

肝细胞性肝癌 ^{18}F -FDG PET 显像与血清甲胎蛋白的相关性研究

商健彪¹, 李彦豪¹, 刘方颖², 曾庆乐¹, 王江云¹, 何晓峰¹, 陈勇¹(第一军医大学南方医院¹介入治疗科,²影像中心, 广东广州 510515)

摘要:目的 探讨肝细胞性肝癌(HCC)的葡萄糖代谢与血清甲胎蛋白(AFP)之间的关系。方法 45例经组织病理学检查证实的HCC患者行全身 ^{18}F -FDG PET显像。测定肿瘤病灶的葡萄糖标准摄取值(SUV)、肿瘤与非肿瘤区SUV比值,分析二者同AFP之间的关系。结果 45例HCC患者中,43例肝内原发病灶及转移的淋巴结其PET显像表现为异常放射性浓聚灶,2例高分化HCC显像结果阴性。线性结果分析表明,AFP同SUV、SUV比值之间存在一定的相关性, r 值分别为0.426($P<0.05$)和0.532($P<0.001$)。结论 HCC ^{18}F -FDG PET显像测得的SUV及SUV比值同血清AFP之间存在显著的相关关系,表明AFP同肿瘤细胞的增殖及代谢有相关性。

关键词:肝细胞性肝癌;脱氧葡萄糖;体层摄影,发射型计算机;甲胎蛋白

中图分类号:R735.705;R817.8 文献标识码:A 文章编号:1000-2588(2004)06-0697-03

^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in hepatocellular carcinoma on positron emission tomography correlates with α -fetoprotein

SHANG Jian-biao¹, LI Yan-hao¹, LIU Fang-ying², ZENG Qing-le¹, WANG Jiang-yun¹, HE Xiao-feng¹, CHEN Yong¹
¹Department of Interventional Radiology, ²Diagnostic Imaging Center, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To investigate whether ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in the primary hepatocellular carcinoma (HCC) correlates with serum α -fetoprotein (AFP). **Methods** Forty-five patients with histologically confirmed HCC underwent whole-body ^{18}F -FDG PET examination. Standardized uptake value (SUV) and tumor-to-nontumor ratio of the SUV (SUVratio) were calculated, and the relationship between serum AFP and glucose metabolism in HCC was analyzed. **Results** Of the 45 cases, the primary tumor and metastatic lymph nodes were clearly displayed on PET images in 43 cases and the well-differentiated tumors were shown negative in the other 2 cases. A linear correlation of the AFP with SUV ($r=0.426$, $P<0.05$) and SUVratio ($r=0.532$, $P<0.001$) was noted. **Conclusion** Serum AFP correlates significantly with both SUV and SUN ratio, indicating that AFP is involved in glucose metabolism and cell proliferation in HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; dexyglucose; tomography, emission computed; alpha-fetoprotein

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]。 ^{18}F -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 ^{18}F -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 ^{18}F -FDG PET显像方法

45例HCC患者均行 ^{18}F -FDG PET全身显像。PET仪为GE Advance型,PET trace回旋加速器、FDG Microlab全自动合成系统为GE公司产品, ^{18}F -FDG放化纯度 $>95\%$ 。受检者空腹6h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 ^{18}F -FDG 296~370 MBq。血糖水平高(>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

收稿日期:2003-12-28

作者简介:商健彪(1968-),男,第一军医大学在读博士研究生,电话:020-61642084

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)]。

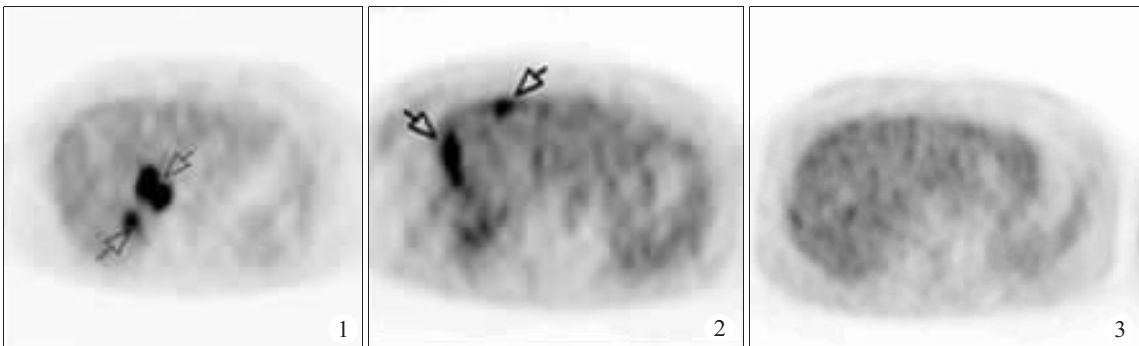


图 1 肝右叶中分化肝癌

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

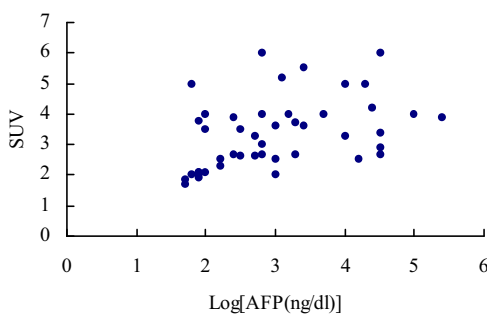


Fig.4

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

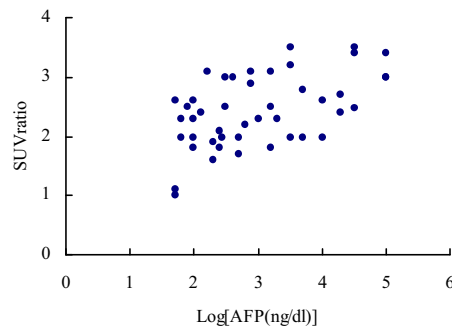


Fig.5

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

3 讨论

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 1~25 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]。

¹⁸F-FDG PET 显像利用 ¹⁸F-FDG 被肿瘤细胞摄取,在磷酸己糖激酶的作用下,形成 ¹⁸F-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^[8-10];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 ¹⁸F-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。¹⁸F-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¹⁸F-FDG PET 显像是一种功能成像^[11-13]。¹⁸F-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^[14-16],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 ¹⁸F-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 ¹⁸F-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 值同肿瘤组织的 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 值同肿瘤组织的 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 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, Hohe 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.