

- [15] Hara T, Kondo T, Hara T, et al. Use of ^{18}F -choline and ^{11}C -choline as contrast agents in positron emission tomography imaging-guided stereotactic biopsy sampling of gliomas[J]. J Neurosurg, 2003, 99(3): 474-479.
- [16] Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible?[J]. J Neurosurg, 2003, 98(5): 1056-1064.
- [17] Tsuyuguchi N, Takami T, Sunada I, et al. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery in malignant glioma[J]. Ann Nucl Med, 2004, 18(4): 291-296.
- [18] Van Laere K, Ceysens S, Van Calenbergh F, et al. Direct comparison of ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, interobserver variability and prognostic value [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32(1): 39-51.
- [19] Hara T. ^{18}F -Fluorocholine: A new oncologic PET tracer [J]. J Nucl Med, 2001, 42(12): 1815-1816.
- [20] 季仲友. PET-CT 中诊断性 CT 的必要性与临床应用 [J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 2005, 29(5): 197-200.
- (收稿日期: 2007-06-11)

^{18}F -氟脱氧葡萄糖 PET 在原发性肝细胞癌中的应用

郑磊 李前伟

【摘要】 肝细胞癌(HCC)的早期诊断是获得临床治愈的关键, 准确分期是制定合理治疗方案的基础。尽管 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) PET 诊断 HCC 的总体敏感性不高, 但其阳性显像与肿瘤分化程度、肝内外转移、门静脉癌栓及血清甲胎蛋白水平等许多因素相关。因此, ^{18}F -FDG PET 在中、低分化的 HCC 诊断、分期与再分期、监测治疗反应、评价疗效、判断预后以及鉴别肝脏良性疾病等方面具有独特的价值。

【关键词】 癌, 肝细胞; 体层摄影术, 发射型计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2008)01-0023-04

Application of positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose in hepatocellular carcinoma

ZHENG Lei, LI Qian-wei

(Department of Nuclear Medicine, Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 Early diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) is the key point for clinic healing, and accurate staging is the foundation of rational therapy. Positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET isn't sufficiently sensitive on detecting HCC, but the positive imaging is related on many factors such as malignant degree, intra/extrahepatic metastases, tumor thrombus in a portal vein, the level of alpha-fetoprotein in blood serum and so on. Thus, ^{18}F -FDG PET has a special value on moderately or poorly differentiated HCC for differential diagnosing, staging and restaging, monitoring responses to treatments, evaluating therapeutic effects, and predicting the prognosis.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Tomography, emission-computed; Fluorodeoxyglucose F18

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 占原发性肝癌的 80%~90%, 其恶性程度高, 预后差, 大部分患者确诊时已属中、晚期, 能够行切除术者仅占 15%~20%。因此, HCC 的早期诊断是获得临床治愈的关键, 准确分期可为临床制定合理的治疗方案提供客观依

据, 及时探测残留、复发与转移则有助于指导临床采取有效的治疗措施, 从而延长患者的生存期。

1 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)PET 探测 HCC 的基础

人体多种实体恶性肿瘤的细胞膜表面高水平表达葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter, Glut-1), 细胞内己糖激酶(hexokinase, HK) 活性异常增高,

而葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G-6-Pase) 活性降低, 这些变化是导致肿瘤细胞在有氧环境中存在异常旺盛糖酵解的原因, 也是构成 ^{18}F -FDG 显像在肿瘤学中应用的理论基础。研究发现, HCC 摄取 ^{18}F -FDG 增高的机制与其他恶性肿瘤不同, 主要与 HK 活性异常增高和 G-6-Pase 活性降低密切相关, 而 Glut-1 的表达则降低^[1,2]。高分级 HCC 的标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV) 和反映葡萄糖磷酸化速率的转运常数 (k3) 均明显高于低分级者, 且 HK 活性与 SUV 和 k3 值高度相关^[3]。

2 ^{18}F -FDG 显像在 HCC 诊断中的应用

在 ^{18}F -FDG 显像中, HCC 原发灶摄取 ^{18}F -FDG 以放射性浓聚高于周围正常肝组织为阳性判断标准。多数文献报道, ^{18}F -FDG PET 对 HCC 原发灶的总体阳性检出率较低, 最高灵敏度仅为 70%。而李正平等^[4]的研究资料显示, ^{18}F -FDG PET 对 HCC 的阳性检出率达 94.1%。

综合对比研究资料显示, 在 HCC 患者中有 87.8% 的中、低分化 HCC 病灶 ^{18}F -FDG 显像呈阳性, 而高分化 HCC 病灶阳性率仅为 17.6%, 这一差异被认为是由于 HCC 细胞内 G-6-Pase 活性不同所致。高分化 HCC 的 G-6-Pase 活性相对较高, 促使进入肿瘤细胞并被 HK 催化生成的 ^{18}F -FDG-6-磷酸去磷酸化而逸出细胞外, 导致肿瘤组织内 ^{18}F -FDG 滞留减少, 造成显像呈假阴性; 而多数中、低分化 HCC 者细胞内的 G-6-Pase 活性低, ^{18}F -FDG 显像的阳性率高^[2,5], 表明 HCC 摄取 ^{18}F -FDG 的数量与其组织学分化程度有关。对 HCC 肝移植术前 ^{18}F -FDG PET 原发灶阳性与肿瘤因素间关系的研究发现, 术前血清甲胎蛋白水平和肿瘤血管浸润与 ^{18}F -FDG PET 阳性密切相关, 而组织学分级则与 ^{18}F -FDG PET 阳性间无关系^[6]。

定量研究显示, ^{18}F -FDG 显像阳性者, HCC 原发灶 (T) 平均 SUV 为 10.61 ± 6.84 , 非肿瘤区域组织 (NT) 平均 SUV 为 4.31 ± 2.44 , T/NT 比值为 3.07 ± 2.41 ; 多发 HCC 的平均 SUV 与单发者间的差别无统计学意义, 但 T/NT 比值明显高于单发 HCC; 伴有门静脉血栓形成者的平均 SUV 及 T/NT 比值均明显高于无血栓形成者; HCC 患者的意大利方案肝癌评分及血清甲胎蛋白水平与肿瘤组织的 SUV 及

T/NT 比值呈明显正相关^[7]。

Jeng 等^[8]对 48 例乙型肝炎病毒携带者的研究显示, 所有患者超声检查均发现肝脏局限性病灶, 且血清甲胎蛋白水平均有不同程度的升高; 活检病理证实 36 例患者为 HCC, 其中 20 例 ^{18}F -FDG PET 呈阳性, 12 例患者良性肝脏疾病的 ^{18}F -FDG PET 均为阴性。另有报道, 肝脏局灶性结节性增生病灶摄取 ^{18}F -FDG 接近或低于周围正常肝组织, SUV 为 2.12 ± 0.38 ^[9]。因此, 对于乙型肝炎病毒携带者, ^{18}F -FDG PET 在探测 HCC 和鉴别其他良性肝脏疾病方面较超声和血清甲胎蛋白水平测定更特异。

^{18}F -FDG PET 是一有价值的评价 HCC 葡萄糖代谢和组织学分级的方法, 不仅能够评价 HCC 的恶性程度, 而且阳性显像有助于鉴别 HCC 与良性肝脏疾病。鉴于 ^{18}F -FDG PET 诊断 HCC 的总体敏感性较低, 应用 PET-CT 能提高对 HCC 诊断的准确性。此外, 当病灶 $\leq 1\text{ cm}$ 时, PET 诊断的敏感性有所下降, 此时需结合其他影像检查及血清甲胎蛋白水平测定进行综合分析, 以作出客观判断。 ^{18}F -FDG PET 假阳性可见于肝腺瘤和肝脓肿, 需注意加以鉴别。

3 ^{18}F -FDG PET 在 HCC 的临床分期及治疗中的应用

^{18}F -FDG PET 在探测多种恶性肿瘤局部淋巴结和远处组织、器官转移灶方面明显优于其他医学影像检查。研究资料显示, 当 HCC 原发灶浓聚 ^{18}F -FDG 时, PET 通过探测转移病灶有助于肿瘤的临床分期, 其诊断 HCC 骨转移和淋巴结转移的灵敏度分别为 100% 和 80%, 不仅能够敏感探测 $>1.0\text{ cm}$ 的肝外转移灶, 而且能发现常规骨显像未显示的骨转移灶, 并能明确 CT 检查可疑的结节性转移灶和肠道转移灶^[10]。如果行 120 min 延迟显像, 不仅肝脏原发病灶 SUV 最大值与 T/NT 比值会有显著升高, 还有可能较 90 min 显像与增强 CT 发现更多的肝外转移灶^[11]。

^{18}F -FDG PET 对 30% 的 HCC 患者的临床处置有明显的影 响, 其中包括指导确定放疗生物靶区, 通过鉴别远处转移灶改变治疗方案, 指导对残留灶的再治疗, 指导在有大量坏死肿瘤的代谢活跃部位穿刺等^[12]。 ^{18}F -FDG PET 探测 HCC 肝外转移具有独特的优势, 并可准确鉴别门静脉癌栓与血栓, 既能为

避免无意义且昂贵的肝移植手术提供依据,也可避免长时间无效的溶栓抗凝治疗^[6]。资料显示, HCC 患者肝移植术前因 ^{18}F -FDG PET-CT 发现远处转移而放弃移植手术者占 50%^[13]。

4 ^{18}F -FDG PET 在判断 HCC 疗效与监测复发中的应用

治疗后的肿瘤残留, 复发和转移严重影响到患者的预后, 早期发现和及时采取有效的治疗措施有助于延长患者的生存期。对于摄取 ^{18}F -FDG 阳性的 HCC, ^{18}F -FDG PET 在监测其治疗的有效性、探测远处转移与局部治疗后的残留、鉴别复发与瘢痕方面优于 CT、MRI 等常规解剖影像检查^[14-17]。

经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 术治疗后由于肿瘤坏死、纤维化及病灶碘油沉积, 可影响常规影像检查对局部残留灶诊断的准确性。文献报道, 原发肝癌经 TACE 治疗后, CT 随访诊断残留灶的灵敏度、特异度、准确率、阴性预测值和阳性预测值分别为 61.3%、95.2%、75.0%、62.5% 和 95.0%, ^{18}F -FDG PET 分别为 90.3%、95.2%、92.3%、87.0% 和 96.6, 并检出 CT 未能发现的肝外转移灶^[18]。研究表明, PET 检查所见比 CT 所示肿瘤内碘油滞留的程度更能准确地反映肿瘤成活, 是一种有价值的评价 HCC 局部治疗后肿瘤存活的方法, 可为临床采取进一步的治疗提供可靠的依据。

HCC 经 TACE 治疗后肿瘤残留发生率高, 易于生长和复发, 远期疗效差。近年来 TACE 序贯联合射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 治疗 HCC 取得了明显的疗效。 ^{18}F -FDG PET-CT 对 TACE 联合 RFA 治疗 HCC 残留灶的检出率为 90.9%, 而同期 CT 仅为 45.4%; 残留灶经 RFA 再次治疗, 经 ^{18}F -FDG PET 随访, 90.9% 的患者高代谢灶消失, 表明肿瘤残留完全灭活^[15]。为了避免 ^{18}F -FDG PET 假阳性的发生, 治疗后 PET 的随访时间以 3 周为宜。

Szyszkowski 等^[19] 应用 ^{90}Y 粒子植入治疗 21 例 HCC 患者, 治疗前、后的 ^{18}F -FDG PET 与 CT 对比研究显示, 治疗后 6 周病灶摄取 ^{18}F -FDG 降低者达 86%, 平均 SUV 由治疗前的 12.2 ± 3.7 降至治疗后的 9.3 ± 3.7 , 而同期 CT 检查显示肿瘤体积缩小者仅占 13%; 其中 1 例患者治疗后, 根据 PET 检查结

果, 分期下调并成功接受了切除术。研究表明, ^{18}F -FDG PET 是评价放射性粒子植入治疗有效性的敏感方法。

HCC 切除术及肝移植后, ^{18}F -FDG PET-CT 在早期发现肿瘤复发的应用中具有重要而不可替代的作用。Wang 等^[20] 对 11 例 HCC 患者肝移植术后的 22 次 PET-CT 随访研究显示, PET 发现 8 例存在移植肝内复发和(或)其他部位高代谢转移灶, 包括肝左、右静脉和下腔静脉内癌栓, 肺、淋巴结、骨骼、脾脏、胸壁胸膜及胸椎椎间孔等转移。蒋宁一等^[21] 应用 ^{18}F -FDG SPECT-CT 符合线路显像对 25 例 HCC 行切除术者进行随访, 结果显示, ^{18}F -FDG 诊断肿瘤复发的灵敏度、特异度和准确率分别为 94.7%、100% 和 96%, 同期 CT (MRI) 分别为 78.9%、66.7% 和 76%。

5 ^{18}F -FDG PET 在评价 HCC 患者预后中的应用

Kong 等^[22] 研究证实, HCC 摄取 ^{18}F -FDG 的高低与其分化程度密切相关, 因此 ^{18}F -FDG PET 具有预测 HCC 患者预后的价值。将 HCC 患者的肿瘤范围和数量、血清甲胎蛋白水平、受侵犯的血管、全身转移的情况、Child-Pugh 分级、肿瘤 SUV 和 T/NT 比值等作为参考因素与患者的中位生存时间进行比较, 发现只有 SUV 是评价预后的独立重要因素; 以肿瘤 SUV 将患者分为 A 组 (<7) 与 B 组 (≥ 7), A 组患者的中位生存时间为 15 个月, 明显高于 B 组的 4 个月。

Yang 等^[6] 对 38 例 HCC 患者肝移植术前 ^{18}F -FDG PET 的研究显示, 术前 PET 阴性、2 年无复发的患者生存率为 85.1%, 明显高于 PET 阳性的患者 (46.1%), 表明 ^{18}F -FDG PET 可作为术前评价肝移植后肿瘤复发危险的良好手段, 特别对符合肝移植米兰标准的 HCC 患者, 其 PET 阳性可高度预期肿瘤复发, 因此对术前 PET 阳性的 HCC 患者实施肝移植治疗时应慎重。

综上所述, ^{18}F -FDG PET 虽然在诊断高分化 HCC 方面不够敏感, 但其检查结果能反映肿瘤活性, 有助于治疗前判断肿瘤的恶性程度, 阳性显像结果能有效鉴别良性肝脏疾病。 ^{18}F -FDG PET 在对中、低分化 HCC 的诊断, 特别是临床分期与治疗后的再分期、疗效判断、复发监测以及预后评价等方面具有独特的价值。

参 考 文 献

- [1] Lee JD, Yang WI, Park YN, et al. Different glucose uptake and glycolytic mechanisms between hepatocellular carcinoma and intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma with increased ^{18}F -FDG uptake[J]. J Nucl Med, 2005, 46(10): 1753-1759.
- [2] Yu Kuang, Schomisch SJ, Chandramouli V, et al. Hexokinase and glu-cose-6-phosphatase activity in woodchuck model of hepatitis virus-induced hepatocellular carcinoma [J]. Comp Biochem Physiol, C Toxicol Pharmacol, 2006, 143(2): 225-231.
- [3] Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, et al. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET [J]. J Nucl Med, 1995, 36(10): 1811-1817.
- [4] 李正平, 周杰, 张峻, 等. ^{18}F -FDG PET 在原发性肝癌中的诊断作用[J]. 肝胆外科杂志, 2005, 13(5): 351-354.
- [5] Seo S, Hatano E, Higashi T, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts tumor differentiation, P-glycoprotein expression, and outcome after resection in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(2Pt1): 427-433.
- [6] Yang SH, Suh KS, Lee HW, et al. The role of ^{18}F -FDG-PET imaging for the selection of liver transplavtation candidates from among hepatocellular carcinoma patients [J]. Transplantation, 2006, 82 (1 Suppl 2): 350.
- [7] Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N, et al. Clinical usefulness of positron emissiontomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of livertumors [J]. Ann Nucl Med, 2000, 14 (2): 121-126.
- [8] Jeng LB, Changlai SP, Shen YY, et al. Limited value of ^{18}F -2-deoxyglucose positron emission tomography to detect hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers[J]. Hepatogastroenterology, 2003, 50(54): 2154-2156.
- [9] Kurtaran A, Becherer A, Pfeffel F, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)-PET features of focal nodular hyperplasia(FNH) of the liver [J]. Liver, 2000, 20(6): 487-490.
- [10] Sugiyama M, Sakahara H, Torizuka T, et al. ^{18}F -FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol, 2004, 39(10): 961-968.
- [11] Kuker RA, Mesoloras G, Gulec SA. Optimization of FDG-PET/CT imaging protocol for evaluation of patients with primary and metastatic liver disease[J]. Int Semin Surg Oncol, 2007, 4: 17.
- [12] Wudel LJ, Delbeke D, Morris D, et al. The role of [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma [J]. Am Surg, 2003, 69(2): 117-124.
- [13] Lai P, Bomanji JB, Mahmood S, et al. Detection of tumour thrombus by ^{18}F -FDG-PET/CT imaging[J]. Eur J Cancer Prev, 2007, 16(1): 90-94.
- [14] Ludwig V, Hopper OW, Martin WH, et al. ^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography surveillance of hepatic metastases from prostate cancer following radiofrequency ablation; a case report[J]. Am Surg, 2003, 69(7): 593-598.
- [15] 赵明, 吴沛宏, 曾益新, 等. ^{18}F -FDG-PET/CT 对评 TACE 联合 RFA 治疗原发性肝癌的效果的价值[J]. 癌症, 2005, 24(9): 1118-1123.
- [16] 谭志斌, 赵明, 吴沛宏, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 在原发性肝癌介入治疗中的价值[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14(6): 588-591.
- [17] Blokhuis TJ, Van Der Schoof MC, Van Den Tol MP, et al. Results of radio frequency ablation of primary and secondary liver tumors: Long-term follow-up with computed tomography and positron emission tomography- ^{18}F -deoxyfluoroglucose scanning. Scand J Gastroenterol Suppl, 2004, (241): 93-97.
- [18] 商健彪, 李彦豪, 刘方颖, 等. ^{18}F -FDG PET 显像在肝细胞癌介入治疗后残留病灶检出中的应用[J]. 中华核医学杂志, 2004, 24(6): 325-327.
- [19] Szysko T, AF Nahhas A, Canelo R, et al. Assessment of response to treatment of unresectable liver tumours with ^{90}Y microspheres: Value of FDG PET versus computed tomography [J]. Nucl Med Commun, 2007, 28(1): 15-20.
- [20] Wang XL, Li H, Wang QS, et al. Clinical value of pre-and postoperative ^{18}F -FDG PET/CT in patients undergoing liver transplantatiOn for hepatocellular carcinoma [J]. J South Med Univ, 2006, 26(8): 1087-1091.
- [21] 蒋宁一, 张弘, 王捷, 等. 25 例肝癌术后患者 ^{18}F -FDG SPECT/CT 同机融合显像分析[J]. 生物医学工程与临床, 2004, 8(2): 100-102.
- [22] Kong YH, Han CJ, Lee SD, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose is useful for predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Korean J Hepatol, 2004, 10(4): 279-287.

(收稿日期: 2007-06-15)

(上接第 19 页)

20 min 时达到最大值 66.88%, 30 min 时每克肾的摄取率下降至 43.68%。这表明, 注射后的前数分钟内, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -明胶的肾摄取率与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -二亚乙基三胺五乙酸相当, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -明胶完全能达到肾功能显像的要求。

明胶是动物的骨、皮肤、肌腱中胶原蛋白的降解产物, 无论用于食品还是用于医药行业, 长期以来普遍认为明胶是安全的, 甚至对人体是有益的。但是近年来国内外均有文献报道, 明胶用于静脉注射可能有增加血液黏度、抑制血液凝固、延长出血时间的作用^[1-3]。所以, 有必要对 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -明胶作为显像剂是否会对血液系统产生不利影响进行进一步深入、细致的研究。

参 考 文 献

- [1] Glowaski MM, Erb HN, Barr SC. Effects of oxypolygelatin and

dextran 70 on haemostatic variables in dogs [J]. Vet Anaesth Analg, 2003, 30(4): 202-210.

- [2] 徐雪, 金海龙, 赵砚丽, 等. 明胶类血浆代用品对凝血和纤溶功能的影响[J]. 河北医科大学学报, 2005, 26(3): 196-199.
- [3] 宋文娇, 吴战宏, 王学斌, 等. 新肾显像剂 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ITHA 的制备和生物分布[J]. 北京师范大学学报 (自然科学版), 2001, 37 (1): 93-95.
- [4] Lebowitz E, Atkins HL, Hauser W, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -gelatin: a "compound" with high renal specificity[J]. Int J Appl Radiat Isot, 1971, 22(12): 786-789.
- [5] Niemi TT, Kuitunen AH. Artificial colloids impair haemostasis: an in vitro study using thromboelastometry coagulation analysis [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2005, 49(3): 373-378.

(收稿日期: 2007-10-08)