

# PET 显像在原发性肝癌中的应用

魏昊 综述 吴华 校审

【中图分类号】R817.4; R735.7 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2004)12-0917-03

肝癌是亚洲国家特别是中国最常见的恶性肿瘤之一,其最常见的组织类型是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),发病占有原发性肝癌的 91.5%,其次为胆管细胞癌(cholangiocarcinoma, CCC),还有小部分二种细胞混合型肝癌。目前 B 超、CT、MRI 以及血清标志物 AFP 的检测做为早期诊断率仍不理想。<sup>18</sup>F-FDG 作为显像剂的 PET 显像作为一种全新的功能分子成像方法在先进发达国家已应用到肝癌的诊断和术后监测中,但国内应用尚不广泛,特此作一简单综述。

## <sup>18</sup>F-FDG 在肝细胞中的代谢过程

恶性肿瘤细胞与正常细胞相比生长活跃,细胞异常增殖对能量需求量大,即 DNA 合成和氨基酸利用增加,糖酵解加速。<sup>18</sup>F-FDG 作为葡萄糖的类似物,其在生物体内的代谢过程与葡萄糖类似,<sup>18</sup>F-FDG 在肿瘤中的摄取与肿瘤的代谢及增殖情况、病理分级、分化程度、细胞的增殖活性、倍增时间等生物学特征密切相关,<sup>18</sup>F-FDG 摄取的增加体现了肿瘤细胞比正常细胞更高的能量代谢。

<sup>18</sup>F-FDG 注射入血液后随血液平均分布至全身,其被细胞的摄取及代谢与葡萄糖类似,通过细胞膜表面的葡萄糖转运蛋白(Glut)转入细胞内,<sup>18</sup>F-FDG 进入细胞后,在细胞内己糖激酶(HK)的作用下磷酸化生成 FDG-6-磷酸盐就不能再自由进出细胞。人类不同肿瘤细胞系中已发现五种 Glut 亚型分别编码为 Glut1~Glut5,体内外实验均表明<sup>[1]</sup>,Glut 尤其是 Glut-1 相对于细胞总的 HK 活性来说对<sup>18</sup>F-FDG 的吸收起主要作用。正常进入细胞的葡萄糖经 HK 磷酸化成 6-磷酸-葡萄糖可进一步进入三羧酸循环提供能量,但 FDG-6 磷酸盐由于与酶的底物不匹配,不能进一步作用而被“滞留”于细胞内。<sup>18</sup>F-FDG 在一般细胞内的代谢途径就此而止,但在肝脏和肾脏中由于其含有葡萄糖-6-磷酸酶,故可对 FDG-6-磷酸盐去磷酸化生成游离的<sup>18</sup>F-FDG 然后释放出细胞。Glut-1 在肝癌细胞中高表达<sup>[2]</sup>,故肝细胞<sup>18</sup>F-FDG 的浓聚取决于其通过细胞膜的速率、HK 的活性及细胞内去磷酸化的过程,主要是 Glut1 和葡萄糖-6-磷酸酶的活性。

## <sup>18</sup>F-FDG 在原发性肝癌中的显像

由于 HCC 占原发性肝癌的 90%以上,故原发性肝癌的显像主要是对 HCC 的显像。

Wudel 等<sup>[3]</sup>将 91 例 HCC 患者分成二组,第一组没有经过治疗先通过 PET 明确诊断;第二组则在治疗后通过 PET 评价 HCC 有否复发。在第一组的 67 例患者中有 43 例 PET 显像阳

性,敏感度 64%,其中 PET 对 20 例患者改变了治疗方案(包括指导内有坏死巨大肿瘤的穿刺部位、发现远处转移灶、监测化疗效果及指导放疗区域等);在第二组 24 例患者中有 6 例 PET 显像阳性,敏感度 25%。他们总结高分级、瘤内纤维化但无坏死或硬化的 HCC 患者 PET 显像阳性率高,且 PET 在 26/91 (28%)患者改变了治疗方案,比如发现高危患者远处转移、筛选肝移植患者及监测疗效等。Iwata 等<sup>[4]</sup>比较了 78 例肝脏肿瘤患者,其中 53 例原发性肝癌(48 例 HCC、5 例 CCC)、20 例转移性癌、2 例血管瘤、3 例局灶性结节增生(FNH)后发现 HCC 患者 28 例 PET 显像呈阳性,敏感度 58.3%,其标准摄取值(standard uptake volume, SUV)平均值明显低于 CCC 或转移性癌,多发 HCC 也并不比单发 SUV 平均值高,但多发 HCC 的 L/B(肿瘤组织 SUV/临近正常肝组织 SUV)比值较单发 HCC 明显升高,且治疗后患者血清 AFP 值与肿瘤组织 SUV 及 L/B 正相关。Khan 等<sup>[5]</sup>将 20 例 HCC 患者 PET 显像与 CT 成像进行了比较, PET 显像阳性 11 例而 CT 达到 18 例,但 PET 在 3 例患者发现了 CT 没有发现的转移灶,对于分化好、低分级的 HCC 其瘤组织<sup>18</sup>F-FDG 摄取少。Trojan 等<sup>[6]</sup>将 14 例 HCC 患者的 PET 结果与 B 超及 CT 进行比较后也认为对于高分化、低分级的 HCC 敏感性差,但对于中、低分化 HCC,肿瘤直径大于 5cm 或 AFP 显著升高患者<sup>18</sup>F-FDG PET 显像不失为一种好的非侵入性检查手段。高分化的 HCC 阳性率低主要是由于肝肿瘤细胞有很高的葡萄糖-6-磷酸酶活性<sup>[7]</sup>,造成磷酸化了的 FDG 去磷酸化生成游离的<sup>18</sup>F-FDG 而游离出肿瘤细胞,造成瘤组织显像剂的洗脱,促成了假阴性的发生。低分化的 HCC 由于其分化差,细胞功能不完善故葡萄糖-6-磷酸酶活性低,但其细胞膜上的 Glut1 含量升高造成<sup>18</sup>F-FDG 的摄取明显升高。

对于 CCC 及混合癌的<sup>18</sup>F-FDG PET 显像综合了 Iwata 等<sup>[4,8]</sup>的研究敏感度均达到 100%。

总之,<sup>18</sup>F-FDG PET 显像对于原发性肝癌患者总的敏感度只有 50%~70%,主要是由于占其病理类型 90%以上的 HCC<sup>18</sup>F-FDG PET 显像敏感性不高,<sup>18</sup>F-FDG PET 显像对于高分化、低分级的 HCC 敏感性差,但对于中、低分化 HCC,肿瘤直径大于 5cm 或 AFP 显著升高患者<sup>18</sup>F-FDG PET 显像不失为一种好的非侵入性检查手段。

## 其它显像剂的 PET 显像

为了提高<sup>18</sup>F-FDG PET 显像对于原发性肝癌诊断的敏感性, Ho 等<sup>[9]</sup>将<sup>11</sup>C-acetate 作为显像剂应用于临床,他们联合应用<sup>18</sup>F-FDG 及<sup>11</sup>C-acetate 作为显像剂对 39 例 HCC 患者进行了 PET 显像,结果提示单用<sup>11</sup>C-acetate 的敏感度为 87.3%而单用<sup>18</sup>F-FDG 则为 47.3%,二者联合应用敏感度则达到 100%。

作者单位: 430030 武汉,华中科技大学同济医学院 PET 研究与应用中心(魏昊),同济医院核医学科(吴华)

作者简介:魏昊(1978—),男,武汉人,硕士研究生,主要从事 PET-CT 影像诊断工作。

高分化的 HCC 肿瘤细胞对<sup>11</sup>C-acetate 的摄取增加,中、低分化的 HCC 肿瘤细胞则对<sup>18</sup>F-FDG 摄取增加,二者刚好形成互补。此外还有以<sup>18</sup>F-FLT<sup>[10]</sup>为代表的核酸代谢类显像剂,能被细胞摄取并由胸腺嘧啶酶-1 磷酸化而滞留在细胞内,参与 DNA 合成,Barthel 等<sup>[11]</sup>观测三组荷纤维肉瘤小鼠在不同时间经 5-FU 治疗后的疗效反应,结果表明与空白对照组比,5-FU 治疗后 24h 及 48h 组肿瘤对<sup>18</sup>F-FLT 的聚集明显降低,分别为 47.8±7.0 和(27.1±3.7)%。与 FDG 相比,肿瘤治疗后摄取 FLT 的降低程度大于 FDG,因此作者得出结论,<sup>18</sup>F-FLT 是评价化疗药物治疗疗效的较为理想的显像剂。<sup>11</sup>C 标记的蛋氨酸(<sup>11</sup>C-methionine<sup>[12]</sup>)是肿瘤 PET 应用最多的氨基酸类显像剂,主要原因是合成简单,放射化学合成产量高,它主要反映氨基酸转运状态,但由于其可在肝脏、胰腺及肠道聚集,故在肝脏肿瘤只用于早期监测疗效等方面。随着化学合成技术的提高,<sup>18</sup>F-FMT、<sup>11</sup>C-TYR、<sup>11</sup>C-choline 等<sup>18</sup>F 或<sup>11</sup>C 标记的化合物特别是近期以<sup>11</sup>C 标记的化合物为代表的一大批新的显像剂正快速应用于临床之中。

### 显像时间的选择

显像时间至今仍是一个值得探讨的问题,目前一般都选择在注射显像剂后 1h 进行 PET 显像,Koyama 等<sup>[13]</sup>总结 15 例患者,其中 11 例 HCC、4 例转移性肿瘤,发现注射显像剂后 2 小时显像对于提高 HCC 患者敏感性有帮助,在 1 小时显像时有 6 例 HCC 患者 PET 显像阳性 T/S(指肿瘤组织 SUV/软组织 SUV)4.97、T/N(指肿瘤组织 SUV/邻近正常肝组织 SUV)1.90 而 2 小时后有 8 例 HCC 患者 PET 显像阳性 T/S 为 6.24、T/N 为 2.20,Nakamoto 等<sup>[14]</sup>已进行了胰腺延迟显像方面的研究,而显像时间点提前是否有助于提高敏感性、显像时间的选择及与肿瘤病理分型的关系都有待临床验证和病例的积累。

### 多种影像学检查手段联合应用

CT 与 PET 的同机融合已应用于临床,这种将分子功能成像与解剖成像的联合应用初步体现了其巨大的优势<sup>[15]</sup>。动物 PET-CT 的普及将大大推进显像剂的进步<sup>[16]</sup>。MRI 与 PET 的同机融合已应用于动物实验,且 MRI 与 PET 在肝脏肿瘤的探测方面都有其自身不可替代的优势<sup>[17]</sup>,这种将分子功能成像与解剖成像的联合应用无疑是影像学上的一次革命。

<sup>18</sup>F-FDG PET 显像对于原发性肝癌的诊断虽还与人们的要求有差距,但自应用于临床以来其在鉴别肿瘤的良恶性,恶性肿瘤的分期、分级,鉴别术后瘢痕与肿瘤复发,监测疗效等方面体现了对于传统检测手段的优势,得到了临床医师的认可。不同显像剂的联合应用有助于提高诊断准确性,但临床应用有所不便,故有待开发更为理想的肝癌显像剂。随着新一代显像剂的应用和不同显像剂的联合应用、探测仪器灵敏度的提高、同机融合的应用及更加合适探测时间点的确立必将使 PET 显像在原发性肝癌的诊治过程中发挥更大的作用。

### 参考文献:

[1] Chung JK, Lee YJ, Kim C, et al. Mechanisms related to [<sup>18</sup>F]

fluorodeoxyglucose uptake of human colon cancers transplanted in nude mice[J]. J Nucl Med, 1999, 40(2): 339-346.

- [2] Aloj L, Caraco C, Jagoda E, et al. Glut-1 and hexokinase expression: relationship with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture[J]. Cancer Res, 1999, 59(18): 4709-4714.
- [3] Wudel LJ Jr, Delbeke D, Morris D, et al. The role of [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma[J]. Am Surg, 2003, 69(2): 117-124.
- [4] Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N, et al. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors[J]. J Nucl Med, 2003, 44(2): 213-221.
- [5] Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Nucl Med, 2000, 14(2): 121-126.
- [6] Trojan J, Schroeder O, Raedle J, et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma[J]. Liver, 2000, 20(6): 487-490.
- [7] Enomoto K, Fukunaga T, Okazumi S, et al. Can fluorodeoxyglucose-positron emission tomography evaluate the functional differentiation of hepatocellular carcinoma[J]. J Nucl Med, 1994, 35(5): 818-823.
- [8] Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, et al. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography[J]. Anticancer, 1999, 19(5C): 4443-4450.
- [9] Ho CL, Yu SC, Yeung DW. <sup>11</sup>C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses[J]. J Nucl Med, 2003, 44(2): 222-223.
- [10] Visvikis D, Francis D, Mulligan R, et al. Comparison of methodologies for the in vivo assessment of <sup>18</sup>FLT utilisation in colorectal cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(2): 169-178.
- [11] Barthel H, Cleij MC, Collingridge DR, et al. 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F] fluorothymidine as a new marker for monitoring tumor response to antiproliferative therapy in vivo with positron emission tomography[J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3791-3798.
- [12] Beggs AD, Hain SF. Use of co-registered <sup>11</sup>C-methionine PET and computed tomography for the localisation of parathyroid adenomas[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(11): 1602.
- [13] Koyama K, Okamura T, Kawabe J, et al. The usefulness of <sup>18</sup>F-FDG PET images obtained 2 hours after intravenous injection in liver tumor[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(6): 1877-1880.
- [14] Nakamoto Y, Saga T, Higashi T, et al. Optimal scan time for evaluating pancreatic disease with positron emission tomography using F-18-fluorodeoxyglucose[J]. Ann Nucl Med, 2003, 17(5): 421-426.
- [15] Aizer Dannon A, Bar Am A, Ron IG, et al. Fused functional-anatomic images of metastatic cancer of cervix obtained by a combined gamma camera and an X-ray tube hybrid system with an illustrative case and review of the <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose literature[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(2): 453-457.
- [16] Tatsumi M, Nakamoto Y, Traugher B, et al. Initial experience in small animal tumor imaging with a clinical positron emission tomography/computed tomography scanner using 2-[F-18] fluo-

ro-2-deoxy-D-glucose[J]. Cancer Res, 2003, 63(19): 6252-6257.

Reson Imaging, 2003, 17(3): 343-349.

[17] Yang M, Martin DR, Karabulut N, et al. Comparison of MR and PET imaging for the evaluation of liver metastases[J]. J Magn

(收稿日期: 2004-06-01)

## • 病例报道 •

## 成人非外伤性膈疝的 X 线表现四例

宋国祥, 王志云, 李八林, 苏昊, 王壮波

【中图分类号】R445; R816.4; R655.6 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2004)12-0919-01

膈疝是指腹腔脏器通过膈肌的缺损裂口直接疝入胸腔。一般认为, 疝囊进入胸腔以后, 若疝入物较多, 量较大, 常挤压心脏、肺脏、胃肠, 引起恶心呕吐、呼吸困难及胸骨后疼痛等一系列症状。但是, 我们在临床工作中却发现很多为成人非外伤性膈疝, 尽管疝囊高度在腋部已经达第 3 前肋(图 1), 却无明显自觉症状, 本文选择 4 例报道如下。

**病例资料** 本组 4 例中男 2 例、女 2 例, 年龄 20~24 岁, 平均 21.7 岁。所有膈疝患者均来自农村贫困地区, 发现膈疝前未做过 X 线检查。近日或既往无明显外伤史, 亦无明显自觉症状, 在招工胸部透视时被偶然发现。对全部病例均摄常规胸部平片, 并钡餐检查确诊。检查机器为日本岛津 XUD150OB-30 型 800 mA X 线机。

X 线表现: 发病在左侧 2 例, 右侧 2 例。囊状充气影内有宽

大液平(图 1、2)2 例; 大片状不均匀密度影并延伸到膈下(图 3)1 例; “膈升高”征象 1 例。其中 2 例膈肌部分缺损, 1 例膈肌模糊不清, 3 例心膈角被遮盖, 1 例心脏向健侧轻度移位, 1 例膈肌轻度抬高。造影检查: 疝入物主要为胃和结肠, 其中胃 2 例, 结肠 2 例。肋骨、骨盆骨折及液气胸情况: 无。

**讨论** 膈疝大小与临床症状关系密切, 膈疝大时常有自觉症状, 膈疝小, 时则症状轻微或者没有症状, 但症状的轻重并不完全取决于疝囊的大小, 而主要取决于疝囊对心脏、肺脏、胃肠等器官的压迫程度。4 例成人非外伤性膈疝, 虽然疝囊比较大, 但心脏、膈肌无明显移位, 相对于这些器官挤压较轻, 可能这是没有引起症状的主要原因。其次, 分析认为, 可能这类膈疝发生于婴幼儿时期, 开始疝入物较少没有发现, 以后疝孔变大, 疝入物增多, 由于过程漫长, 身体逐渐适应, 肌体代偿较强, 致使没有症状。

成人非外伤性膈疝在 X 线上与其它类型膈疝(如外伤性膈疝、婴幼儿先天性膈疝)基本雷同, 但心脏、膈肌移位轻微。本文所举病例疝囊都比较大, 容易在胸部透视发现。还有一部分膈疝, 由于疝囊小或者其它比较特殊的原因(如复发性食道裂孔疝), 由于在胸部透视或平片上没有表现而被漏诊。但目前 X 线仍然是最常用最可靠的检查方法之一, 且平片和胃肠造影可以明确诊断<sup>[1]</sup>。

X 线检查膈疝显示疝囊是比较关键的技术。笔者总结经验如下: ①膈肌呈双穹窿, 前高后低, 检查时将 X 线中心线向右侧倾斜 10°~20°, 有利于显示缺损的膈面, 并能最大限度显示疝囊, 避免左右膈肌重叠; ②若疑似可复性食道裂孔疝, 可以在服了大量钡剂后, 令患者俯卧左右斜位, 右臂固定自己身体, 左手用力在上腹部推压; ③可疑为结肠疝入, 服钡餐 2~3 h 后观察效果最佳。经上述方法检查, 除实质性腹腔脏器疝入外, 多数膈疝都能明确诊断。

**参考文献:**

[1] 蓝琦. X 线诊断基础[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 143.

[2] 荣独山. X 线诊断学(第 2 版)[M]. 上海: 科学技术出版社, 1997. 32.

(收稿日期: 2003-12-30)

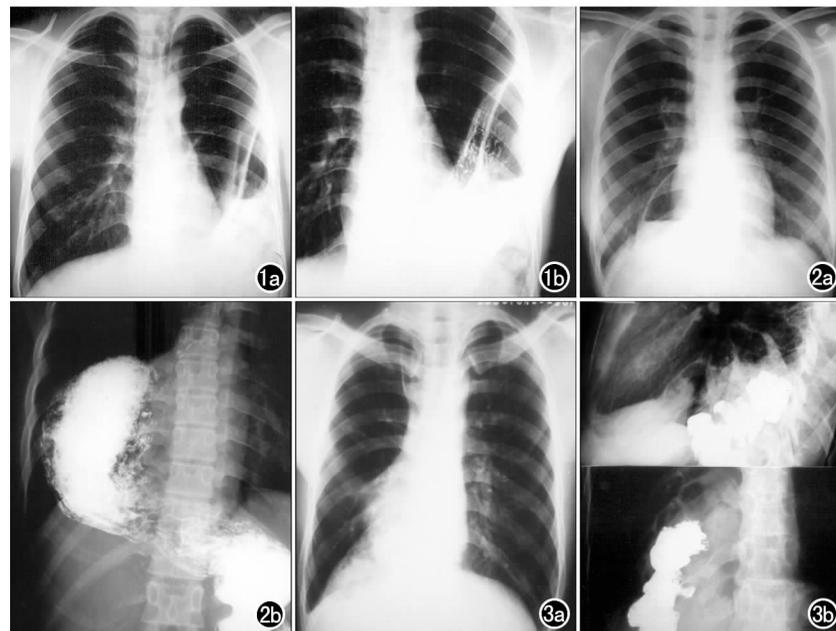


图 1 a) 平片示左胸腔内巨大囊状阴影, 液面下有连续的密度不均匀阴影, 心脏无明显移位; b) 钡餐检查示钡剂进入囊内。图 2 a) 平片示右胸腔内囊状阴影, 外侧边界光滑; b) 钡餐检查示显示胃疝入右胸腔。图 3 a) 平片示右下肺野大片状密度不均匀阴影, 右心膈角被遮盖; b) 钡餐检查: 显示结肠疝入右胸腔。

作者单位: 523660 广东, 东莞市清溪医院放射科

作者简介: 宋国祥(1957-), 男, 浙江绍兴人, 主治医师, 主要从事放射诊断工作。