

联合示踪剂正电子发射计算机断层显像 用于肝脏占位术前诊断

杜顺达, 桑新亭, 胡蓉蓉, 卢欣, 毛一雷, 杨志英,
徐意瑶, 徐海峰, 赵海涛, 迟天毅, 钟守先, 黄洁夫

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肝脏外科, 北京 100730

通信作者: 桑新亭 电话: 010-65296042 E-mail: punchlive@homa.jl.com

【摘要】目的 观察两种正电子发射计算机断层显像 (Positron emission tomography PET) 示踪剂对肝脏占位的诊断价值。方法 选取本院 2004 年 10 月至 2010 年 8 月经常规检查无法定性的肝脏占位患者 40 例, 所有患者均接受 ^{18}F 去氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) -PET 和 ^{11}C 乙酸盐 (^{11}C -Acetate) -PET 检查。结果 40 例肝脏占位患者经病理证实恶性病变 33 例, 癌前病变 2 例, 良性病变 5 例。双示踪剂 PET 检查诊断恶性病变 34 例, 敏感性为 97.1%, 阳性预测值为 91.9%; ^{18}F -FDG PET 诊断恶性病变 20 例, 敏感性为 57.1%; ^{11}C -Acetate PET 诊断恶性病变 29 例, 敏感性为 82.9%。对于不典型增生、高分化及中高分化的肝脏恶性肿瘤, ^{11}C -Acetate 的敏感性为 100%, 显著高于 ^{18}F -FDG 的敏感性 28.6% ($P < 0.01$); 对于低分化、中低分化的肝脏恶性肿瘤, ^{18}F -FDG 的敏感性稍高, 但两者差异无统计学意义。结论 两种 PET 示踪剂联合应用能提高肝脏占位的术前诊断率, 且有可能提示肿瘤的分化程度, 对于手术的选择有一定指导意义。

【关键词】 肝脏占位; 正电子断层显像; ^{18}F 去氧葡萄糖; ^{11}C 乙酸盐; 诊断

【中图分类号】 R445 R735.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2011)01-0015-04
DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2011.01.003

Application of Dual-tracer Positron Emission Tomography in the Pre-operative Diagnosis of Liver Masses

DU Shun-da, SANG Xin-ting, HU Rong-rong, LU Xin, MAO Yi-lei, YANG Zhi-ying, XU Yi-yao,
XU Hai-feng, ZHAO Hai-tao, CHI Tian-yi, ZHONG Shou-xian, HUANG Jie-fu

Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science
& Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: SANG Xin-ting Tel: 010-65296042, E-mail: punchlive@homa.jl.com

【Abstract】 Objective To evaluate the value of the dual-tracer positron emission tomography (PET) in the pre-operative diagnosis of liver masses. Methods Totally 40 patients whose liver masses could not be positioned by routine examination were enrolled in this study from October 2004 to August 2010. All patients received PET examination using ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) and ^{11}C -Acetate as tracer. Results Of these 40 patients, the masses were pathologically confirmed to be malignant in 33 patients, precancerous changes in 2 patients, and benign in 5 patients. On the contrary, dual-tracer PET found malignant lesions in 34 patients, with a sensitivity of 97.1% and a positive predictive value of 91.9%. ^{18}F -FDG PET identified 20 malignant masses (57.1%) and ^{11}C -Acetate PET identified 29 (82.9%). For atypical hyperplasia, well differentiated lesions, and moderately

well-differentiated lesions, the sensitivity of ^{11}C -acetate (100%) was significantly higher than ^{18}F -FDG (28.6%) ($P < 0.01$). However, for poorly differentiated lesions and moderately poor-differentiated lesions, the sensitivity of ^{18}F -FDG was a bit higher but without statistical significance. Conclusion: The combined application of these two tracers in PET can increase the diagnostic accuracy for liver masses preoperatively and may indicate the differentiation levels of tumors, and thus provides useful information for surgical decision-making.

【Key words】 liver mass; positron emission tomography; ^{11}C -acetate; ^{18}F -fluorodeoxyglucose; diagnosis

Med J PUMCH 2011, 2(1): 15-18

目前,我国每年新增肝癌患者数约占全世界新增肝癌的54%^[1],年死亡率20.4/10万人,占全世界肝癌死亡人数的40%。而肝脏占位的早期正确诊断是选择合适的治疗方案,改善疾病预后的关键。临床上通过各种血清学检查、超声、CT和MR及相关增强影像,可使绝大多数肝脏占位能在术前明确性质,但仍有少部分肝脏占位通过上述检查不能做出诊断,给治疗方案的制定带来了一定的困难。本研究选取40例经全面术前检查仍不能明确诊断,同时又有条件进行两次不同正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)检查的肝脏占位患者,比较 ^{18}F 去氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)和 ^{11}C 乙酸盐(^{11}C -acetate)两种示踪剂PET对肝脏占位诊断的价值。

对象和方法

对象

从本科2004年10月至2010年8月经术前血清学检查,如甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)测定、B超、CT、MR及相关增强技术仍无法明确诊断的肝脏占位患者中选取40例纳入本研究,于术前行 ^{18}F -FDG和 ^{11}C -acetate两种示踪剂PET检查。40例患者中,男性30例,女性10例;年龄31~74岁,平均55.1岁。HBsAg(+)患者24例, HCV(+)3例。术前肝功能分级: Child A级37例, Child B级3例。病例选取条件:(1)检查前均未行手术、放疗、化疗及其他治疗;(2)血清学检查、B超、CT、MR及相关增强技术未能明确占位性质,但临床高度怀疑恶性肿瘤;(3)全身情况、肝功能可耐受相应切除范围的手术。

方法

所有患者在行PET前均签署知情同意书,分别在第1天和第2天空腹6 h后接受 ^{18}F -FDG-PET和 ^{11}C -acetate-PET扫描,所用仪器为SIEMENS CTI EX-

ACTHR+。分别在静脉注射 ^{18}F -FDG后1 h静脉注射 ^{11}C -acetate后10 min为扫描点,根据肿物放射性曲线所得到的SUV值与等面积的正常肝脏组织SUV值比较,比值 ≤ 1.0 提示良性, > 1.0 提示恶性可能性大。

统计学处理

采用SPSS 12.0统计软件,分类变量比较采用 χ^2 检验或配对 χ^2 检验,可信区间95%, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

40例肝脏占位患者中39例行手术治疗,1例经皮肝穿刺获取肿物组织。

术后病理结果

术后病理证实:40例肝脏占位患者中原发性肝细胞肝癌28例,肝内胆管细胞癌3例,肝血管肉瘤1例,恶性神经内分泌肿瘤1例,肝硬化结节伴不典型增生2例,血管平滑肌脂肪瘤1例,海绵状血管瘤1例,局灶性结节性增生(FNH)1例,胆囊黄色肉芽肿2例。在35例恶性肿瘤和癌前病变中,低分化7例,中低分化5例,中分化9例,中高分化4例,高分化8例,不典型增生2例。

术前影像学及PET扫描结果

术前影像学及PET扫描结果显示:经术后病理证实的35例恶性肝脏病变和癌前病变中34例均显示病变局限于肝脏组织,1例显示有门脉转移;其中 ^{18}F -FDG诊断恶性20例,良性15例, ^{18}F -FDG对恶性病变的敏感性为57.1%,阳性预测值为100%; ^{11}C -acetate诊断恶性病变29例,良性病变6例, ^{11}C -acetate对恶性病变的敏感性为82.9%,阳性预测值为90.6%;而联合双示踪剂诊断恶性病变34例,良性病变1例,其对恶性病变的敏感性为97.1%,阳性预测值为91.9%,双示踪剂联合应用敏感性明显增加(表1)。

表 1 肝脏占位患者正电子发射计算机断层显像结果

病变类型	双示踪剂		¹⁸ F-FDG		¹¹ C-Acetate	
	+	-	+	-	+	-
良性病变	3	2	0	5	3	2
恶性及癌前病变	34	1	20	15	29	6

¹⁸F-FDG: ¹⁸F-去氧葡萄糖; ¹¹C-Acetate: ¹¹C-乙酸盐

35例恶性肝脏病变和癌前病变中, 肿瘤最大直径 <3 cm者 18例, PET发现 17例; 肿瘤最大直径 ≥ 3 cm者 17例, PET发现 15例, 双示踪剂 PET检测小肝癌与非小肝癌发现率比较差异无统计学意义 (χ^2 检验, $\chi^2=0.430$ $P=0.512$) (表 2)。

两种示踪剂对不同分化程度恶性肿瘤的阳性显示率不同。对于不典型增生、高分化及中高分化肝脏恶性肿瘤, ¹¹C-Acetate的敏感性为 100%, ¹⁸F-FDG的敏感性为 28.6%, 两者比较差异有显著统计学意义 (配对 χ^2 检验, $\chi^2=8.100$ $P<0.01$)。而对于低分化、中低分化肝脏恶性肿瘤, ¹¹C-Acetate的敏感性为 58.3%, ¹⁸F-FDG的敏感性为 75.0%, 两者比较差异无统计学意义 (配对 χ^2 检验, $\chi^2=2.857$ $P=0.091$) (表 3)。

讨 论

PET是目前唯一可以了解组织分子生物学代谢改变的影像技术。通过不同的示踪剂, PET显像能体现细胞内不同分子的代谢信息, 为诊断提供依据。有报道显示 PET对于原发肿瘤不明的诊断敏感性达 84%~93.6%^[2-3], 但对肝脏原发性肿瘤诊断的报道结果并不一致, 甚至存在 40%~50%的假阴性率^[4-7]。本研究对常规检查不能确诊的肝脏占位患者, 试图通过两种不同的 PET检查以提高肝癌的术前诊断率, 并依据 PET示踪剂的生物学代谢特点判断肿瘤的分化程度。

应用 ¹⁸F-FDG作为 PET示踪剂, 可以评价细胞内糖类的代谢。在过去的 10余年中, ¹⁸F-FDG-PET已成功用于区分良性病变和恶性肿瘤、判定肿瘤复发、指导肿瘤分期等^[6]。但在部分肝细胞肝癌中, 糖酵解并非最佳代谢途径, 其与间质组织或正常肝脏细胞类似, 因此应用 PET诊断时容易出现误诊^[4-7,8]。本研究结果显示, ¹⁸F-FDG-PET诊断肝脏恶性肿瘤的敏感性为 57.1%, 阳性预测值为 100%, 显示出其临床应用价值。事实上, ¹⁸F-FDG在细胞中的代谢取决于磷酸酶和葡萄糖-6磷酸酶的活性。在正常肝组织和分化程度好的肝细胞肝癌中, 葡萄糖-6磷酸酶水平相对较高, FDG磷酸盐的去磷酸化相对较快, FDG在细胞内的蓄积较少^[9], 因而对于分化程度好的肝癌, ¹⁸F-FDG-PET显像与周围肝组织类似, 从而降低了其敏感性^[4-8]。本研究结果也提示, ¹⁸F-FDG-PET检测不典型增生、高分化、中高分化肝脏恶性肿瘤的敏感性较低, 仅为 28.6%; 而对于低分化和中低分化肝脏恶性肿瘤, 其敏感性可高达 75.0%。

表 2 恶性肝脏病变和癌前病变大小与正电子发射计算机断层显像结果

肿瘤大小 (cm)	PET (¹⁸ F-FDG或 ¹¹ C-Acetate提示阳性)	
	+	-
<3	17	1
≥ 3	15	2

¹⁸F-FDG: ¹¹C-Acetate: 同表 1

表 3 肝脏占位病理分化程度和正电子发射计算机断层显像结果

病理分化程度	FDG (+)		FDG (-)	
	Acetate (+)	Acetate (-)	Acetate (+)	Acetate (-)
癌前病变	0	0	2	0
高分化	2	0	6	0
中高分化	2	0	2	0
中分化	6	1	2	0
中低分化	0	3	2	0
低分化	4	2	1	0
合计	14	6	15	0

FDG: 去氧葡萄糖; Acetate: 乙酸盐

^{11}C -Acetate作为示踪剂是近年来才开始在 PET 中应用的,其首先应用于心血管、神经、泌尿系统的疾病诊断^[10]。 ^{11}C -Acetate是 β 氧化的代谢底物,脂肪酸和胆固醇的前体^[11],通过细胞的脂肪酸合成而进入肿瘤组织。已有文献证实 ^{11}C -Acetate-PET能用于多种恶性肿瘤的定性诊断。目前国际上应用 ^{11}C -Acetate-PET诊断肝脏肿瘤正处于起步阶段^[4,5,12-13],在国内除本研究小组前期的报道外^[14-15],尚很少有类似报道。本研究结果显示, ^{11}C -Acetate-PET诊断肝脏恶性肿瘤的诊断敏感性为82.9%,阳性预测值为90.6%,与Ho及Park等^[4,13]报道类似,显示出Acetate对于疑难肝脏占位的高敏感性。另一方面, ^{11}C -Acetate-PET对于不典型增生、高分化和中分化肝脏恶性肿瘤的诊断敏感性为100%,且与 ^{18}F -FDG-PET比较具有显著差异,提示其有可能弥补 ^{18}F -FDG-PET对于中分化程度恶性肿瘤敏感性低的劣势^[8];而对于低分化和中低分化肝脏恶性肿瘤,其敏感性仅为58.3%,低于 ^{18}F -FDG-PET,但两者比较差异无显著统计学意义,这可能受限于病例数较少。

两种PET示踪剂的代谢方式不一样,因此联合应用 ^{18}F -FDG和 ^{11}C -Acetate进行PET扫描,或许可以起到相互补充的作用。本研究结果显示,联合应用两种示踪剂的敏感性为97.1%,阳性预测值为91.9%,提高了肝脏恶性肿瘤的术前诊断率;且两者联合应用,有可能提示肿瘤的分化程度,更好地指导诊断和治疗^[4,13]。

如前所述,PET检查主要取决于肿物组织内的分子代谢,而非肿物体积。本研究应用双示踪剂PET检测,对于小肝癌与非小肝癌的发现率无显著性差异。

综上,对于临床上无法明确诊断的肝脏占位,PET检查虽然价格昂贵,但仍显示了一定的优势。联合应用 ^{18}F -FDG-PET和 ^{11}C -Acetate-PET可以增加肝癌诊断的敏感性,提高术前诊断率。根据两种示踪剂阳性不同,可能提示恶性肿瘤的分化程度,这对治疗方案的选择也有一定的指导意义。本研究尚需进一步累积病例,以减少因样本量少而产生的偏倚。

参 考 文 献

[1] Shariff MI, Cox JJ, Gamaa AI, et al. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics [J]. Expert Rev Gastroen-

terol Hepatol 2009, 3: 353-367.

- [2] Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG PET literature [J]. J Nucl Med 2001, 42: 1 S93-S.
- [3] Fencik P, Belchakavik O, Skopalova M, et al. Prognostic and diagnostic accuracy of [^{18}F] FDG-PET/CT in 190 Patients with carcinoma of unknown primary [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007, 34: 1783-1792.
- [4] Ho CL, Yu SC, Yueng DW. ^{11}C -Acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses [J]. J Nucl Med 2003, 44: 213-221.
- [5] Delbecq D, Pincson CW. ^{11}C -Acetate: a new tracer for the evaluation of hepatocellular carcinoma [J]. J Nucl Med 2003, 44: 222-223.
- [6] Lin WY, Tsai SC, Hung GU. Value of delayed ^{18}F -FDG-PET imaging in the detection of hepatocellular carcinoma [J]. Nucl Med Commun 2005, 26: 315-321.
- [7] Iwata Y, Shimizu 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: 121-126.
- [8] Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol 2000, 32: 792-797.
- [9] 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: 1811-1817.
- [10] Oyama N, Akiho H, Kanamori H, et al. ^{11}C -Acetate PET imaging of prostate cancer [J]. J Nucl Med 2002, 43: 181-186.
- [11] Yoshimoto M, Waki A, Yonekura Y, et al. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells [J]. Nucl Med Biol 2001, 28: 117-122.
- [12] Ho CL, Chen S, Yueng DW, et al. Dual tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma [J]. J Nucl Med 2007, 48: 902-909.
- [13] Park JW, Kim H, 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]. J Nucl Med 2008, 49: 1912-1921.
- [14] 霍力, 周前, 党永红, 等. ^{11}C -Acetate与 ^{18}F -FDG PET联合显像在肝脏肿瘤诊断中的作用 [J]. 中国肿瘤, 2007, 16: 184-186.
- [15] 桑新亭, 杜顺达, 毛一雷, 等. 两种正电子发射型计算机断层扫描显像在性质不明的肝脏占位诊断中的意义 [J]. 中华医学杂志, 2007, 87: 3122-3124.

(收稿日期: 2010-10-08)