 (cm)	术前血磷 (mmol/L)	术后血磷 (mmol/L)	术后病理
1	左侧股骨大转子	5.0	溶骨性改变伴硬化边	1.5×1.0	0.52	1.33	PMT
2	T3 椎体	11.4	溶骨性改变	1.4×1.1	0.38	0.7	极少许梭形细胞成分
3	左侧胫骨外侧髁	5.1	中央呈稍高密度, 边缘密度减低	0.9×0.8	0.46	0.97	PMT
4	右侧鼻腔及后组筛窦	22.0	软组织结节伴邻近骨质破坏	1.5×0.7	0.51	1.23	PMT
5	左侧髌骨	17.9	密度稍增高	2.3×1.9	0.4	0.77	PMT
6	C7 椎体左侧棘突	9.6	溶骨性病变	2.4×1.1	0.46	1.15	PMT
7	右侧咽旁间隙	4.2	混杂密度影, 内部及边缘伴不规则钙化	5.3×2.9	0.33	1.12	PMT
8	右大腿内侧皮下脂肪间隙	28.1	类圆形稍低密度肿物	4.8×3.4	0.7	1.12	PMT
9	左侧股骨远端背侧	14.0	类圆形混杂密度结节	1.0×0.8	0.4	0.59	PMT
10	右侧腹股沟管区背侧	60.9	类圆形软组织密度结节	2.2×2.0	0.38	1.24	PMT
11	左侧腹壁皮下脂肪组织内	16.9	软组织密度结节	1.5×0.5	0.47	0.93	PMT
12	左侧腹股管区域	26.6	软组织密度结节伴点状钙化	1.9×1.5	0.44	1.2	梭形细胞肿瘤伴成骨
13	右侧上颌骨	10.2	低密度影, 骨质稍膨胀	1.7×1.5	0.5	1.44	PMT
14	左侧下牙槽	4.7	-	1.0×0.6	0.68	1.38	PMT
15	左侧肱骨头	7.3	溶骨性病变	2.6×2.1	0.63	1.34	PMT
16	L5 棘突及椎板	20.0	溶骨性病变	1.5×1.0	0.15	0.63	PMT
17	左侧上颌骨	5.5	-	0.9×0.7	0.54	1.37	混合性上皮-结缔组织亚型 PMT
18	第 2 胸椎右侧横突	7.4	骨质破坏	1.6×1.2	0.54	1.31	PMT
19	右侧下颌骨	4.6	软组织密度结节伴溶骨性破坏	1.5×0.8	0.69	1.45	PMT
20	右侧上颌骨	10.3	骨质密度稍减低, 伴硬化边	1.3×1.3	0.44	0.9	PMT
21	左侧尺骨	8.4	软组织影, 其旁骨皮质局部缺失, 骨髓腔内高密度影	1.3×1.2	0.42	0.48	PMT
22	左侧下颌骨	16.5	软组织密度结节, 伴邻近骨皮质破坏	1.6×1.1	0.36	0.78	PMT
23	左侧髌骨	7.8	局部骨质密度增高	1.2×1.0	0.4	0.76	PMT
24	左侧肱骨髁	21.3	骨皮质毛糙	1.6×1.2	0.52	1.12	PMT
25	顶骨	17.2	骨质密度不均匀稍减低	1.4×0.8	0.42	1.25	PMT

PMT: 磷酸盐尿性间叶肿瘤; -: 未见异常

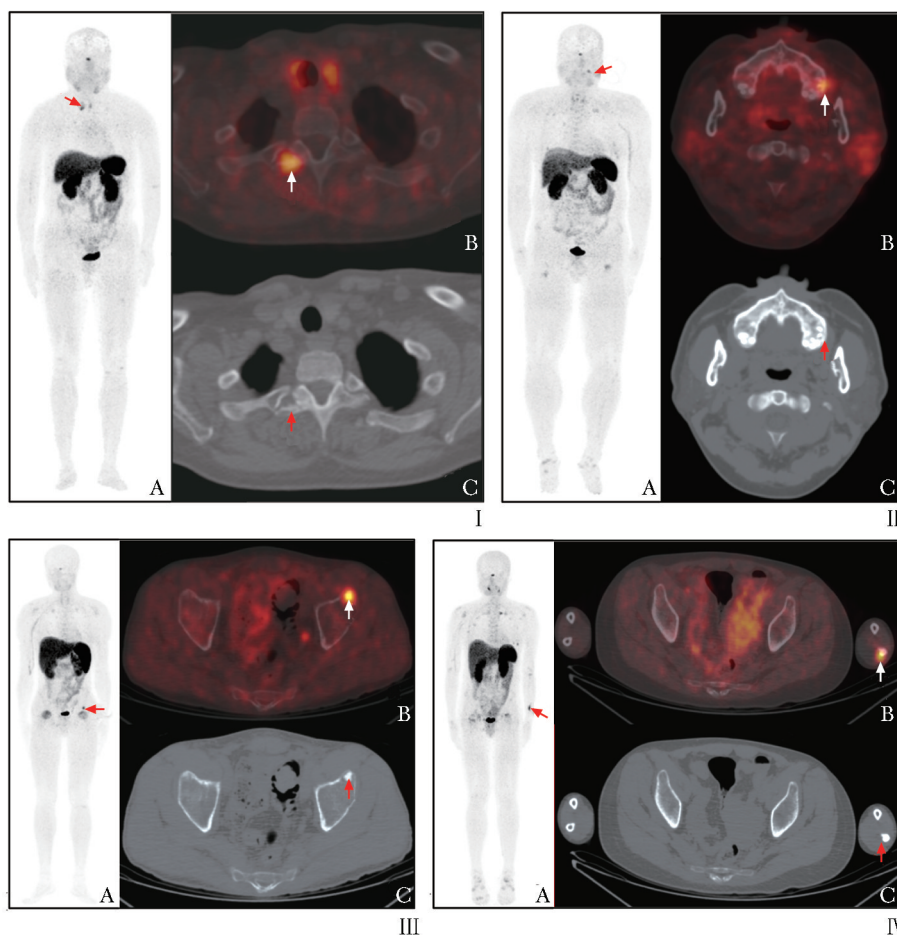


图 1 致病肿瘤位于 4 个不同部位 TIO 患者的⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 表现

Fig. 1 ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in 4 different sites

A. 最大密度投影成像图：放射性摄取浓聚灶（箭头所示），I 为上段胸椎，II 为左侧牙槽，III 为左侧骨盆，IV 为左前臂；B. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 轴位断层融合图像：生长抑素受体高表达病变（箭头所示），I 为第 2 胸椎右侧横突，II 为左上颌骨，III 为左侧髌骨，IV 为左前臂远端尺骨旁软组织；C. 同机定位 CT 图像：I 为相应部位溶骨性破坏（箭头所示），II 为相应部位未见明显骨质密度改变（箭头所示），III 为相应部位骨质密度增高（箭头所示），IV 为病变邻近骨皮质局部缺失（箭头所示）

解剖影像技术：解剖学影像检查主要用于⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT、^{99m}Tc-HYNIC-TOC 生长抑素受体显像等功能影像学检查后，对明确或可疑病灶准确定位并确定解剖毗邻关系。25 例患者中有 16 例曾行 MRI 检查，见表 2。16 例中 15 例（93.8%）患者的 MRI 检查阳性，仅 1 例（病例 18）⁶⁸Ga-DOTA TATE PET/CT 显示第 2 胸椎右侧横突的肿瘤病灶，而胸椎 MRI 未见明显异常。T₁WI 序列上大多数致病肿瘤呈低信号或等信号，T₂WI、T₂WI 压脂及 PD 序列上大多数病灶呈高信号，部分病变信号不均匀。其中 6 例行增强 MRI 检查，病灶均表现为不同程度强化。25 例患者中有 6 例患者曾行诊断性 CT 检查，肿

瘤病灶的诊断性 CT 检查结果见表 2，其图像特点与⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 的低剂量定位 CT 相同。病例 4 为术前明确病变范围行增强 CT 检查，表现为右侧鼻腔后部及后组筛窦内软组织密度影并明显强化，邻近骨质破坏。25 例患者中有 6 例患者行超声检查，6 例肿瘤病变为位于浅表部位的软组织肿瘤，行术前超声检查辅助定位，其中 4 例病灶呈低回声，1 例回声不均，1 例为中高回声，见表 2。

2 讨论

TIO 是一种由分泌过量 FGF23 的肿瘤引起的罕

表 2 TIO 患者的其他影像学检查结果及图像特点

Tab. 2 Other imaging findings and image characteristics of TIO patients

患者编号	^{99m} Tc-HTOC 生长抑素受体显像	^{99m} Tc-HTOC 生长抑素受体断层融合显像	CT	MRI 肿瘤部位及大小	MRI 信号及强化	超声
1	左臀部	左侧股骨大转子	无	左股骨大转子囊性变, 1.2 cm×0.8 cm	长 T ₁ 、T ₂ 信号	无
2	-	无	无	T3 椎体右侧, 1.7 cm×1.5 cm	T ₁ 、T ₂ W 低信号	无
3	-	无	片状致密影	左侧胫骨外侧, 1.1 cm×0.7 cm×1.0 cm	PD 稍高信号	无
4	-	无	右侧鼻腔后部及后组筛窦内软组织密度影并明显强化, 邻近骨质破坏	无	无	无
5	左膝关节区	左髌骨局部骨质密度稍增高	左侧髌骨结节状稍高密度影	左侧髌骨, 14 mm×13 mm×9 mm	T ₁ W 低 PD 高信号	无
6	-	-	第 7 颈椎左侧附件局部骨质破坏	T1 椎体内及 C7 左侧椎弓板、棘突内	稍短 T ₁ 、长 T ₂ 信号, 增强扫描病灶明显强化	无
7	-	-	右侧蝶骨后部混杂密度椭圆形团块影, 伴膨胀性骨质破坏	右侧咽旁间隙混杂椭圆形信号影, 5.4 cm×2.7 cm×3.8 cm	以长 T ₁ 短 T ₂ 信号为主, 后部呈等 T ₁ 长 T ₂ 信号, 增强可见不均匀强化	无
8	右大腿根部内侧	右大腿根部内侧皮下	无	右大腿内侧皮下脂肪间隙	长 T ₁ 、T ₂ 信号, DWI 高信号, 增强呈明显不均匀强化	右大腿内侧皮下脂肪层实质性包块, 回声不均
9	-	无	无	左侧股骨远端膨大	PD 信号不均匀增高	左侧腓窝股骨远段腓动脉外侧距体表 2.3 cm 见中等回声, CDFI: 未见明确血流信号
10	右侧髌关节区	无	无	右侧腹股沟区类圆形异常信号	呈等 T ₁ 信号, 边缘见多个囊性长 T ₂ 信号, DWI 未见明显异常高信号	无
11	相当于左臀部	左下腹壁皮下结节	无	无	无	左下腹皮下脂肪层内可见低回声
12	-	-	无	无	无	左侧会阴部靠近中线及耻骨处肌层内可见低回声, 内回声不均, 后方部分可见中等回声, CDFI: 内见丰富血流信号
13	无	无	无	无	无	无
14	口腔	口腔	无	无	无	无
15	-	无	无	左肱骨头, 分叶状, 周围见硬化边缘	长 T ₁ 长 T ₂ 信号, T ₂ 压脂相呈明显高信号	无
16	腰骶区	无	无	第 5 腰椎棘突及周围软组织	增强后不均匀明显强化	无
17	-	无	无	无	无	无
18	-	无	无	阴性	阴性	无
19	-	无	无	无	无	无
20	口腔	无	无	无	无	无

(续表)

表 2 TIO 患者的其他影像学检查结果及图像特点

患者编号	^{99m} Tc-HTOC 生长抑素受体显像	^{99m} Tc-HTOC 生长抑素受体断层融合显像	CT	MRI 肿瘤部位及大小	MRI 信号及强化	超声
21	左前臂	左前臂远端尺骨与桡骨之间	无	左尺骨上臂中下 1/3 处骨组织及周边软组织信号异常, 边界清晰, 4.2 cm×1.4 cm×1.3 cm	呈 T ₁ 稍低、T ₂ 稍高信号影, 其中心见一 T ₁ 及 T ₂ 高低混杂信号结节, 相邻骨髓 PD 高信号, 部分骨皮缺损	左前臂远端肌层内见低回声, 邻近尺骨, 形态尚规则, 边界尚清, 内回声欠均, 可见中强回声, CDFI: 周边点条状血流信号; 此处尺骨连续性不完整
22	口腔		无	无	无	无
23	-	-	无	左侧髂骨, 17 mm × 11 mm	稍长 T ₁ 、长 T ₂ 信号, 脂肪相呈稍高信号	无
24	-	-	无	左肱骨下段前内缘	局限长 T ₁ 短 T ₂ 信号, 增强后似略强化	左肱骨下段前内缘见低回声, 形态规则, 前方边界清, 其深部与骨皮质分界不清, 骨皮质局部连续性中断, CDFI: 内散在短条状血流信号
25	顶骨	顶骨, 密度不均匀低密度	左侧顶骨类圆形低密度影	上矢状窦背侧顶骨内, 形态欠规整, 0.7 cm × 0.9 cm × 1.3 cm	结节样长 T ₁ 长 T ₂ 信号, DWI 信号不高, 增强明显强化	无

T₁W: T₁ 加权像; T₂W: T₂ 加权像; PD: 质子密度加权成像; DWI: 弥散加权成像; CDFI: 彩色多普勒血流显像; -: 未见异常

见的副肿瘤综合征。肿瘤可位于全身任何部位, 包括骨骼和软组织, 手术切除肿瘤病灶是 TIO 治愈的唯一方法, 即便通过体格检查及重复行 CT、MRI、超声等传统解剖影像学检查, 也往往难以准确定位这类肿瘤, 故诊断可能延迟数年。本研究中从骨软化症状出现到手术切除致病肿瘤中位病程时长为 2 年 (范围: 10 个月至 9 年)。由此可见⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 准确定位致病肿瘤灶对于 TIO 诊断及治疗至关重要。

目前多种覆盖全身的核医学显像对于 TIO 肿瘤定位具有重要价值。致病肿瘤存在不同程度的生长抑素受体表达, 使应用靶向生长抑素受体的功能显像定位致病肿瘤成为可能^[3]。21 世纪初, 陆续有学者应用¹¹¹In (¹¹¹In) 标记生长抑素类似物行全身显像, 成功定位于鼻窦、四肢等部位的 TIO 致病肿瘤^[6-8]。近年来, ^{99m}Tc-HYNIC-TOC 奥曲肽显像被广泛应用, 研究报道其灵敏度为 86.3% (69/80), 特异度为 99.1% (102/103), 准确率为 93.4% (171/183)^[9]。本研究中 3 例奥曲肽显像提示相当于口腔部位放射性摄取增高区, ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 提示病变位于上颌骨及下颌骨, 说明奥曲肽显像口腔区域的放射性浓聚区是否为生理性摄取应进行更慎重解读。

⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像是目前检测 TIO 致病肿瘤的生长抑素受体 PET/CT 显像中应用最为广泛的一种^[4-5]。本研究 25 例致病肿瘤在⁶⁸Ga-DOTATATE

PET/CT 上全部呈局限性放射性摄取异常增高病变, 中位 SUV_{max} 为 10.3 (范围: 4.2~60.9)。生长抑素受体显像假阳性主要包括胰腺钩突生理性摄取、炎症、成骨细胞活动 (退行性骨病/骨折/椎体血管瘤) 等^[10]。TIO 患者往往存在多个骨骼病变, 生长抑素受体 PET/CT 显像表现为包括肿瘤和骨折、炎症及骨关节退行性变等骨软化病变所致高摄取^[11-13]。SUV_{max} 存在一定重叠, 干扰鉴别诊断, 因此图像上对于高摄取灶的解读与鉴别至关重要。如本研究 1 例 (病例 7) 咽旁间隙肿瘤 SUV_{max} 仅为 4.2, 而其双侧股骨颈、双侧坐骨、双足跗骨均可见放射性摄取增高, 左侧股骨颈 SUV_{max} 为 9.2, PET/CT 融合图像示相应部位多发陈旧性骨折及假骨折, 故右侧咽旁间隙病变仍被认为是可疑致病肿瘤。该患者随后行手术切除致病肿瘤, 术后血磷恢复正常, 全身骨痛较术前明显好转。Singh 等^[14]、Ding 等^[11] 研究表明典型的形态学改变有助于鉴别诊断, 存在软组织受累的病变更可能是真正的致病肿瘤。肿瘤高表达生长抑素受体对诊断 TIO 致病肿瘤并不具特异性, 神经内分泌肿瘤、淋巴瘤、乳腺癌等亦可高表达生长抑素受体。故如果同时存在其他生长抑素受体高表达病变, 可能会导致判读不准确。

⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 发生器成本高, ⁶⁸Ga 半衰期相对短, 限制了⁶⁸Ga-DOTATATE 等⁶⁸Ga 标记示踪剂的临床应

用。有研究尝试使用¹⁸F标记DOTATATE进行对17例临床疑诊TIO患者显像,敏感性、特异性和准确性分别为87.5%、100%和88.2%^[15]。⁶⁸Ga-DOTA-JR11是一种生长抑素受体拮抗剂, Hou等^[16]研究表明⁶⁸Ga-DOTA-JR11 PET/CT对⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT检出的多个可疑病灶的诊断和鉴别具有较高的特异性和可行性。Wang等^[17]研究发现¹⁸F-FDG PET/CT阳性提示TIO术后复发的可能性增加。而无论应用何种示踪剂,从头顶至足底的全身采集(包括双臂)对于病变检出都至关重要。尽管双臂置于身体两侧带来伪影影响图像观察,但通过对可疑病变部位加做局部显像、结合既往诊断性CT等解剖学影像,通常并不影响图像判读。本研究中17例(68%)的患者致病肿瘤发生于颅面部和双侧上下肢,这也凸显了扫描范围需包括头部和四肢在内的全身显像的重要性。

MRI较高的软组织分辨率及多参数、多序列成像使得TIO肿瘤的解剖学显示更具优势。但全身MRI检查扫描方案复杂,检查时间长,费用昂贵,难以广泛应用。因此在全身功能学检查提示可疑骨骼及软组织病变后,联合局部MRI检查,可能有助于确定病变范围、明确病变性质。诊断性CT有助于鉴别假骨折等骨软化病变。对于位于浅表部位的病变,术前超声检查有助准确定位。

⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT生长抑素受体显像已成为TIO诊疗的重要无创影像检查手段,在指南中被推荐为首选的诊断和定位TIO致病肿瘤的影像诊断技术。全身采集对于避免致病肿瘤漏检至关重要。尽管其临床应用已经极大提高了TIO致病肿瘤的定位成功率,但仍有约20%的TIO患者的肿瘤部位难以确定。新型分子探针的不断研发能否有助检出目前尚无法检出的TIO致病肿瘤病变、鉴别非特异性摄取与致病肿瘤病灶,有待进一步研究验证。

作者贡献:张雨薇负责论文设计与初稿撰写;景红丽负责论文选题、修订及科研经费来源。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al. Tumour-induced osteomalacia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17044.

[2] Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19 (3): 429-435.

[3] Houang M, Clarkson A, Sioson L, et al. Phosphaturic mesenchymal tumors show positive staining for somatostatin receptor 2A (SSTR2A) [J]. *Hum Pathol*, 2013, 44 (12): 2711-2718.

[4] Zhang J, Zhu Z, Zhong D, et al. ⁶⁸Ga DOTATATE PET/CT is an accurate imaging modality in the detection of culprit tumors causing osteomalacia [J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40 (8): 642-646.

[5] El-Maouche D, Sadowski SM, Papadakis GZ, et al. (68) Ga-DOTATATE for tumor localization in tumor-induced osteomalacia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (10): 3575-3581.

[6] Seufert J, Ebert K, Müller J, et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (26): 1883-1888.

[7] Rhee Y, Lee JD, Shin KH, et al. Oncogenic osteomalacia associated with mesenchymal tumour detected by indium-111 octreotide scintigraphy [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 54 (4): 551-554.

[8] Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, et al. Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9308): 761-763.

[9] Jing H, Li F, Zhuang H, et al. Effective detection of the tumors causing osteomalacia using [^{99m}Tc-99m]-HYNIC-octreotide (^{99m}Tc-HYNIC-TOC) whole body scan [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82 (11): 2028-2034.

[10] Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with ⁶⁸Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation [J]. *Radiographics*, 2015, 35 (2): 500-516.

[11] Ding J, Hu G, Wang L, et al. Increased activity due to fractures does not significantly affect the accuracy of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in the detection of culprit tumor in the evaluation of tumor-induced osteomalacia [J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43 (12): 880-886.

[12] He Q, Zhang B, Zhang L, et al. Diagnostic efficiency of (68) Ga-DOTANOC PET/CT in patients with suspected tumour-induced osteomalacia [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31 (4): 2414-2421.

[13] Paquet M, Gauthé M, Zhang Yin J, et al. Diagnostic performance and impact on patient management of (68) Ga-DOTA-TOC PET/CT for detecting osteomalacia-associated tumours [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45

- (10): 1710-1720.
- [14] Singh D, Chopra A, Ravina M, et al. Oncogenic osteomalacia: role of Ga-68 DOTANOC PET/CT scan in identifying the culprit lesion and its management [J]. Br J Radiol, 2017, 90: 20160811.
- [15] Long T, Hou J, Yang N, et al. Utility of 18F-AIF-NOTA-octreotide PET/CT in the localization of tumor-induced osteomalacia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106 (10): e4202-e4209.
- [16] Hou G, Zhang Y, Liu Y, et al. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE and ⁶⁸Ga-DOTA-JR11 PET/CT in patients with tumor-induced osteomalacia: a prospective study [J]. Front Oncol, 2022, 12: 811209.
- [17] Wang P, Zhang S, Huo L, et al. Prognostic value of positive presurgical FDG PET/CT in the evaluation of tumor-induced osteomalacia [J]. Clin Nucl Med, 2021, 46 (3): 214-219.
- (收稿: 2023-06-08 录用: 2023-06-20)
(本文编辑: 郝恺雯)



中国国家罕见病注册系统

中国国家罕见病注册系统(National Rare Diseases Registry System of China, NRDRS)是依托“十三五”国家重点研发计划精准医学专项“罕见病临床队列研究”项目(项目编号: 2016YFC0901500),由北京协和医院负责建设的国家级罕见病在线注册平台,于2016年12月正式启动。

截至2023年1月, NRDRS已覆盖全国29个省、自治区和直辖市的104家协作单位;针对175种/类罕见病,建立了193个研究队列,完成69900例罕见病患者的注册登记工作。通过采集患者的人口学信息、临床诊疗信息和生物样本信息,已初步完成中国罕见病临床数据库和生物样本库的建设。

注册系统访问地址:
<https://www.nrdrs.org.cn/>

