



肝细胞性肝癌¹⁸F-FDG PET显像与血清甲胎蛋白的相关性研究

甲胎蛋白(AFP)是临床上用于诊断肝细胞性肝癌(HCC)的肿瘤标记物,在判断HCC的预后方面具有一定的意义[1]。¹⁸F-FDG PET显像在对HCC进行阳性显像的同时,还可以通过半定量方法测定病灶的葡萄糖标准摄取值(standardized uptake value, SUV)及肿瘤/非肿瘤肝组织的SUV比值(SUVratio)判断肿瘤细胞的活性[2]。本研究对1999年11月~2002年9月间的45例HCC患者的AFP同¹⁸F-FDG PET显像的SUV及SUVratio进行相关性分析,旨在探讨AFP同肿瘤细胞代谢及增殖之间的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

45例HCC患者,男38例、女7例,年龄35~75岁,平均55岁。所有病例均经临床病理证实,其中高分化HCC 2例,中、低分化HCC 43例。肿瘤直径5~12 cm,其中单发结节6例,多发结节30例,巨块型9例,淋巴结转移8例。血清AFP范围55~100 000 ng/dl。

1.2 ¹⁸F-FDG PET显像方法

45例HCC患者均行¹⁸F-FDG PET全身显像。PET仪为GE Advance型,PET trance回旋加速器、FDG Microlab全自动合成系统为GE公司产品,¹⁸F-FDG放化纯度>95%。受检者空腹6 h以上,首先平静休息10~15 min,经血糖测定仪确认血糖在正常水平后,静脉注射¹⁸F-FDG 296~370 MBq。血糖水平过高(>6.1 mmol/L)则根据情况给予适量胰岛素。安静平卧50~60 min,排尿后仰卧于检查床上,进行全身PET显像检查。首先行发射扫描,采用二维采集,每个床位采集4~5 min。全身采集6~8个床位,扫描范围包括双侧大腿上端至头顶部。随后进行透射扫描,每个床位采集4 min,采集范围同发射扫描范围一致。扫描完毕后,图像经衰减校正,采用有序子集最大期望法进行图像重建。

1.3 血清学检测方法

采用放射免疫法测定血清AFP浓度,正常测定值<25 ng/dl。血清AFP测定同¹⁸F-FDG PET全身显像时间间隔为(7±3) d。

1.4 统计学处理

所有病灶均用感兴趣区(ROI)勾划边缘,并于正常肝组织内勾划与肝内病灶相同大小的ROI,测定其SUV,并计算肝内病灶与正常肝组织SUV值的比值(SUVratio)。对于多个病灶计算所有病灶的SUV及SUVratio,选择其中SUV及SUVratio最大者。统计处理采用SPSS10.0软件,分析log[AFP (ng/dl)]同SUV及SUVratio的相关性。

2 结果

45例患者中，43例中、低分化HCC表现为放射性异常浓聚(图1、2)；2例高分化HCC未见阳性显示(图3)，对照CT勾画病变所在的ROI，其SUV分别为1.72和1.85。肝内HCC病灶的SUV均值2.82(1.72~6.07)，SUVratio均值为2.07(1.00~3.47)。log[AFP(ng/dl)]均值2.29(1.74~5.0)；AFP值同SUV、SUVratio的相关性分析见图4、5。AFP值同SUV、SUVratio显著相关[r值分别为0.426(P<0.05)和0.532(P<0.001)]。

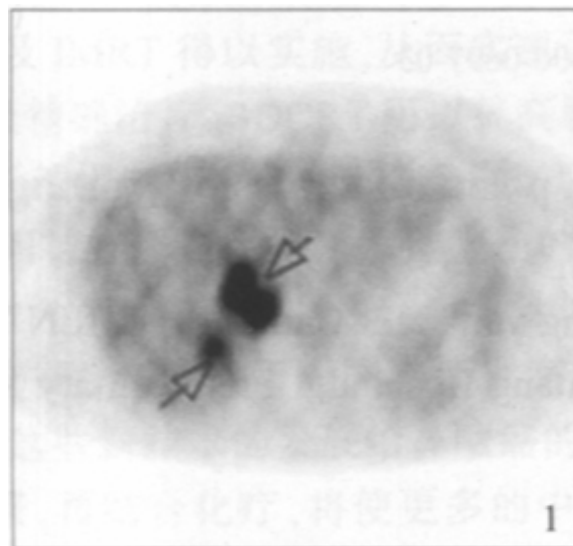


图1 肝右叶中分化肝癌

Fig.1 Moderately differentiated hepatocellular carcinoma in the right lobe shown by PET

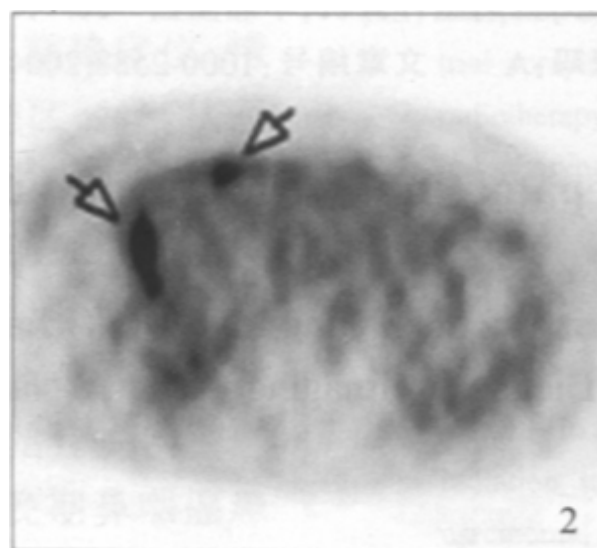


图2 肝右叶低分化肝癌伴肝内转移

Fig.2 Poorly differentiated hepatocellular carcinoma in the right lobe with intrahepatic metastasis shown by PET

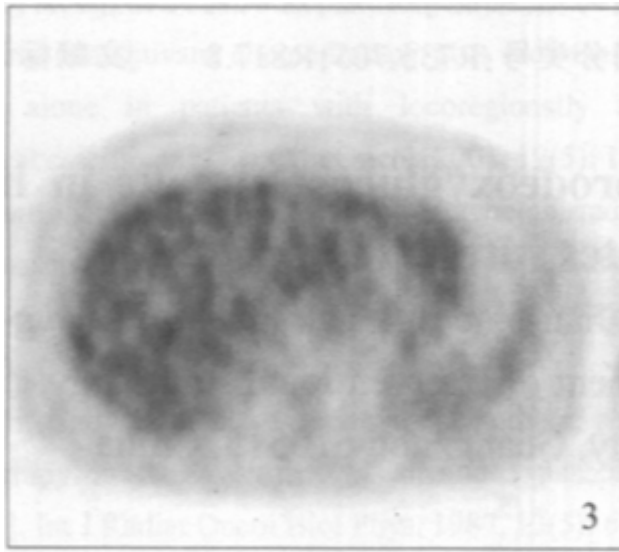


图3 肝右叶高分化肝癌(未见阳性显像)

Fig.3 Well differentiated hepatocellular carcinoma in the right lobe, where no positive image is shown by PET Fig.4 Fig.5

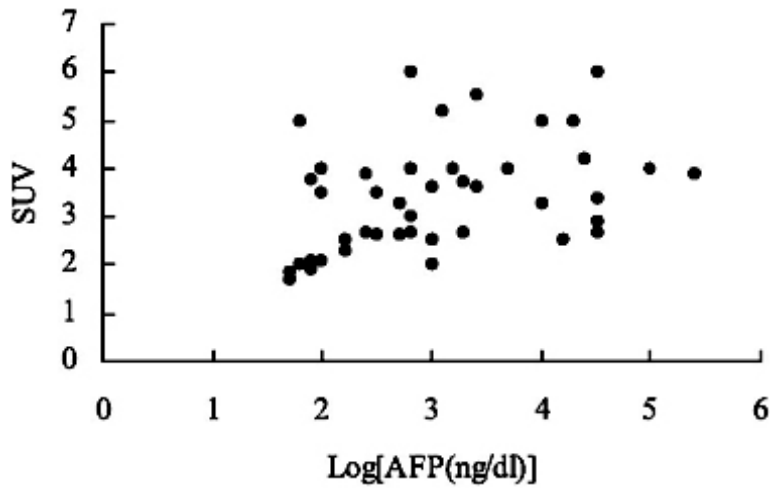


图4 SUV同AFP的关系

Fig.4 Correlation between the standardized uptake value (SUV) and Log[AFP(ng/dl)]

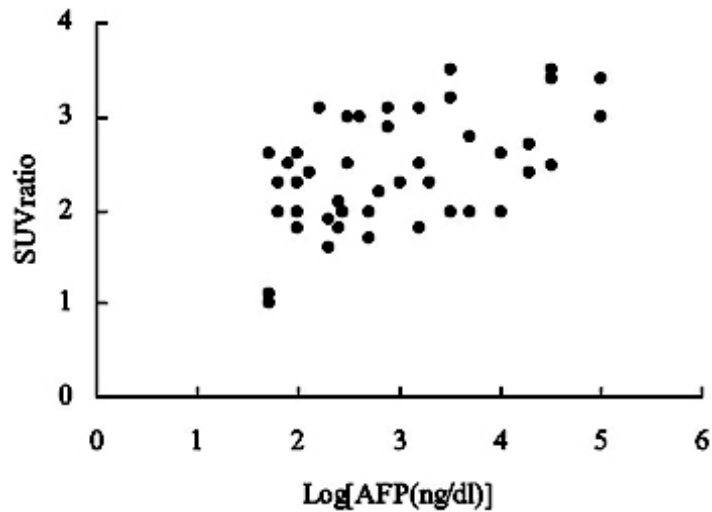


图5 SUVratio同AFP的关系

Fig.5 Correlation between the SUVratio and Log[AFP(ng/dl)]

正常情况下AFP主要存在于胚胎早期血清中, 出生1年后血清AFP降至正常成人水平(放免分析法测定正常值为 $1\sim 25$ ng/dl)。在原发性HCC的诊断上, 血清AFP的诊断特异性仅次于病理检查, 是目前最好的早期诊断指标, 并且能够反映病情变化和治疗效果[3]; 在排除妊娠和生殖胚胎瘤后, AFP ≥ 200 ng/dl持续2月或AFP ≥ 500 ng/dl持续1月可作出肝癌的诊断[4][5]。AFP同肿瘤的大小、类型、门静脉癌栓及有否肝外转移均密切相关, 因为上游因素可以导致肝脏合成和释放入血的AFP增加[6][7]。

^{18}F -FDG PET显像利用 ^{18}F -FDG被肿瘤细胞摄取, 在磷酸己糖激酶的作用下, 形成 ^{18}F -FDG-6磷酸, 但是不再进一步参与代谢, 而是滞留在肿瘤细胞内部[8][9][10]; 正常肝肾组织内含有特异性的葡萄糖-6-磷酸酶, 其去磷酸化过程增强, 而且少数分化较好的HCC组织内亦含有较高浓度的葡萄糖-6-磷酸酶, 可致肿瘤组织内 ^{18}F -FDG含量相对较低, 其降低程度取决于瘤组织内的葡萄糖-6-磷酸酶的浓度。 ^{18}F -FDG在细胞内的浓聚程度与细胞内的葡萄糖代谢水平呈正相关, 所以 ^{18}F -FDG PET显像是一种功能成像[11][12][13]。 ^{18}F -FDG PET显像通过SUV及SUVratio的测定可以评价HCC的肿瘤细胞代谢情况, 预测肿瘤分化程度, 即肿瘤组织的SUV值同肿瘤细胞的分化程度正相关[14][15][16], 同时有学者研究发现, HCC肿瘤组织的SUV及SUVratio同Child分级正相关[7]。本组病例中43例中低分化的HCC ^{18}F -FDG PET显像阳性; 2例高分化的HCC显像阴性, 这主要是由于高分化的HCC存在去磷酸化等于或者大于磷酸化水平, 肿瘤组织内 ^{18}F -FDG的浓聚程度较低[17][18]。

影响肝癌预后的主要因素是Child分级和肿瘤的分化程度。本研究中原发性HCC血清AFP值同肿瘤的SUV、SUVratio显著相关, 肿瘤病灶的SUV及SUVratio高的患者, 其血清AFP测定值亦呈现较高的趋势, 可能为肿瘤细胞通过细胞膜上的AFP受体介导多种非饱和脂肪酸(尤其是花生四稀酸)进入细胞内提供肿瘤细胞分裂的必需物质基础, 以及AFP通过对DNA的直接作用, 调控肝癌肿瘤细胞的基因表达, 从而调节细胞增殖等机制有关[19]。而快速增殖的肿瘤细胞核抗原与蛋白质代谢增加, 需要葡萄糖代谢的增高以提供足够的能量。原发性HCC血清AFP值同肿瘤的SUV、SUVratio显著相关, 说明HCC患者血清AFP测定可以间接评价肿瘤细胞的代谢以及增殖、分化情况, 同时也可以作为肝癌患者Child分级的参考指标。

在本研究的相关性分析中, 血清AFP值同SUVratio的相关性高于SUV, 这主要是由于SUVratio去除了本底的影响。同时SUVratio亦排除了血糖对SUV的影响。因为肝硬化的患者血糖往往较高, 这样会影响肿瘤区域的SUV值[20]。因此认为SUVratio在反映HCC的代谢和分化程度上较SUV更为客观。

参考文献:

[1] 袁小林, 张秀林, 赵红, 等. 肝癌患者血清肿瘤标记物联合检测结果的判别分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2000, 7(5): 331-3.

Yuan XL, Zhang XL, Zhao H, et al. Discrimination analyses of the results of circulating tumor markers simultaneous determination in liver cancer patients[J]. Chin Clin Oncol, 2000, 7(5): 331-3.

[2] 徐白萱, 田嘉禾, 何义杰, 等. FDG-PET在肝脏恶性肿瘤诊断中的应用[J]. 中华核医学杂志, 2002, 22(3): 139-40.

Xu BX, Tian JH, He YJ, et al. Evaluation of liver tumor with ^{18}F -FDG PET[J]. Chin J Nucl Med, 2002, 22(3): 139-40.

[3] 刘新兰, 王宁菊. 原发性肝癌栓塞化疗后血清AFP浓度与疗效关系的探讨[J]. 广西医学, 2003, 25(1): 7-8.

Liu XL, Wang NJ. The relationship between serum AFP concentration and curative effect in primary hepatic carcinoma after TACE[J]. Guangxi Med J, 2003, 25(1): 7-8.

[4] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海医科大学出版社, 1993. 562-3.

[5] 魏东, 邓爱文, 牟成惠. ICA、RIA和ELISA法测定甲胎蛋白的比较[J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(6): 459-60.

Wei D, Deng AW, Mu CH. Determination of serum α -fetoprotein by ICA, RIA and ELISA: a

comparative study[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2001, 21(6): 459-60.

[6] 王易化, 杨静华, 何开路, 等. 甲胎蛋白对肝癌细胞生长的影响1: 人AFP对小鼠H22腹水型肝细胞肝癌RNA合成的促进作用[J]. 中国肿瘤临床 (Chin J Clin Oncol), 1989, 16(5): 293-5.

[7] 高 蕾, 白 岚, 南清振, 等. 肝癌患者血清和腹水可溶性肿瘤坏死因子受体-p55的测定[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(7): 641-3.

Gao L, Bai L, Nan QZ, et al. Detection of soluble tumor necrosis factor -p55 levels in the serum and ascitic fluid of patients with hepatocellular carcinoma[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(7): 641-3.

[8] Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with 18F-fluorodeoxy glucose PET scanning[J]. Radiology, 1993, 188(45): 487-90.

[9] Sazon DA, Santiago SM, Soohoo GW, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection and staging lung cancer[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(1): 417-21.

[10] Adler LP, Crowe JP, Kaisi AL, et al. Evaluation of breast mass and axillary lymph nodes with FDG-PET[J]. Radiology, 1987, 148(54): 365-77.

[11] Okazumi S, Isono K, Enimoto K, et al. Evaluation of liver tumors using 18F-FDG PET characterization of tumor and assessment of effect of treatment[J]. J Nucl Med, 1992, 33(9): 333-9.

[12] Magrath I, Litvak J. Cancer in developing countries: opportunity and challenge [J]. J Natl Cancer Inst, 1993, 85(17): 862-73.

[13] 王世真, 周 前. 核医学正迈进PET时代[J]. 国外医学·放射医学核医学分册 (Foreign Med • Radiol Nucl Med Sect), 1997, 21(5/6): 247.

[14] Higashi K, Veda Y, Yagishita M, et al. FDG PET measurement of proliferative potential of non-small cell lung cancer[J]. J Nucl Med, 2000, 41(1): 85-92.

[15] 姚树展, 张成琪, 陈 静, 等. 18F-脱氧葡萄糖结合PET-CT显像诊断肝恶性肿瘤[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(11): 1214-6.

Yao SZ, Zhang CQ, Chen J, et al. Clinical evaluation of 18F-FDG PET-CT in detecting malignant liver tumors[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(11): 1214-6.

[16] 廖旺军, 罗荣成, 康世均, 等. 应用正电子发射断层显像技术评价聚能刀射频治疗恶性肿瘤的近期疗效[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(4): 376-7.

Liao WJ, Luo RC, Kang SJ, et al. Investigation of short-term therapy results for radiofrequency ablation by positron emission tomography[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(4): 376-7.

[17] Hawkins RA, Hohc H, Glaspy J, et al. The role of positron emission tomography in oncology and other whole body application[J]. Semin Nucl Med, 1992, 22(8): 268-9.

[18] Conti PS, Lilien DL, Hawley K, et al. PET and 18F-FDG in positron tomography for oncology: a clinical update[J]. Nucl Med Biol, 1996, 23(12): 717-35.

[19] 李孟森, 李平风, 李 刚. 甲胎蛋白对细胞增殖的调节作用[J]. 国外医学·肿瘤学分册 (Foreign Med • Oncol Sect), 2000, 27(5): 286-8.

[20] Crippa F, Gavazzi C, Bozzetti F, et al. The influence of blood glucose levels on 18F-FDG uptake in cancer: a PET study in liver metastases from colorectal carcinomas [J]. Tumor, 1997, 83(4): 748-52.

参考文献:

- [1] 袁小林, 张秀林, 赵红, 等. 肝癌患者血清肿瘤标记物联合检测结果的判别分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2000, 7(5): 331-3.
Yuan XL, Zhang XL, Zhao H, et al. Discrimination analyses of the results of circulating tumor markers simultaneous determination in liver cancer patients[J]. Chin Clin Oncol, 2000, 7(5): 331-3.
- [2] 徐白萱, 田嘉禾, 何义杰, 等. FDG-PET在肝脏恶性肿瘤诊断中的应用[J]. 中华核医学杂志, 2002, 22(3): 139-40.
Xu BX, Tian JH, He YJ, et al. Evaluation of liver tumor with 18F-FDG PET[J]. Chin J Nucl Med, 2002, 22(3): 139-40.
- [3] 刘新兰, 王宁菊. 原发性肝癌栓塞化疗后血清AFP浓度与疗效关系的探讨[J]. 广西医学, 2003, 25(1): 7-8.
Liu XL, Wang NJ. The relationship between serum AFP concentration and curative effect in primary hepatic carcinoma after TACE[J]. Guangxi Med J, 2003, 25(1): 7-8.
- [4] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海医科大学出版社, 1993. 562-3.
- [5] 魏东, 邓爱文, 牟成惠. ICA、RIA和ELISA法测定甲胎蛋白的比较[J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(6): 459-60.
Wei D, Deng AW, Mu CH. Determination of serum α -fetoprotein by ICA, RIA and ELISA: a comparative study[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2001, 21(6): 459-60.
- [6] 王易化, 杨静华, 何开路, 等. 甲胎蛋白对肝癌细胞生长的影响1: 人AFP对小鼠H22腹水型肝细胞肝癌RNA合成的促进作用[J]. 中国肿瘤临床 (Chin J Clin Oncol), 1989, 16(5): 293-5.
- [7] 高蕾, 白岚, 南清振, 等. 肝癌患者血清和腹水可溶性肿瘤坏死因子受体-p55的测定[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(7): 641-3.
Gao L, Bai L, Nan QZ, et al. Detection of soluble tumor necrosis factor -p55 levels in the serum and ascitic fluid of patients with hepatocellular carcinoma[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(7): 641-3.
- [8] Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with 18F-fluorodeoxy glucose PET scanning[J]. Radiology, 1993, 188(45): 487-90.
- [9] Sazon DA, Santiago SM, Soohoo GW, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection and staging lung cancer[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(1): 417-21.
- [10] Adler LP, Crowe JP, Kaisi AL, et al. Evaluation of breast mass and axillary lymph nodes with FDG-PET[J]. Radiology, 1987, 148(54): 365-77.
- [11] Okazumi S, Isono K, Enimoto K, et al. Evaluation of liver tumors using 18F-FDG PET characterization of tumor and assessment of effect of treatment[J]. J Nucl Med, 1992, 33(9): 333-9.
- [12] Magrath I, Litvak J. Cancer in developing countries: opportunity and challenge [J]. J Natl Cancer Inst, 1993, 85(17): 862-73.
- [13] 王世真, 周前. 核医学正迈进PET时代[J]. 国外医学·放射医学核医学分册 (Foreign Med · Radiol Nucl Med Sect), 1997, 21(5/6): 247.
- [14] Higashi K, Veda Y, Yagishita M, et al. FDG PET measurement of proliferative potential of non-small cell lung cancer[J]. J Nucl Med, 2000, 41(1): 85-92.
- [15] 姚树展, 张成琪, 陈静, 等. 18F-脱氧葡萄糖结合PET-CT显像诊断肝恶性肿瘤[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(11): 1214-6.

Yao SZ, Zhang CQ, Chen J, et al. Clinical evaluation of 18F-FDG PET-CT in detecting malignant liver tumors[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(11): 1214-6.

[16] 廖旺军, 罗荣成, 康世均, 等. 应用正电子发射断层显像技术评价聚能刀射频治疗恶性肿瘤的近期疗效[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(4): 376-7.

Liao WJ, Luo RC, Kang SJ, et al. Investigation of short-term therapy results for radiofrequency ablation by positron emission tomography[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(4): 376-7.

[17] Hawkins RA, Hohc H, Glaspy J, et al. The role of positron emission tomography in oncology and other whole body application[J]. Semin Nucl Med, 1992, 22(8): 268-9.

[18] Conti PS, Lilien DL, Hawley K, et al. PET and 18F-FDG in positron tomography for oncology: a clinical update[J]. Nucl Med Biol, 1996, 23(12): 717-35.

[19] 李孟森, 李平风, 李刚. 甲胎蛋白对细胞增殖的调节作用[J]. 国外医学·肿瘤学分册 (Foreign Med·Oncol Sect), 2000, 27(5): 286-8.

[20] Crippa F, Gavazzi C, Bozzetti F, et al. The influence of blood glucose levels on 18F-FDG uptake in cancer: a PET study in liver metastases from colorectal carcinomas [J]. Tumor, 1997, 83(4): 748-52.

[回结果列表](#)