

PET 与原发性肝癌分子影像学

程莉, 陈少华, 熊正明

【中图分类号】R814; R735.7 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2007)11-1236-03

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,它严重危害着人类的健康和生命^[1]。对肝癌的分子生物学、病理学、免疫学等进行基础研究,从而开发新的临床早期诊断和治疗技术,是解决肝癌问题的希望和基本思路之一。目前,最新的分子影像技术尤其是正电子发射型计算机断层技术(PET)在肝癌的早期诊断、临床分期、治疗方案的选择、疗效评价等方面都显示出重要的研究价值和应用前景。

分子影像学简介

分子影像学是当前在生物医学领域中一门新兴的、快速发展的学科。分子影像可以广泛定义为在细胞和分子水平上,对体内生物过程进行定性的表征和定量的测定^[2]。分子影像植根于常规的影像诊断学科和技术如:放射性核素成像、MRI、CT、实时超声显像等。但分子影像学探测的是导致疾病发生的分子的变化,而常规影像诊断一般提供的却是这些分子变化后引起的终极效应(如组织形态变化等)。因而,分子影像技术的出现和快速发展是与细胞生物学、分子生物学、生物标志物、基因组学、蛋白组学等的研究紧密相关的。正是由于分子影像技术是在分子水平上表征和分析疾病这一特征,它成为连接分子生物学和临床医学的桥梁,分子医学的重要分支,个体化医疗的主要有力手段之一^[2-6]。

分子影像学的核心是由三部分组成:分子标靶、化学和影像技术。对疾病的基础生物学研究提供了许多具有重要作用和意义的分子标靶。人类基因组计划的完成、蛋白组学的飞速发展将进一步推动更多的分子标靶的发现。据估计,不久的将来,可能发现的药物分子标靶会达到 5,000~10,000 个,这是目前研究的分子标靶数目的十多倍。这些分子标靶可以是受体、酶或者其他类型如 RNA 等。对分子标靶的研究影响着我们对疾病发生发展在分子水平上的了解,并且它直接决定了分子影像技术的意义、有效性、临床相关性和发展。开发针对重要生物分子标靶的影像技术是当前研究的重点^[2,7,8]。

利用化学方法,开发合成针对特定标靶的分子探针是分子影像学的另一重要组成部分。分子探针是用来在有生命的系统上显示、表征、测定某一生物过程的试剂。分子探针可以与分子标靶及特定生物过程作用并提供特异性的影像信号,由此反映和显示活体内特定的生物活动、生理和生化状态及其改变。新的分子探针的开发直接推动着分子影像研究的发展。

它是当前分子影像领域最有活力、最重要的方向之一。分子探针主要由两部分组成:靶向识别部分和信号释放部分。有时,间隔分子片段(spacer 或 linker)也会用来连接这两部分。靶向识别部分可以与特定疾病分子生物过程上的生物标志物在活体上相互结合或作用,而信号释放部分则产生信号,从而示踪和显像与之作用的生物标志物和生物过程^[3,9]。

分子探针释放的信号有很多种类,它可以是放射性、荧光、磁共振信号等。为了探测和显像这些信号,人们开发和应用了各种影像仪器和技术。这些显像技术包括单光子发射型计算机断层(single photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射型计算机断层(PET)、MRI、磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、CT、超声、生物发光和荧光显像(optical bioluminescence imaging, optical fluorescence imaging)等。通过这些影像仪器和技术的应用,可以实时的获得疾病的生理、生化及解剖结构上的信息。需要指出的是,有些影像手段必需给活体加入分子探针如 PET, SPECT 及生物发光显像,而其他的影像技术可以用外加的分子探针,也可直接利用体内的一些分子产生显像信号。另外,不同的影像仪器和技术提供的信息是不一样的。例如 PET 和 SPECT 可很有效的提供疾病生理学、代谢学和一些分子水平的变化信息,但它们却甚少提供对疾病解剖结构上的信息。与之相反,我们可通过 CT 获得解剖结构信息,但基本得不到生理学、代谢学和分子水平上的数据。因此,联合应用这些影像技术,互相取长补短,可以使我们更好的研究疾病,对疾病进行更准确地诊断。而将不同的影像手段融合在同一仪器中,也是影像仪器设备的一个发展方向。PET-CT 的成功研制和广泛应有就是一个很好的例子,它能同时获取疾病解剖结构、生理学、代谢学和分子水平上的变化信息数据^[3-6]。

PET-分子影像与原发性肝癌诊断

对原发性肝癌进行诊断时,人们常常需要评价肝癌的以下信息:恶性程度的区分;临床分期;分化程度;病变的数目和大小;相对于肝血管病变所在部位;病变周围肝实质状况等。运用不同的分子影像技术如 SPECT 和 PET 等可获取以上信息^[10,11]。其中, PET 是一种最新的功能性核医学显像仪器,它能够探测很少的分子标志物和放射性的分子探针(皮摩尔或纳摩尔级),有很高的仪器灵敏度和分辨力,目前广泛地用于临床肿瘤学。人们也开始研究它能否更早的诊断肝癌,更好的对肝癌进行临床分期和随访。目前,对 HCC 常用的 PET 分子探针有 $2\text{-}^{18}\text{F}\text{-}2\text{-脱氧-D-葡萄糖}[2\text{-}(^{18}\text{F})\text{deoxyglucose}, ^{18}\text{F}\text{-FDG}]$ 和 $^{11}\text{C}\text{-acetate}$ 。 $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 是应用最广泛的 PET 试剂。它主要利用肿瘤细胞与正常组织糖代谢的明显差异来检测肿瘤。 $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 首先通过葡萄糖转运蛋白穿过细胞膜而进入细胞,然后在已糖激酶

作者单位: 432400 湖北,应城市第一人民医院传染科(程莉),外科(陈少华); 430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院内科(熊正明); 94305 加利福尼亚,斯坦福大学医学院分子影像中心(熊正明)

作者简介:程莉(1969—),女,主要从事肝病的临床诊断和治疗工作。

通讯作者:熊正明, E-mail: szzmhafu@sina.com

基金项目:国家自然科学基金资助(30672427)

作用下磷酸化,生成 6- $PO_4^{18}F$ -FDG。由于 6- $PO_4^{18}F$ -FDG 不能进一步代谢,也不能透过细胞膜弥散出细胞外,因而放射性聚集在细胞内。对许多种肿瘤细胞,葡萄糖转运蛋白数量增加,糖激酶活性增高,而且缺乏葡萄糖-6-磷酸酶,所以最终导致 ^{18}F -FDG 特异性地在肿瘤细胞内聚集。但是在正常肝组织中,葡萄糖-6-磷酸酶水平很高,导致 6- $PO_4^{18}F$ -FDG 被水解和去磷酸化后,释放到细胞外,因此其在肝细胞中的吸收降低。高分化和低恶性的 HCC 和正常肝细胞类似,也表达很高的葡萄糖-6-磷酸酶,对 ^{18}F -FDG 的摄取能力较低。而分化程度低、高恶性的 HCC 却具有低水平的葡萄糖-6-磷酸酶以及高活性的糖激酶,对 ^{18}F -FDG 摄取较高。因此 FDG-PET 显像可以帮助评价肝细胞癌的分化程度,鉴别良、恶性肿块性质^[12-17]。目前,文献^[12-18-20]报道 FDG-PET 诊断 HCC 的敏感度为 50%~70%,假阴性率为 40%~50%。

^{11}C -acetate(^{11}C 半衰期 20 min)是另外一个用于 HCC 显像的 PET 分子探针。与分化程度低的 HCC 比, ^{11}C -acetate 在分化程度高和恶性低的 HCC 上摄取更高。其对 HCC 的诊断敏感度比 FDG 有进一步的提高,可达到 87%。 ^{11}C -acetate 被 HCC 细胞摄取主要应该是其参与了脂肪酸的合成。另外, ^{11}C -acetate 的特异性非常高。很多其它种类的肝肿瘤对它没有吸收,如:胆管细胞癌,类癌,直肠癌,肺癌,和乳腺癌的肝转移灶等。由于 ^{11}C -acetate 和 ^{18}F -FDG 对分化程度不同的 HCC 在显像上具有互补性,当它们联用时,对 HCC 诊断敏感度甚至可达 100%^[14]。目前需要进行更多的临床实验,来确证 ^{11}C -acetate 是一种有前途的 HCC 分子探针。

由于 ^{11}C 的半衰期很短,广泛应用 ^{11}C -acetate 有一定困难。 ^{18}F -氟乙基胆碱(^{18}F fluorocholine, ^{18}F -FCH)是一种较长半衰期的 PET 分子探针(^{18}F 半衰期 110 min),它参与肿瘤细胞脂质代谢。最近, Talbot 等^[21]比较了 ^{18}F -FCH 和 ^{18}F -FDG 与 PET-CT 联用对 HCC 的诊断结果,在这个小样本实验中(12 病例), ^{18}F -FCH 显示出对 HCC 100% 的检出率, ^{18}F -FCH 似乎在高分化 HCC 浓集更高,高、低分化肝癌最高标准摄取值(standard uptake value, SUV_{max})分别为:15.6±7.9 和 11.9±0.9,差异非显著性,提示对 HCC 诊断 ^{18}F -FCH 优于 ^{18}F -FDG,但尚需作进一步的临床研究。

分子影像在肝癌治疗中的作用

^{18}F -FDG 在不同分化程度的肝癌细胞中有不同的吸收,因此 FDG-PET 显像可以帮助评价 HCC 的恶性程度,从而进一步影响临床管理和治疗方案的选择。Wudel 等^[22]报道了对 43 例患者,FDG-PET 显像影响了其中 20 人的临床治疗方案:它可以对一个大的坏死肿瘤,引导活组织检查时在代谢活跃区取样(1 例);发现远处转移灶(5 例);监测肝化疗栓塞和进一步引导区域治疗(12 例);以及检测复发(2 例)。而对总的 92 例 HCC 患者,FDG-PET 显像对 26 例有显著性的临床影响^[22]。

PET 的另外一个重要应用是对肿瘤评价和预测其对治疗的反应。 ^{15}O -水动态 PET 显像被用来评价血管紧张素 II 引起的肝实质和肝癌血流变化,研究发现肝肿瘤的血流增高更多。因此 ^{15}O -PET 在预测对肝肿瘤的药物传输效果上非常有用^[23]。

利用 FDG-PET 能够对肿瘤代谢状况进行分析, Torizuka 等^[24]评价了 HCC 介入治疗的效果,发现存活的肿瘤,其 SUV 值显著高于非存活的肿瘤。对 FDG 吸收降低或无吸收的肿瘤进行组织分析,发现 90% 的肿瘤坏死。很多研究证明,FDG-PET 监测以下治疗方式也非常有用:肝癌肝动脉栓塞化疗^[24-25],特异性肝导向治疗^[22],腹腔镜微波热凝治疗^[26]。

基因疗法是一种有前途的肿瘤治疗方法。载体的转导效率、组织分布、转导基因的 表达的部位、数量以及持续时间等都直接影响着基因肿瘤治疗的效果。而 PET 基因表达显像可以在活体水平上研究转导基因在体内的表达情况,从而评估及指导肿瘤基因治疗。最近, Penuelas 等^[27]直接向 HCC 内注射可表达 I 型单纯疱疹病毒胸苷激酶(Herpes Simplex Virus Type I thymidine kinase, HSV1-tk)的重组腺病毒。然后用 HSV1-tk 的 PET 放射性底物 ^{18}F -羟甲基丁基鸟嘌呤[9-(4- ^{18}F -fluoro-3-hydroxymethylbutyl)-guanine, ^{18}F -FHBG]来监测 HSV1-tk 的表达。由于 HSV1-tk 基因既可作为一种报告基因,也可与作为治疗基因。它可与丙氧鸟苷联合使用对肿瘤起到杀伤作用。该研究证明了 ^{18}F -FHBG-PET 可用于分析转导基因在 HCC 上的表达,基因表达显像技术在肿瘤基因治疗中有广阔的应用前景。

肿瘤缺氧不仅改变肿瘤细胞的生物学特性,也会导致肿瘤对放化疗产生抵抗,对肿瘤缺氧的显像可以帮助预测肿瘤治疗效果。Ziemer 等^[28]在荷 Morris7777 肝癌大鼠上对一种新的 PET 乏氧分子探针, ^{18}F -EF5 标记的[2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-acetamide](^{18}F -EF5)进行了评价。初步 PET 动物显像实验表明, ^{18}F -EF5 是一个非常具有前途的肿瘤乏氧显像剂。进一步评价该分子探针的有效性需要更多的临床研究^[28]。

肿瘤细胞会同时对许多功能结构各异的细胞毒性化合物表现出耐受的现象。它的产生大多是由于一种磷酸糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的过度表达所致。在 HCC 上, P-gp 的表达水平与其对阿霉素(doxorubicin)化疗的反应起反关联,而且,它的表达与肿瘤的分化相关。因此,非侵入性显像测定 P-gp 的表达有助于我们了解 HCC 肿瘤化疗敏感性。Seo 等发现 ^{18}F -FDG 的吸收反映了 HCC 的分化程度,其 SUV 值与 P-gp 的表达成反相关关系,而且肿瘤对非肿瘤 SUV 比值(TNR)也与 P-gp 的表达反相关^[29]。该研究进一步表明了 FDG-PET 在对 HCC 的预后中非常有用。高 SUV 和 TNR 值的 HCC 常常表现出更高恶性程度。另一项相似的研究^[30]也表明,FDG-PET 能够用于患者的预后。Shiomi 等^[30]通过分析肿瘤原发瘤 SUV 值,发现肿瘤 SUV 和能被 PET 显像的肿瘤数目与患者的生存率密切相关。而对 ^{18}F -FDG 有吸收的 HCC, TNR>1.5 是一项预测肿瘤加倍时间和疗效的指标。

展望和结论

PET-分子影像技术正在给个体化医疗带来革命性的影响。对于 HCC 的诊断,FDG-PET 的特异性并不高,但是,它对能提供关于肿瘤分化程度以及肿瘤对化疗的敏感程度的信息。因此,FDG-PET 在 HCC 的临床管理、分期、预后、对治疗的响应

等方面得到了广泛的应用。而¹¹C-acetate 的开发,显著性的提高了 PET 对 HCC 诊断敏感度(可达 100%)。PET 更加适合在活体上表征和分析不同的肿瘤靶靶。目前,许多新的 PET 分子探针能够对不同的生物标志物显像,运用它们可提供有关 HCC 的更多分子水平上的信息。再加上导向治疗和基因治疗是非常有前途的 HCC 治疗方法,在临床上需要对个体患者的分子靶靶的表达有更好的了解,从而作出对患者合适的治疗和临床管理方案。很显然,开发新的分子探针对 HCC 的诊断和治疗起着至关重要的作用。

参考文献:

- [1] Bosch XF, Ribes J, Diaz M, et al. Primary Liver Cancer: Worldwide Incidence and Trends[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5): S5-6.
- [2] Weissleder R, Mahmood U. Molecular Imaging[J]. *Radiology*, 2001, 219(2): 316-333.
- [3] Gambhir, SS. Molecular Imaging of Cancer with Positron Emission Tomography[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(9): 683-687.
- [4] Massoud TF, Gambhir SS. Molecular Imaging in Living Subjects: Seeing Fundamental Biological Processes in a New Light[J]. *Genes Dev*, 2003, 17(5): 545-580.
- [5] Weissleder R. Scaling Down Imaging: Molecular Mapping of Cancer in Mice[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(1): 11-18.
- [6] Weissleder R. Molecular Imaging in Cancer[J]. *Science*, 2006, 312(5777): 1168-1171.
- [7] Hartwell L, Mankoff D, Paulovich A, et al. Cancer Biomarkers: a Systems Approach[J]. *Nat Biotechnol*, 2006, 24(8): 905-908.
- [8] Aebersold R, Anderson L, Caprioli R, et al. Perspective: a Program to Improve Protein Biomarker Discovery for Cancer[J]. *J Proteome Res*, 2005, 4(4): 1104-1109.
- [9] Danthi SN, Pandit SD, Li KC. A Primer on Molecular Biology for Imagers: VII. Molecular Imaging Probes[J]. *Acad Radiol*, 2004, 11(9): 1047-1054.
- [10] Hain, SF, Fogelman I. Recent Advances in Imaging Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Staging and Response Assessment: Functional Imaging[J]. *Cancer*, 2004, 10(2): 121-127.
- [11] Hussain SM, Semelka RC. Hepatic Imaging: Comparison of Modalities[J]. *Radiol Clin North Am*, 2005, 43(5): 929-947.
- [12] Gharib AM, Thomasson D, Li KC. Molecular Imaging of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5): S153-158.
- [13] Khandani AH, Wahl RL. Applications of PET in Liver Imaging[J]. *Radiol Clin North Am*, 2005, 43(5): 849-860.
- [14] Ho CL, Yu SC, Yeung DW. ¹¹C-acetate PET Imaging in Hepatocellular Carcinoma and other Liver Masses[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 213-221.
- [15] Trojan J, Schroeder O, Raedle J, et al. Fluorine-18 FDG Positron Emission Tomography for Imaging of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(11): 3314-3319.
- [16] Okazumi S, Isono K, Enomoto K, et al. Evaluation of Liver Tumors Using Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: Characterization of Tumor and Assessment of Effect of Treatment[J]. *J Nucl Med*, 1992, 33(3): 333-339.
- [17] 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.
- [18] Delbeke D. Oncological Applications of FDG PET Imaging[J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(10): 1706-1715.
- [19] 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]. *Ann Nucl Med*, 2000, 14(2): 121-126.
- [20] Trojan J, Schroeder O, Raedle J, et al. Fluorine-18 FDG Positron Emission Tomography for Imaging of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(11): 3314-3319.
- [21] Talbot JN, Gutman F, Fartoux L, et al. PET/CT in Patients with Hepatocellular Carcinoma Using [¹⁸F] Fluorocholine: Preliminary Comparison with [¹⁸F] FDG PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(11): 1285-1289.
- [22] Wudel LJ, Delbeke D, Morris D, et al. The Role of [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging in the Evaluation of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Am Surg*, 2003, 69(2): 117-124.
- [23] Koh T, Taniguchi H, Yamagishi H. Oxygen-15 Positron-emission Tomography for Predicting Selective Delivery of a Chemotherapeutic Agent to Hepatic Cancers During Angiotensin II-induced Hypertension[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 51(4): 349-358.
- [24] Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, et al. Value of Fluorine-18-FDG-PET to Monitor Hepatocellular Carcinoma after Interventional Therapy[J]. *J Nucl Med*, 1994, 35(12): 1965-1969.
- [25] Zhao M, Wu PH, Zeng YX, et al. Evaluating Efficacy of Transcatheter Arterial Chemo-embolization Combined with Radiofrequency Ablation on Patients with Hepatocellular Carcinoma by ¹⁸F-FDG-PET/CT[J]. *Ai Zheng*, 2005, 24(9): 1118-1123.
- [26] Morikawa H, Shiomi S, Sasaki N, et al. Hepatocellular Carcinoma Monitored by F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography after Laparoscopic Microwave Coagulation Therapy[J]. *Clin Nucl Med*, 1999, 24(7): 536-538.
- [27] Penuelas I, Mazzolini G, Boan JF, et al. Positron Emission Tomography Imaging of Adenoviral-mediated Transgene Expression in Liver Cancer Patients[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7): 1787-1795.
- [28] Ziemer, LS, Evans SM, Kachur AV, et al. Noninvasive Imaging of Tumor Hypoxia in Rats Using the 2-nitroimidazole ¹⁸F-FEF5[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(): 259-266.
- [29] 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(2): 427-433.
- [30] Shiomi S, Nishiguchi S, Ishizu H, et al. Usefulness of Positron Emission Tomography with Fluorine-18-fluorodeoxyglucose for Predicting Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(6): 1877-1880.