

❖ 综述

Molecular imaging to detect the immune microenvironment of colorectal cancer

ZHANG Linhan¹, JIANG Huijie^{2*}, LI Yong¹

(1. Department of PET/CT, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China;

2. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin

Medical University, Harbin 150086, China)

[Abstract] Colorectal cancer is common malignant tumor. Immunotherapy is effective for patients with microsatellite instability and difficulty to treat with conventional chemotherapy. Understanding of tumor immune microenvironment (TIME) will help to improve the response to immunotherapy. Molecular imaging can visualize, characterize and quantify cellular and subcellular processes at the anatomical and molecular levels. Imaging of cell components at TIME can help to understand the dynamic development process of tumor, discover and clarify the molecular mechanism in the pathogenesis of tumor, therefore being assist for the development of effective treatment methods and accurately and effectively prediction of treatment response through identification of biomarkers. The advances in molecular imaging of TIME of colorectal cancer were reviewed in this article.

[Keywords] colorectal neoplasms; molecular imaging; immune microenvironment

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.09.022

分子影像学检测结直肠癌免疫微环境

张琳焱¹, 姜慧杰^{2*}, 李 勇¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院 PET/CT 室, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学

附属第二医院影像科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

[摘 要] 结直肠癌是常见恶性肿瘤, 免疫疗法对微卫星不稳定和常规化疗难以治疗的结直肠癌有效。了解肿瘤免疫微环境 (TIME) 有助于提高免疫治疗反应。分子成像可在解剖学和分子水平上实现细胞和亚细胞过程可视化, 并加以表征和量化。对 TIME 细胞组成进行显像有助于理解肿瘤动态发展过程, 发现并阐明肿瘤致病过程的分子机制, 协助开发更有效的癌症治疗方法以及通过识别生物标志物准确预测不同治疗反应。本文针对分子影像学检测结直肠癌免疫微环境进展进行综述。

[关键词] 结直肠肿瘤; 分子成像; 免疫微环境

[中图分类号] R735.3; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)09-1370-05

结直肠癌是全球第 3 大常见癌症, 居癌症死亡常见原因的 4 位。预计 2030 年全球结直肠癌数量将增加 60%, 新病例达 220 万以上, 死亡达 110 万例^[1]。作为外科手术、化疗和放射治疗 (简称放疗) 等的补充,

免疫治疗已成为癌症治疗的第 4 大支柱, 而肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 是影响癌症免疫治疗的重要因素。TIME 是肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的重要组成部分,

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目 (2019YFC0118100)、国家自然科学基金面上项目 (81671760、81873910)、黑龙江省卫生计生委课题 (2018415)、黑龙江省医学科学院科研转化专项基金 (201812、201622)。

[第一作者] 张琳焱 (1983—), 女, 吉林集安人, 硕士, 主治医师。研究方向: 结直肠癌分子影像。E-mail: zhanglinhan625@163.com

[通信作者] 姜慧杰, 哈尔滨医科大学附属第二医院影像科, 150086。E-mail: jianghuijie@hrbmu.edu.cn

[收稿日期] 2020-05-08 **[修回日期]** 2020-07-30

免疫细胞是肿瘤基质的重要组成部分,在 TME 的构建过程中发挥重要作用。适应性免疫细胞(T 细胞和 B 细胞)及先天免疫细胞[巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、先天淋巴样细胞、髓样来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)]参与促进 TME 中肿瘤进展,而肿瘤细胞与附近免疫细胞之间的相互作用构成肿瘤生长和转移的 TIME。TIME 成分是癌症预后的重要指标,决定其对新型免疫疗法的反应。分子成像方法不仅能非侵入性地观察体内肿瘤免疫相互作用,还可通过细胞跟踪策略或效应分子的靶向作用灵敏地可视化检测 TIME 组分的单个细胞或分子。下面对 TIME 中几种常用的免疫细胞的分子影像学进展进行概述。

1 T 细胞成像

免疫检查点分子程序性死亡受体 1(programmed cell death-1, PD-1)及其配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)存在于 T 细胞上,采用针对检查点相互作用的示踪剂成像,可获得有关 T 细胞存在、激活和迁移的信息^[2]。目前免疫检查点 PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 已用于结直肠癌分子成像和靶向治疗。许多研究专注于 PD-1/PD-L1 通路,通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路激活机体免疫系统而抗肿瘤^[3],靶向 PD-1/PD-L1 通路的免疫显像可减少穿刺等有创性的检查,避免肿瘤异质性的影响,提供原发灶、转移灶及全身 PD-1/PD-L1 表达情况,为 PD-1/PD-L1 免疫治疗提供更加准确的筛选方法^[4]。针对免疫细胞上表达 PD-1 的分子影像学成像已用于黑色素瘤及肺癌活体动物实验^[5-6],但很少用于结直肠癌。影像学常采用标记 PD-L1 的 mAb(monoclonal antibody, mAb)观察结直肠癌模型。ZHANG 等^[7]以近红外(near-infrared, NIR)染料标记抗 PD-L1 mAb,通过体内光学成像测试 NIR-PD-L1-mAb 探针追踪结直肠癌细胞 PD-L1 表达的能力。WAN 等^[8]采用了由 PD-L1 mAb 和具有快速肾脏排泄功能的 NIR-II 分子荧光团(IR-BGP6)组成的探针,成功识别了 MC38 肿瘤上 PD-L1 的表达。ZHONG 等^[9]使用抗 PD-L1 mAb 标记的新型锌掺杂的 α 相稀土纳米颗粒进行光学成像,该示踪剂保留了游离抗体阻断 PD-1/PD-L1 检查点能力,可作为 PD-L1 分子成像和免疫治疗药物。通过对抗 PD-L1 mAb 进行无创性成像,可监测和评估结直肠癌

中 TME PD-L1 表达,为免疫治疗提供信息。CTLA-4 是在活化的 T 淋巴细胞上表达的跨膜抑制受体。靶向 CTLA4 受体的免疫疗法在各种癌症中均表现出抗肿瘤功效。在体外标记抗 CTLA-4 mAb 可与体内 CTLA-4 受体靶向结合,通过分子影像学检查可实现 CTLA-4 受体表达的定量测量,有助于理解肿瘤致病过程中的分子机制。HIGASHIKAWA 等^[10]使用抗小鼠 CTLA-4 mAb 发明了靶向 CTLA-4 的 PET 探针——⁶⁴铜-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸-抗小鼠 CTLA-4 mAb(⁶⁴Cu-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid-anti-mouse CTLA-4 mAb, ⁶⁴Cu-DOTA-抗-CTLA-4 mAb),在使用探针后 48 h,携带 CT26 肿瘤的免疫鼠中有更多的示踪剂浓聚,因此表明肿瘤浸润性 T 细胞是 CTLA-4 高表达的原因。

通过对免疫检查点的阻断,可逆转患者的癌症免疫逃逸并产生强大的抗肿瘤免疫力,已在多数癌症中出现持久的抗肿瘤反应^[11-13]。但仍有相当一部分患者对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗无效。对符合 ICI 治疗条件的美国癌症患者进行分析评估,2018 年的缓解率为 12.46%^[14]。因此,在免疫治疗过程中,纵向监测免疫反应对患者进行分层尤为重要。用于形态学评估的实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)在生物疗法的早期反应的评估方面不可靠^[15]。因此,需要可靠的预测生物标记物以筛选适合 ICI 治疗的患者或评估早期治疗效果。NAMAVARI 等^[16]开发了¹⁸氟标记的阿拉伯呋喃糖基鸟嘌呤(¹⁸F-arabinofuranosyl guanine, ¹⁸F-AraG),该化合物在 T 细胞中具有明显的选择性聚积,可被用作活化 T 细胞的 PET 显像剂。LEVI 等^[17]通过¹⁸F-AraG 的摄取变化情况预测 ICI 治疗反应,可在 PD-1 治疗后 48 h 内区分反应者和非反应者。CD3⁺和 CD8⁺T 细胞在结直肠癌肿瘤中的浸润情况已在世界范围内被验证为重要的预后指标^[18-19]。TAVARÉ 等^[20]证明抗 CD8 免疫 PET 是结直肠癌免疫治疗中检测 CD8 表达变化的灵敏工具。RASHIDIAN 等^[21]使用⁸⁹Zr 标记抗 CD8 单抗免疫 PET 成像,探索 MC38 荷瘤小鼠中肿瘤内 CD8⁺细胞的动力学分布,抗 PD-1 治疗后 CD8⁺T 细胞从肿瘤边缘向中心转移,只有那些完全被 CD8⁺T 细胞浸润的肿瘤才能治愈。CD3 是 T 细胞受体复合物的一部分,可作为总 T 淋巴细胞标志物,还与免疫应答相关,是更可靠的预测因子。LARIMER

等^[22]开发了⁸⁹ 锆-对-异硫氰酸苄基-去铁胺-CD3 探针(⁸⁹ Zr-p-isothiocyanatobenzyl-deferoxamine-CD3, ⁸⁹ Zr-DFO-CD3), 对抗 CTLA-4 治疗的 CT26 荷瘤小鼠进行 PET 成像, 研究表明早期放射性示踪剂摄取较高的肿瘤治疗后体积缩小的更明显。CD3⁺ T 细胞浸润的 PET 成像可在解剖学发生明显变化之前预测肿瘤对 CTLA-4 阻断的反应。体内分子成像技术可无创评估免疫疗法引起的 T 细胞反应, 可准确预测免疫治疗反应, 筛选适于接受者, 将成为促进免疫疗法进一步发展的重要工具。

2 骨髓来源的抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 成像

MDSC 是骨髓来源的一群异质性细胞, 是 DC、巨噬细胞和/或粒细胞的前体, 能显著抑制免疫细胞应答。在癌症的免疫调节中起重要作用, 主要抑制 T 细胞和 NK 反应^[23]。为了实现靶向 MDSC 分子成像, 将 PET 示踪剂与抗体结合在不同肿瘤模型中监测骨髓细胞的分布是可行的。CD11b 是在 MDSC 中高度表达先天免疫应答的活性成分, 在肿瘤组织中可作为炎症微环境的标志物。CHENG 等^[24]用^{99m} 锝(^{99m} Tc) 标记的抗 CD11b 抗体作为 SPECT 探针, 来监测结直肠癌模型中的炎症微环境, 成功观测到 CD11b⁺ MDSC 的起源和迁移, 有助于结肠肿瘤的早期诊断。此外, 标记 CD11b 的分子成像还可以用来预测免疫治疗反应。RASHIDIAN 等^[21]在 MC38 结直肠腺癌模型中用 PET 显像探索抗 PD-1 治疗后肿瘤内 CD11b⁺ 髓样细胞的动力学分布, 研究表明, 随着肿瘤进展其内部的 CD11b⁺ 髓样细胞逐渐增多, 未经治疗者肿瘤体积增大而 CD11b⁺ 细胞的分布变得异质, 经过免疫治疗者肿瘤体积缩小且肿瘤中心的 CD11b⁺ 细胞分布均匀。

3 巨噬细胞成像

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 是 TME 中占比较高的细胞, 在促进肿瘤发生和进展、形成免疫抑制微环境、促进转移及建立癌前转移微环境、促进肿瘤血管生成等方面起着至关重要的作用^[25]。因此, 许多研究检测 TAM 在癌症中的生物学作用。分子影像学可无创、实时追踪 TAM, 为肿瘤的早期诊断提供新的方法。CHOI 等^[26]将具有 TAM 特征的 Raw264 巨噬细胞用于 TAM 的动力学光学成像, 引入了荧光素酶 (Rluc) 和 mCherry 报告基因, 在体外和体内监测 TAM 对结肠癌细胞增殖的影响。AALIPOUR 等^[27]利用工程学将

巨噬细胞改造成表达分泌蛋白和胞内蛋白双重功能具有“肿瘤相关”代谢特征的生物标志物, 通过生物发光成像和血液中的荧光素酶可早期检测结直肠癌小肿瘤。LEE 等^[28]在皮下结肠癌小鼠模型中注射铁蛋白标记的巨噬细胞, MRI 显示在肿瘤内出现负性对比增强, 表明有巨噬细胞分布, 以此用来追踪肿瘤。对巨噬细胞进行无创分子成像有助于理解肿瘤发展过程中 TAM 的生物学作用, 对理解结直肠癌发生机制及早期诊断具有重要意义。

4 中性粒细胞成像

中性粒细胞促进癌症的转移, 其数量与患者预后和生存呈负相关^[29]。为了对中性粒细胞活性进行成像, 已将中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 作为靶标。NE 是一种由中性粒细胞分泌的丝氨酸蛋白酶, 具有促进癌症进展、增强肿瘤侵袭和转移的能力。结直肠癌组织周围的区域通常有中性粒细胞的增加或聚集, 并伴有较高的 NE 沉积或表达^[30]。HO 等^[31]将 NE 680 FAST 作为示踪剂, 静脉注射到 HCT-15 诱导的异种移植瘤中, 通过体内光学成像发现在肿瘤区域显示出最强的荧光强度, 表明肿瘤周围具有最大的 NE 活性, 同时, NE 抑制剂可抑制肿瘤生长和示踪剂吸收, 以上研究表明针对 NE 活性的靶向治疗可能会是根除或抑制结直肠肿瘤生长的潜在治疗方法。对 NE 进行分子成像可协助开发更有效的治疗方法。

5 DC 成像

DC 是免疫细胞中的一种, 具有抗原呈递功能, 在肿瘤免疫过程中发挥关键的调节作用。靶向 DC 的分子成像可跟踪 DC 位置和运动轨迹, 监测肿瘤对细胞免疫治疗的反应。¹⁹ 氟(¹⁹ F) 是天然卤素, 在生物组织中基本无分布, 因此¹⁹ F 探针可行无背景 MR 成像。¹⁹ F-MRI 细胞检测技术刚刚开始在临床试验中使用, 并已经确立了可行性^[32]。AHRENS 等^[32]用富含氟的全氟化碳 (MRI 造影剂) 纳米乳剂离体标记自体 DC 疫苗, 肌肉注射给结直肠癌患者, 通过¹⁹ F-MRI 可对注射部位进行 DC 成像并进行纵向持久性评估。¹⁹ F-MRI 能无创监测治疗细胞的体内存活情况及其生物学行为, 虽尚处于初始阶段, 但有望推动针对癌症的细胞治疗试验。

总之, 分子影像学可通过无创动态观察及跟踪 TIME 中肿瘤和免疫细胞特征而可视化显示结直肠癌发展过程中免疫细胞的生物学作用, 帮助选择适于接受免疫疗法的患者并监测肿瘤反应。当前相关研究多处于临床前阶段, 相信不久将进入大规模临床试验; 随着

新的生物标记物的研发,分子影像学将能更好地呈现肿瘤 TIME,更精准地监测肿瘤免疫治疗及评估疗效。

[参考文献]

- [1] ARNOLD M, SIERRA M S, LAVERSANNE M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality [J]. *Gut*, 2017, 66(4):683-691.
- [2] van de DONK P P, KIST de RUIJTER L, Lub-de HOOGE M N, et al. Molecular imaging biomarkers for immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Theranostics*, 2020, 10(4):1708-1718.
- [3] 谭妍迪, 赵云, 刘朝奇, 等. 超声介导载 sPD-1 和 miR-206 基因纳米微泡协同抑制小鼠 H22 肝癌皮下移植瘤 [J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(9):1315-1320.
- [4] 王淑静, 徐晓霞, 周欣, 等. 肿瘤免疫治疗 PD-1/PD-L1 靶向核素分子探针的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(1):70-76.
- [5] NATARAJAN A, MAYER A T, REEVES R E, et al. Development of novel immune PET tracers to image human PD-1 checkpoint expression on tumor-infiltrating lymphocytes in a humanized mouse model [J]. *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(6):903-914.
- [6] ENGLAND C G, JIANG D, EHLENDING E B, et al. ⁸⁹Zr-labeled nivolumab for imaging of T-cell infiltration in a humanized murine model of lung cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(1):110-120.
- [7] ZHANG M, JIANG H, ZHANG R, et al. Near-infrared fluorescence-labeled anti-PD-L1-mAb for tumor imaging in human colorectal cancer xenografted mice [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6):10239-10247.
- [8] WAN H, MA H, ZHU S, et al. Developing a bright NIR-II fluorophore with fast renal excretion and its application in molecular imaging of immune checkpoint PD-L1 [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(50):1804956.
- [9] ZHONG Y, MA Z, WANG F, et al. In vivo molecular imaging for immunotherapy using ultra-bright near-infrared-IIb rare-earth nanoparticles [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(11):1322-1331.
- [10] HIGASHIKAWA K, YAGI K, WATANABE K, et al. ⁶⁴Cu-DOTA-anti-CTLA-4 mAb enabled PET visualization of CTLA-4 on the T-cell infiltrating tumor tissues [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e109866.
- [11] OVERMAN M J, MCDERMOTT R, LEACH J L, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): An open-label, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9):1182-1191.
- [12] POLK A, SVANE I M, ANDERSSON M, et al. Checkpoint inhibitors in breast cancer-Current status [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 63:122-134.
- [13] XIA L, LIU Y, WANG Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: Current status and future directions [J]. *Oncologist*, 2019, 24(Suppl 1):S31-S41.
- [14] HASLAM A, PRASAD V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2:e192535.
- [15] ROSSI S, TOSCHI L, CASTELLO A, et al. Clinical characteristics of patient selection and imaging predictors of outcome in solid tumors treated with checkpoint-inhibitors [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(13):2310-2325.
- [16] NAMAVARI M, CHANG Y F, KUSLER B, et al. Synthesis of 2'-deoxy-2'-[¹⁸F] fluoro-9-beta-D-arabinofuranosylguanine: A novel agent for imaging T-cell activation with PET [J]. *Mol Imaging Biol*, 2011, 13(5):812-818.
- [17] LEVI J, LAM T, GOTH S R, et al. Imaging of activated T cells as an early predictor of immune response to anti-PD-1 Therapy [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13):3455-3465.
- [18] LEMAN J K, SANDFORD S K, RHODES J L, et al. Multiparametric analysis of colorectal cancer immune responses [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(27):2995-3005.
- [19] 龙美玲, 陈倩文, 刘璐, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞与结直肠癌预后关系的研究进展 [J]. *广东医学*, 2020, 41(1):102-107.
- [20] TAVARÉ R, ESCUIN-ORDINAS H, MOK S, et al. An effective immuno-PET imaging method to monitor CD8-dependent responses to immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(1):73-82.
- [21] RASHIDIAN M, LAFLEUR M W, VERSCHOOR V L, et al. Immuno-PET identifies the myeloid compartment as a key contributor to the outcome of the antitumor response under PD-1 blockade [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(34):16971-16980.
- [22] LARIMER B M, WEHRENBURG-KLEE E, CARABALLO A, et al. Quantitative CD3 PET imaging predicts tumor growth response to anti-CTLA-4 therapy [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(10):1607-1611.
- [23] BUDHWAR S, VERMA P, VERMA R, et al. The Yin and Yang of myeloid derived suppressor cells [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2776.
- [24] CHENG D, ZOU W, LI X, et al. Preparation and evaluation of ^{99m}Tc-labeled anti-CD11b antibody targeting inflammatory microenvironment for colon cancer imaging [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 85(6):696-701.
- [25] 杨黎, 张毅. 肿瘤相关巨噬细胞研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(2):129-135.
- [26] CHOI Y J, OH S G, SINGH T D, et al. Visualization of the biological behavior of tumor-associated macrophages in living mice with colon cancer using multimodal optical reporter gene imaging [J]. *Neoplasia*, 2016, 18(3):133-141.
- [27] AALIPOUR A, CHUANG H Y, MURTY S, et al. Engineered immune cells as highly sensitive cancer diagnostics [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(5):531-539.
- [28] LEE C W, CHOI S I, LEE S J, et al. The effectiveness of

- ferritin as a contrast agent for cell tracking MRI in mouse cancer models[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(1):51-58.
- [29] OCANA A, NIETO-JIMÉNEZ C, PANDIELLA A, et al. Neutrophils in cancer: Prognostic role and therapeutic strategies [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):137.
- [30] HURT B, SCHULICK R, EDIL B, et al. Cancer-promoting mechanisms of tumor-associated neutrophils [J]. Am J Surg, 2017, 214(5):938-944.
- [31] HO A S, CHEN C H, CHENG C C, et al. Neutrophil elastase as a diagnostic marker and therapeutic target in colorectal cancers[J]. Oncotarget, 2014, 5(2):473-480.
- [32] AHRENS E T, HELFER B M, OHANLON C F, et al. Clinical cell therapy imaging using a perfluorocarbon tracer and fluorine-19 MRI[J]. Magn Reson Med, 2014, 72(6):1696-1701.

Adrenal neuroblastoma in neonate: Case report 新生儿肾上腺神经母细胞瘤 1 例

闫 喆, 王春祥, 赵 滨

(天津市儿童医院医学影像科, 天津 300134)

[Keywords] neuroblastoma; neonate; magnetic resonance imaging; tomography, X-ray computed

[关键词] 神经母细胞瘤; 新生儿; 磁共振成像; 体层摄影术, X 线计算机

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2020.09.023

[中图分类号] R743; R445 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2020)09-1374-01

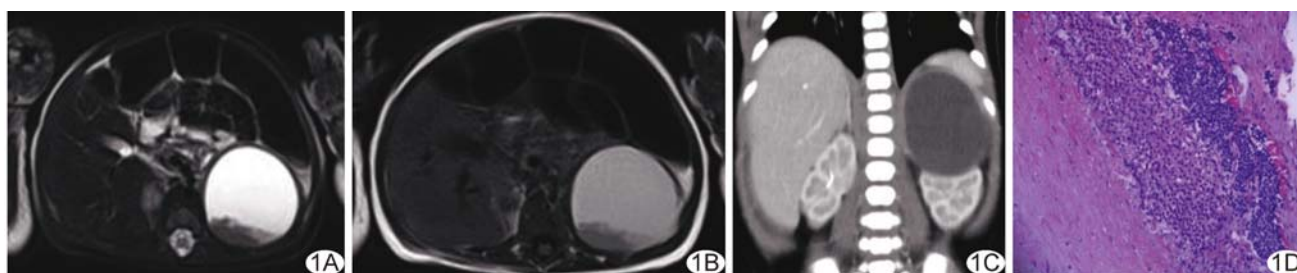


图 1 左侧肾上腺神经母细胞瘤 A、B. 轴位 MRI; C. 冠状位 CT 多平面重建图像; D. 病理图(HE, ×20)

患儿女, 1 个月, 胎龄 28 周时超声检出腹腔肿物, 未接受特殊处置。查体: 腹部稍膨隆, 未见其他异常。实验室检查未见异常。MRI: 左侧肾上腺区 5.2 cm×5.0 cm×4.7 cm 短 T1 长 T2 信号肿物(图 1A), 伴少量等 T1 等 T2 信号, 局部囊壁稍厚(图 1B); CT: 示左侧肾上腺区 5.1 cm×5.0 cm×4.8 cm 低密度影, 增强后内部未见明显强化, 囊壁呈轻度强化(图 1C); 影像学诊断: 左侧肾上腺区囊性病变伴出血。行腹腔镜下肿物切除术, 术中见左上腹囊性肿物来源于左侧腹膜后肾上腺区, 压迫脾脏、胰体尾及左肾, 使脾脏明显上移, 与脾静脉及胰体尾粘连紧密。病理: 光镜下囊壁内见源于肾上腺髓质的肿瘤细胞, 簇状分布, 细胞较小, 细胞核不规则, 染色质深染, 未见明显核仁, 细胞质中可见神经纤维丝(图 1D)。免疫组织化学: CgA(+), Syn(+), S-100(-)。荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测提示 N-myc 基因无扩增。病理诊断:

左侧肾上腺神经母细胞瘤。术后患儿恢复良好, 3 个月后复查未复发。

讨论 神经母细胞瘤是儿童常见恶性肿瘤之一, 少数可自行退化。产前获得诊断的神经母细胞瘤中囊性比例较高, 为肿瘤处于退化阶段表现, 大多预后良好。本病影像学无明显特异性表现, 呈肾上腺区边界清晰的囊性肿块, 无钙化, 无远隔器官转移, 内部出血时可见密度增高或 T1WI 高信号, 增强后囊壁强化, 其内无强化。本例左侧肾上腺区囊性占位, MRI 示病变内部少量出血, 局部囊壁略增厚, 并轻度强化; 左肾受压且皮质完整, 可排除肾源性病变。鉴别诊断: ①神经节细胞瘤, 肿瘤密度/信号较均匀, 少见坏死囊变, 多呈轻度强化; ②肾上腺出血, 多见于生后 2~7 天, 呈等或稍低密度, 边缘可伴有钙化, 随访观察可发现体积逐渐缩小; ③肾上腺囊肿, 仅据影像学表现较难辨别。确诊本病最终依靠病理学检查。

[第一作者] 闫喆(1984—), 女, 天津人, 硕士, 副主任医师。E-mail: jessie_yanzhe@163.com

[收稿日期] 2020-03-11 [修回日期] 2020-08-11