

^{18}F -FDG联合 ^{11}C -乙酸盐PET-CT在肝癌诊断中的应用

谢燃 李琳 邓智勇 汪春 孙华

【摘要】 原发性肝癌位居发展中国家肿瘤发病率的第三位, 严重威胁人们的健康和生命, CT、MRI、超声等传统影像检查方法虽然可以诊断大部分病灶, 但对于传统检查方法难以诊断的原发性肝癌, PET-CT可以作为有效的补充检查方法。 ^{18}F -FDG PET-CT 诊断原发性肝癌的阳性率较低, 对于 ^{18}F -FDG PET-CT阴性的肝脏病灶, 再结合 ^{11}C -乙酸盐 PET-CT, 可大大提高PET-CT诊断肝癌的灵敏度和准确率。

【关键词】 肝肿瘤; 乙酸盐类; 氟脱氧葡萄糖F18; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X线计算机

The applications of ^{18}F -FDG combined with ^{11}C -acetate PET-CT imaging in the diagnosis of hepatic cancer XIE Ran, LI Lin, DENG Zhi-yong, WANG Chun, SUN Hua. PET-CT Center, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Kunming 650118, China

Corresponding author: SUN Hua, Email: sh1621@sina.com

【Abstract】 The incidence of hepatocellular carcinoma which threatens our health and life seriously ranks third in all the tumors in developing countries. Though most of the disease can be diagnosed by traditional imaging method such as CT, MRI, ultrasonography, for primary hepatocellular carcinoma that diagnoses hard with traditional method, PET-CT can be used as an effective supplement methods. The positive rate of ^{18}F -FDG PET-CT in diagnosis of primary hepatocarcinoma was low. But when combined with ^{11}C -acetate PET-CT, the sensitivity and accuracy of ^{18}F -FDG PET-CT in diagnosis of primary hepatocarcinoma could be improved.

【Key words】 Liver neoplasms; Acetates; Fluorodeoxyglucose F18; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

1 前言

原发性肝癌是肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤, 位居发展中国家肿瘤发病率的第三位, 中国是亚洲肝癌的高发区, 其病死率占恶性肿瘤的第二位。目前对肝癌的诊断主要依靠甲胎蛋白等肿瘤标志物及CT、MRI、B超等传统影像检查方法, 尤其是CT三期扫描, 阳性率可达90%、阴性率为10%。随着PET-CT技术的逐渐推广, 其在肿瘤诊断方面的优势也日益突出, 尤其在诊断转移性肝癌、肝内胆管癌、原发性腺癌及低分化肝细胞癌时, PET-CT显示出明显优势; 但在诊断原发性高分化肝细胞癌时, 却出现较多的假阴性。 ^{18}F -FDG PET-CT检测肝细胞癌的阳性率为55%、阴性率为45%^[1], 临床诊断的高假阴性率促使人们寻找更准

确的显像剂以提高PET-CT在诊断肝细胞癌方面的准确率。近年来的研究结果显示, ^{11}C -乙酸盐对肝细胞癌的检测灵敏度高达87.3%^[2], 而且 ^{11}C -乙酸盐的摄取水平也与肝细胞癌的分化程度相关。 ^{18}F -FDG联合 ^{11}C -乙酸盐 PET-CT不但可以弥补彼此不足, 还可明显提高肝癌的诊断准确率、反映肝细胞癌的恶性程度^[3]。

2 ^{18}F -FDG 和 ^{11}C -乙酸盐的显像原理

(1) ^{18}F -FDG显像原理: ^{18}F -FDG与葡萄糖是同分异构体, 进入肿瘤细胞后在己糖激酶的作用下形成 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖6-磷酸 (^{18}F -FDG-6- PO_4), 因其分子结构与葡萄糖并不完全一致, 不能进一步代谢而停留在细胞内; 而正常肝细胞内葡萄糖-6-磷酸酶活性较高, 可使 ^{18}F -FDG-6- PO_4 在肝细胞内去磷酸化为 ^{18}F -FDG, 被葡萄糖转运蛋白转运出细胞。低分化肝细胞癌细胞内葡萄糖-6-磷酸酶浓度或表达相对较低, 使 ^{18}F -FDG-6- PO_4 不易去磷酸化为FDG而

逸出细胞,表现为高代谢;高分化肝细胞癌仍保留了正常肝细胞的部分功能,导致被癌细胞摄取的 ^{18}F -FDG逸出,不表现出高代谢^[1]。

(2) ^{11}C -乙酸盐显像原理: ^{11}C -乙酸盐在肿瘤组织中浓聚的原理尚不十分清楚,其代谢途径有3条:氧化反应、乙酰化反应、磷酸化反应^[4]。目前对于 ^{11}C -乙酸盐显像原理的研究有3种观点,第一种观点认为:乙酸盐被细胞摄取后,在线粒体内被合成酶转变为 ^{11}C -乙酰辅酶A,乙酰辅酶A是三羧酸循环的始动物质,经三羧酸循环氧化,产生 ^{11}C - CO_2 ,反映细胞内有氧代谢^[5];第二种观点认为:乙酸盐是氨基酸及甾醇合成的前体,所以可用于肿瘤显像;第三种观点认为: ^{11}C -乙酸盐在肿瘤组织中的浓聚主要与肿瘤组织中脂肪合成增加有关,研究显示,细胞摄取 ^{11}C -乙酸盐的量与脂肪合成和磷脂膜的形成呈正相关,肿瘤细胞脂肪代谢旺盛,因此 ^{11}C -乙酸盐在肿瘤中浓聚^[6]。

在肿瘤细胞中,葡萄糖代谢和脂肪代谢均较正常细胞活跃,对于生长较快、处于相对缺氧的肿瘤来说,肿瘤以糖酵解为主,而对于生长缓慢、处于相对不缺氧状态的肿瘤来说,肿瘤以有氧代谢为主,因此, ^{18}F -FDG代谢低的肝细胞癌, ^{11}C -乙酸盐可代谢高,正好弥补 ^{18}F -FDG显像的不足^[7]。对于处于两者之间的肝细胞癌,病灶对显像剂的摄取取决于糖酵解和脂类合成哪种方式的作用相对更大。

3 ^{18}F -FDG 联合 ^{11}C -乙酸盐 PET-CT 在肝癌诊断中的应用

国内外对 ^{18}F -FDG联合 ^{11}C -乙酸盐PET-CT在肝癌诊断方面的报道较多。陈燕等^[8]对有病理结果证实的13例肝脏占位性病变患者(其中12例肝细胞癌、1例低分化胆管细胞癌)行 ^{18}F -FDG和 ^{11}C -乙酸盐PET-CT, ^{18}F -FDG显像以最大标准化摄取值 >2.5 为恶性判断标准, ^{11}C -乙酸盐显像以病灶放射性摄取高于周围本底为阳性,结果:12例肝细胞癌患者中,高分化6例, ^{11}C -乙酸盐呈阳性, ^{18}F -FDG呈阴性;中分化3例,2种显像剂均呈阳性;低分化3例, ^{18}F -FDG均呈阳性, ^{11}C -乙酸盐2例阳性,1例阴性;1例低分化胆管细胞癌,两种显像剂均呈阴性。霍力等^[7]对20例怀疑肝肿瘤患者行 ^{18}F -FDG和 ^{11}C -乙酸盐显像,以靶/本底比值(T/B值)为判断指标,T/B值 >1 为阳性,T/B值 ≤ 1 为阴性,结果:在确诊的10例肝

细胞癌患者中,高分化5例、中分化3例、低分化2例, ^{11}C -乙酸盐显像显示2例低分化者呈阴性、8例高中分化者均呈阳性, ^{18}F -FDG显像显示2例高分化者呈阴性,其余高中低分化者呈阳性;另外10例非肝细胞癌患者中,3例良性病灶两种显像剂均呈阴性,2例癌前病变 ^{11}C -乙酸盐呈阳性、 ^{18}F -FDG呈阴性,3例肝腺瘤、1例血管瘤、1例转移瘤对 ^{18}F -FDG呈明显阳性,但 ^{11}C -乙酸盐均呈阴性。桑新亭等^[9]对临床诊断的15例肝脏占位性病变者术前行 ^{18}F -FDG和 ^{11}C -乙酸盐显像,术后均有病理结果,其中12例肝细胞癌、1例胆管细胞癌、2例结节增生性病变,结果:12例肝细胞癌中,4例高分化肝细胞癌者 ^{11}C -乙酸盐均呈阳性、 ^{18}F -FDG呈阴性;1例中高分化、4例中分化肝细胞癌者两种显像剂均呈阳性;3例中低分化肝细胞癌者中仅1例 ^{11}C -乙酸盐呈阳性,而 ^{18}F -FDG均呈阳性;1例胆管细胞癌者 ^{11}C -乙酸盐呈阴性,而 ^{18}F -FDG呈阳性;2例结节增生性病变者中,两种显像剂均出现1例假阳性。

Ho等^[10]用 ^{11}C -乙酸盐和 ^{18}F -FDG PET对肝细胞癌和其他肝脏占位性病变的57例患者进行研究,其中39例肝细胞癌患者共55个病灶, ^{11}C -乙酸盐发现阳性病灶29个, ^{18}F -FDG发现阳性病灶7个,两种显像剂联合发现阳性病灶19个, ^{11}C -乙酸盐对该组患者诊断的灵敏度为87.3%,而 ^{18}F -FDG诊断的灵敏度为47.3%,未发现 ^{18}F -FDG及 ^{11}C -乙酸盐均呈阴性的病灶;3例胆管细胞癌和10例肝转移癌的 ^{18}F -FDG显像均呈阳性,而 ^{11}C -乙酸盐显像均呈阴性;2例血管瘤和1例肝腺瘤的两种显像剂显像均呈阴性;2例肝脏局灶性结节性增生的 ^{11}C -乙酸盐呈代谢轻度增高, ^{18}F -FDG可见1例代谢轻度增高。Park等^[10]用两种显像剂对原发性和转移性肝癌的患者进行前瞻性评价,其中原发性肝癌共112例,包括99例肝细胞癌、13例胆管细胞癌,99例肝细胞癌患者中,有病理结果的90例,共110个病灶, ^{18}F -FDG检测病灶的灵敏度为60.9%, ^{11}C -乙酸盐检测病灶的灵敏度为75.4%,两者联合检测病灶的灵敏度为82.7%;按病例数计算, ^{18}F -FDG检测出58例,灵敏度为64.4%, ^{11}C -乙酸盐检测出76例,灵敏度为84.4%;病灶较小者的灵敏度降低,对于1~2 cm的病灶, ^{18}F -FDG检测灵敏度降至27.2%, ^{11}C -乙酸盐检测灵敏度则降至31.8%。Hwang等^[11]对12例肝细胞癌患者行 ^{11}C -乙酸盐显像,其中10例患者再行 ^{18}F -FDG显像,行 ^{18}F -

FDG显像的10例患者中,4例阳性,灵敏度为40%;行 ^{11}C -乙酸盐显像的12例患者中,10例阳性,灵敏度为83%; ^{18}F -FDG显像为阴性的6例病例用 ^{11}C -乙酸盐显像全呈阳性, ^{18}F -FDG显像为阳性的4例病例中, ^{11}C -乙酸盐显像示3例阳性、1例阴性。Yun等^[12]在关于乙酰辅酶A合成酶在肝细胞癌细胞存活和 ^{11}C -乙酸盐摄取中的重要性研究时发现,11例肝细胞癌患者中有6例对 ^{18}F -FDG呈阴性摄取,而对 ^{11}C -乙酸盐呈阳性摄取;4例对两种显像剂的摄取为阳性;1例对 ^{18}F -FDG呈阳性摄取,而对 ^{11}C -乙酸盐呈阴性摄取,表明两种显像剂的互补优势; ^{18}F -FDG低摄取和 ^{11}C -乙酸盐高摄取的细胞中,乙酰辅酶A合成酶1和乙酰辅酶A合成酶2均高表达,而 ^{18}F -FDG高摄取和 ^{11}C -乙酸盐低摄取的细胞中却只有乙酰辅酶A合成酶2表达;脂肪酸合成酶在 ^{18}F -FDG和 ^{11}C -乙酸盐高摄取的细胞中都表达。这些研究结果表明:葡萄糖和乙酸都有可能提供癌细胞中脂质合成的碳源,抑制肿瘤细胞中乙酰辅酶A合成酶的活性可能有助于抗癌治疗。

肝血管平滑肌脂肪瘤对 ^{11}C -乙酸盐也有很高的摄取。Ho等^[13]报道,7例肾脏血管平滑肌脂肪瘤患者共16个病灶中, ^{11}C -乙酸盐均呈高摄取。霍力等^[7]报道,1例肾脏血管平滑肌脂肪瘤对 ^{11}C -乙酸盐呈高摄取。这些结果说明, ^{11}C -乙酸盐并非肿瘤特异性显像剂,高摄取不一定是恶性病变。

4 结语

综上所述,高分化肝细胞癌对 ^{11}C -乙酸盐呈高代谢, ^{18}F -FDG呈低代谢;低分化肝细胞癌对 ^{11}C -乙酸盐呈低代谢, ^{18}F -FDG呈高代谢;中等分化的肝细胞癌对两种显像剂都可能呈高代谢,但也有出现例外病例。总体来说, ^{11}C -乙酸盐诊断肝细胞癌的灵敏度高于 ^{18}F -FDG,可以作为 ^{18}F -FDG显像阴性病灶的补充,两者联合可以明显提高对肝细胞癌诊断的灵敏度和准确率。在陈燕等^[4]在病例研究中发现有2例低分化肝细胞癌对 ^{11}C -乙酸盐呈阳性;霍力等^[7]在病例研究中发现3例高分化肝细胞癌对 ^{18}F -FDG呈阳性。尽管这样的结果不影响对肝细胞癌的诊断,但提示我们 ^{18}F -FDG阳性并不一定就提示肿瘤为低分化,而 ^{11}C -乙酸盐阳性的肝细胞癌不一定是高分化。当然,由于研究的病例数较少,尚不能得出

统计学结果,还有待于对两种显像剂的代谢途径进行更深入的研究。尽管 ^{18}F -FDG联合 ^{11}C -乙酸盐PET-CT在诊断肝细胞癌方面有明显优势,但也有假阳性或假阴性存在,我们还是要结合更多资料综合考虑,如甲胎蛋白等肿瘤标志物,CT增强扫描、MRI,有无乙肝、丙肝感染病史等,通过这些辅助检查及临床资料排除一些非肝细胞癌的病例,可进一步提高 ^{18}F -FDG和 ^{11}C -乙酸盐PET-CT对肝细胞癌的诊断准确率。

参 考 文 献

- [1] 潘中允,屈婉莹,周诚. PET/CT诊断学. 北京:人民卫生出版社, 2009: 277-284.
- [2] Ho CL, Chen S, Yeung DW, et al. Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. J Nucl Med, 2007, 48(6): 902-909.
- [3] 王全师. PET/CT在肝癌诊断中的临床价值. 现代消化及介入诊疗, 2005, 10(1): 19-20.
- [4] 陈燕,毛新远,蒲朝煜. ^{11}C -乙酸盐PET/CT显像诊断肝脏肿瘤. 中华保健医学杂志, 2010, 12(5): 358-360.
- [5] 罗作明,吴华. PET代谢显像剂 ^{11}C -乙酸盐在临床中的应用. 国际放射医学核医学杂志, 2007, 31(1): 25-27.
- [6] 刘羽,尹吉林,王欣璐. ^{11}C -乙酸盐PET/CT显像在肿瘤诊断中的显像原理与临床应用. 中国临床医学影像杂志, 2009, 20(8): 630-632.
- [7] 霍力,周前,党永红. ^{11}C -Acetate与 ^{18}F -FDG PET联合显像在肝脏肿瘤诊断中的作用. 中国肿瘤, 2007, 16(3): 184-186.
- [8] 桑新亭,杜顺达,毛一雷. 两种正电子发射型计算机断层扫描显像对性质不明的肝脏占位的诊断. 中华医学杂志, 2007, 87(44): 3122-3124.
- [9] Ho CL, Yu SC, Yeung DW. ^{11}C -acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. J Nucl Med, 2003, 44(2): 213-221.
- [10] Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of ^{18}F -FDG and ^{11}C -acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. J Nucl Med, 2008, 49(12): 1912-1921.
- [11] Hwang KH, Choi DJ, Lee SY, et al. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [^{11}C]-acetate and [^{18}F]-FDG PET/CT: A preliminary study. Appl Radiat Isot, 2009, 67(7-8): 1195-1198.
- [12] Yun M, Bang SH, Kim JW, et al. The importance of acetyl coenzyme A synthetase for ^{11}C -acetate uptake and cell survival in hepatocellular carcinoma. J Nucl Med, 2009, 50(8): 1222-1228.
- [13] Ho CL, Yu SC, Yeung DW. ^{11}C -acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. J Nucl Med, 2003, 44(2): 213-221.

(收稿日期: 2011-01-07)