

·临床研究·

^{11}C -乙酸盐 PET/CT 显像在中、高分化肝细胞肝癌复发与转移监测中的应用研究

麻广宇 刘家金 徐白莹 陈英茂 张晓军 刘健 张锦明

100853 北京, 中国人民解放军总医院核医学科

通信作者: 张锦明, Email: zhangjm301@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.04.004

【摘要】目的 探讨 ^{11}C -乙酸盐 PET/CT 显像在中、高分化肝细胞肝癌(HCC)复发与转移监测中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2016 年 12 月行 ^{11}C -乙酸盐和 ^{18}F -FDG PET/CT 躯干显像的 10 例中、高分化 HCC 男性患者, 其中, 中分化 HCC 6 例, 高分化 HCC 4 例。患者经手术或介入治疗后, 甲胎蛋白进行性升高, 比较 ^{11}C -乙酸盐和 ^{18}F -FDG PET/CT 的诊断价值。PET 图像上代谢高于正常肝脏组织的病灶判定为阳性, 低于或类似于正常肝脏组织的病灶判定为阴性。通过勾画感兴趣区计算病灶及本底最大标准化摄取值(SUV_{max})及靶/本底比值(T/B)。所有患者最终通过病理或影像学检查确诊转移或复发。**结果** ^{11}C -乙酸盐显像发现 18 个阳性病灶, 灵敏度为 100%(18/18); ^{18}F -FDG 显像发现 5 个阳性病灶, 灵敏度为 27.8%(5/18); 两种示踪剂同时发现 5 个阳性病灶(在 4 例中分化 HCC 患者中), ^{11}C -乙酸盐显像探测病灶的灵敏度与两种示踪剂联合显像相同。 ^{11}C -乙酸盐显像病灶 SUV_{max} 为 1.3~14.2, T/B 为 1.1~14.3; ^{18}F -FDG 显像病灶 SUV_{max} 为 0.5~3.4, T/B 为 0.6~1.1。8 例患者(13 个病灶)病理证实为肿瘤复发或转移, 2 例患者(5 个病灶)3 个月复查 PET/CT 或 CT 证实为转移。**结论** ^{11}C -乙酸盐显像可显著提高中、高分化 HCC 复发与转移诊断的灵敏度; 推荐使用 ^{11}C -乙酸盐显像用于监测中、高分化 HCC 的复发与转移。

【关键词】 癌, 肝细胞; 氟脱氧葡萄糖 F18; 乙酸盐类; 正电子发射断层显像计算机断层摄影术

基金项目: 国家自然科学基金(81371593)

Application of ^{11}C -acetate PET/CT imaging in the detection of recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma with intermediate and high differentiation Ma Guangyu, Liu Jiajin, Xu

Baixuan, Chen Yingmao, Zhang Xiaojun, Liu Jian, Zhang Jinming

Department of Nuclear Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Zhang Jinming, Email: zhangjm301@163.com

【Abstract】 Objectives To investigate the value of ^{11}C -acetate PET/CT imaging in the detection of the recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma (HCC) with high or medium differentiation. **Methods** A total of 10 patients who underwent surgical or interventional therapy, had moderately or highly differentiated HCC, underwent ^{11}C -acetate and ^{18}F -FDG PET/CT trunk imaging from January 2015 to December 2016 were retrospectively analyzed. Progressive increases in alpha fetoprotein were observed in the patients after the treatment. ^{11}C -acetate and ^{18}F -FDG PET/CT scan were performed on the patients in one week, and the diagnostic values of the two tracers were compared. In the PET images, the lesion was positive when the metabolic level of the lesion was higher than that of a normal liver tissue and negative when the metabolic level of the lesion was lower than or same as that of a normal liver tissue. The maximum standardized uptake value(SUV_{max}) and the ratio of target to background(T/B) were calculated by outlining the areas of interest. All patients were diagnosed with metastasis or recurrence by pathology or imaging examination. **Results** Six patients had moderately differentiated HCC and four patients had

highly differentiated HCC. ^{11}C -acetate imaging revealed 18 positive lesions, and the sensitivity was 100% (18/18). Five positive lesions were found in ^{18}F -FDG images, and the sensitivity was 27.8%(5/18). Two tracers revealed five positive lesions (in four patients with moderately differentiated HCC). The sensitivity of ^{11}C -acetate imaging to detect lesions was the same as that of double tracers combined imaging. The SUV_{max} range of ^{11}C -acetate imaging was 1.3–14.2, and the range of T/B was 1.1–14.3. The SUV_{max} range of ^{18}F -FDG imaging was 0.5–3.4, and the range of T/B was 0.6–1.1. Eight patients (13 lesions) were pathologically confirmed to have tumor recurrence or metastasis, and two patients (5 lesions) proved to be metastatic after 3 months of follow-up. **Conclusions** ^{11}C -acetate imaging can significantly improve the sensitivity of the diagnosis of recurrence and metastasis of moderately and highly differentiated HCC. ^{11}C -acetate imaging is expected to replace ^{18}F -FDG imaging in monitoring recurrence and metastasis in moderately and highly differentiated HCC.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Fluorodeoxyglucose F18; Acetates; Positron emission tomography computed tomography

Fund program: National Natural Science foundation of China(81371593)

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的恶性肿瘤之一,病死率较高。 ^{18}F -FDG PET/CT 显像常用于恶性肿瘤的诊断、临床分期及预后评估,但其诊断原发 HCC 的灵敏度不高,假阴性率可达 40%~50%^[1]。 ^{18}F -FDG 与 ^{11}C -乙酸盐 PET/CT 显像具有一定程度的互补性,常用于 HCC 的诊断^[2]、临床分期^[3-4]及肝脏肿瘤的鉴别诊断^[5-6]。先前关于 ^{18}F -FDG 及 ^{11}C -乙酸盐双示踪剂在 HCC 患者中的应用研究中包含了低、中、高分化的 HCC 3 种不同分化类型,并未对特定的病理类型选择不同示踪剂进行显像^[2,7-8]。笔者仅对中、高分化 HCC 患者进行双示踪剂显像,初步探讨 ^{11}C -乙酸盐单示踪剂 PET/CT 显像能否取代双示踪剂显像用于监测中、高分化 HCC 患者的复发与转移。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析从 2015 年 1 月至 2016 年 12 月于我院行 ^{11}C -乙酸盐和 ^{18}F -FDG PET/CT 躯干显像的 10 例中、高分化 HCC 患者。入选患者均为男性,年龄 27~74 岁,平均年龄(55.5±13.7)岁。所有患者均为手术或介入治疗后 6~20 个月的 HCC 患者,其中 6 例为中分化 HCC,4 例为高分化 HCC。纳入标准:中、高分化 HCC 患者在病情监测过程中发现甲胎蛋白水平升高,临床怀疑复发或转移。排除标准:低分化 HCC 患者。入选患者一周内行 ^{18}F -FDG 和 ^{11}C -乙酸盐 PET/CT 检查。所有患者最终

通过病理或我院影像学检查确诊转移或复发。所有患者或家属对本研究均知情并签署了知情同意书。

1.2 检查方法

^{18}F -FDG 和 ^{11}C -乙酸盐均为我科合成,放化纯度大于 95%,按中国药典标准规定行 24 h 细菌培养及凝胶法细菌内毒素检测(次日检测),结果均为阴性。患者空腹 4~6 h,在安静环境中休息 10~15 min,经静脉注射 2.96~4.44 MBq/kg ^{18}F -FDG 后安静休息 45~60 min,使用德国西门子 Biograph 64 型 PET/CT 行 5 床位躯干采集。CT 的管电流为 100 mAs,管电压为 120 kV,旋转时间为 0.5 s,螺距为 0.9,层厚为 5 mm。CT 图像用于随后 PET 衰减校正。PET 采用三维发射采集,2 min/床位。PET 重建采用点扩散技术的迭代法(TureX),使用 3 次迭代和 21 个子集,图像矩阵为 172 mm×172 mm,4 mm 半高宽的高斯滤波,加散射校正。 ^{18}F -FDG 检查后 1 周内行 ^{11}C -乙酸盐 PET/CT 检查。患者空腹 4~6 h,经静脉注射 2.96~4.44 MBq/kg ^{11}C -乙酸盐,5 min 后使用上述相同设备和方法行躯干采集。

1.3 图像分析

由 2 位高级职称核医学医师在不知患者病理分级的情况下对 PET/CT 图像进行分析并测定病灶及本底 SUV_{max} 。 SUV_{max} 取 2 位医师所得数值的平均值。PET 图像上代谢高于正常肝脏组织的病灶判定为阳性,低于或类似于正常肝脏组织的病灶判定为阴性。如 2 位医师意见不一致则通过共同讨论判定病灶阳性或阴性。PET 显像未见放射性异常浓聚

者,根据同机CT或其他影像学资料确定病灶位置,用视觉融合的方法在相对应部位勾画与病灶相同大小的ROI。

2 结果

10例中、高分化HCC患者的临床资料及 ^{11}C -乙酸盐、 ^{18}F -FDG显像结果见表1。 ^{11}C -乙酸盐显像发现18个阳性病灶,灵敏度为100%(18/18); ^{18}F -FDG显像发现5个阳性病灶,灵敏度为27.8%(5/18);两种示踪剂同时发现5个阳性病灶(在4例中分化HCC患者中), ^{11}C -乙酸盐显像探测病灶的灵敏度与双示踪剂联合显像相同。 ^{18}F -FDG显像发现2例中分化(图1)和4例高分化HCC(图2)病灶显像为阴性。 ^{11}C -乙酸盐显像病灶的 SUV_{max} 为1.3~14.2,靶/本底比值(the ratio of target to background, T/B)为1.1~14.3; ^{18}F -FDG显像病灶的 SUV_{max} 为0.5~3.4, T/B为0.6~1.1。8例患者(13个病灶)病理证实为肿瘤复发或转移,2例患者

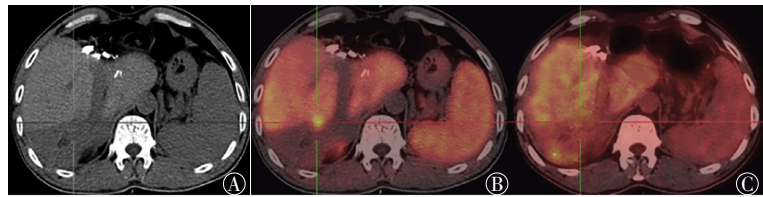


图1 中分化肝细胞肝癌患者的 ^{11}C -乙酸盐及 ^{18}F -FDG PET/CT显像图 患者男性,51岁,肝右后叶切除术后半,AFP进行性增高。图中,A:CT横断位显示术区片状低密度影(十字线所示);B: ^{11}C -乙酸盐PET/CT融合图横断位显示切缘局限性浓聚灶(十字线所示);C: ^{18}F -FDG PET/CT融合图横断位显示切缘相同位置无明显异常放射性摄取(十字线所示)。FDG:氟脱氧葡萄糖;PET/CT:正电子发射断层显像计算机断层摄影术;AFP:甲胎蛋白。

Fig.1 ^{11}C -acetate and ^{18}F -FDG PET/CT imaging in patient with moderately differentiated hepatocellular carcinoma

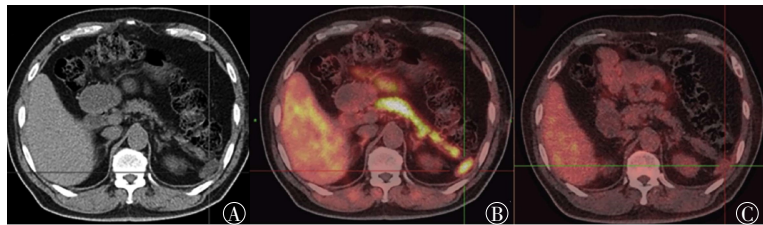


图2 高分化肝细胞肝癌患者的 ^{11}C -乙酸盐及 ^{18}F -FDG PET/CT显像图 患者男性,63岁,肝左叶肿瘤切除术后1年,AFP进行性增高。图中,A:CT横断位显示胰尾外侧实性结节(十字线所示);B: ^{11}C -乙酸盐PET/CT融合图横断位显示结节异常放射性浓聚(十字线所示);C: ^{18}F -FDG PET/CT融合图横断位显示结节无明显异常放射性摄取(十字线所示)。FDG:氟脱氧葡萄糖;PET/CT:正电子发射断层显像计算机断层摄影术;AFP:甲胎蛋白。

Fig.2 ^{11}C -acetate and ^{18}F -FDG PET/CT imaging in patient with highly differentiated hepatocellular carcinoma

表1 10例男性中、高分化肝细胞肝癌患者的临床资料及 ^{11}C -乙酸盐、 ^{18}F -FDG PET/CT显像结果

Table 1 Clinical data and ^{11}C -acetate and ^{18}F -FDG PET/CT results of 10 male cases of moderately and highly differentiated hepatocellular carcinoma

序号	年龄	肝炎病史	AFP/ ($\mu\text{g/L}$)	病理类型	病灶数目	病变位置	病变大小/ ($\text{cm}\times\text{cm}$)	^{11}C -乙酸盐			^{18}F -FDG		
								SUV_{max}	T/B	阳性(+)/ 阴性(-)	SUV_{max}	T/B	阳性(+)/ 阴性(-)
1	46	+	263.56	中分化	2	肝内	2.7 \times 2.0	4.0	1.2	+	3.4	1.1	+
							4.3 \times 2.4	4.4	1.3	+	3.4	1.1	+
2	51	+	102.82	中分化	2	肝内	1.3 \times 0.9	5.7	1.8	+	2.4	0.9	-
							2.7 \times 2.0	5.1	1.6	+	2.8	1.1	+
3	69	+	97.10	高分化	1	肝内	1.0 \times 0.8	3.9	1.1	+	1.8	0.6	-
4	56	+	223.62	中分化	1	肝内	9.0 \times 6.8	6.0	1.4	+	2.5	0.9	-
5	74	+	69.81	高分化	1	肝内	9.8 \times 7.7	14.2	3.2	+	3.3	0.9	-
6	53	+	>24 200	中分化	2	肝内	2.9 \times 2.2	4.2	1.5	+	3.1	0.8	-
							1.6 \times 1.2	6.2	2.2	+	3.2	1.1	+
7	49	+	476.09	中分化	1	肝内	2.1 \times 1.6	4.5	1.6	+	2.7	0.9	-
8	67	+	81.62	高分化	2	肝内	3.1 \times 2.5	6.7	1.7	+	2.9	1.0	-
							2.1 \times 1.9	5.8	1.5	+	3.0	0.9	-
9	27	+	611.42	中分化	2	肝内	2.4 \times 1.4	7.1	1.8	+	2.8	1.0	-
							2.2 \times 1.4	6.5	1.7	+	3.0	1.1	+
10	63	+	371.50	高分化	4	肝内	1.6 \times 1.1	3.9	1.6	+	3.0	1.0	-
						脾门区	3.0 \times 1.6	4.3	14.3	+	0.6	1.0	-
						腹膜后	1.5 \times 1.3	5.5	9.2	+	0.5	0.8	-
						小网膜	0.9 \times 0.7	1.3	3.3	+	0.6	1.0	-

注:表中,“+”为阳性,“-”为阴性;FDG:氟脱氧葡萄糖;PET/CT:正电子发射断层显像计算机断层摄影术;AFP:甲胎蛋白; SUV_{max} :最大标准化摄取值;T/B:靶/本底比值。

(5个病灶)3个月后我院复查 PET/CT 或 CT 证实为转移。

3 讨论

HCC 在我国是常见的恶性肿瘤之一。及时且准确地判断 HCC 治疗后的残存、复发或转移情况直接关系到临床治疗方案的选择及患者预后。¹⁸F-FDG PET/CT 显像在大多数恶性肿瘤的疗效监测及评估中发挥着越来越大的作用,但对 HCC 原发灶的诊断效果不佳,尤其是在高分化 HCC 患者中。¹⁸F-FDG PET/CT 显像中 ¹⁸F-FDG 在细胞内的浓聚程度取决于细胞内磷酸激酶活性和葡萄糖-6-磷酸酶活性之比,分化较好的肿瘤细胞内含有较高浓度的葡萄糖-6-磷酸酶,去磷酸化水平高,可以加速 ¹⁸F-FDG 的细胞转出过程^[9],因此,高分化 HCC 病灶细胞内 ¹⁸F-FDG 的含量较低,常表现为假阴性。在对 HCC 转移灶的 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像研究中, Park 等^[4]发现 ¹⁸F-FDG 比 ¹¹C-乙酸盐更具优势;而 Ho 等^[7]的研究结果表明对 HCC 转移灶应用 ¹¹C-乙酸盐单示踪剂显像似乎有一定的优势。本研究结果与 Ho 等^[7]的研究结果大致相同,在高分化 HCC 中, ¹¹C-乙酸盐显像发现 8 个病灶,而 ¹⁸F-FDG 显像均为假阴性;在中分化 HCC 中, ¹⁸F-FDG 显像的阳性率也仅为 50%,因此,对中、高分化 HCC 转移及复发病灶应用 ¹¹C-乙酸盐与 ¹⁸F-FDG 双示踪剂显像并没有明显的优势。

¹¹C-乙酸盐作为氨基酸及甾醇合成的前体,可以从另一方面反映肿瘤代谢情况不受葡萄糖去磷酸化的影响,是一种很有潜力的正电子显像剂,已广泛应用于多种高分化、低度恶性的肿瘤显像中,可弥补 ¹⁸F-FDG 显像的不足。乙酸盐参与细胞脂代谢,恶性肿瘤细胞脂类代谢比正常细胞活跃, ¹¹C-乙酸盐进入体内后较多地进入癌细胞中,其进入量与反映肿瘤增殖程度的脂肪及磷脂膜合成量呈正相关^[10-11]。此外, ¹¹C-乙酸盐显像还可用于前列腺癌^[12]及肾脏肿瘤^[13]的诊断及分期。本研究中 ¹¹C-乙酸盐 PET/CT 显像 10 例患者均为阳性,且总共发现 18 个病灶,对中、高分化 HCC 的复发与转移的探测灵敏度明显高于 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像,与双示踪剂联合显像灵敏度相同。

本研究仅针对治疗后高度怀疑复发与转移的中、高分化 HCC 患者进行双示踪剂显像,并未纳

入低分化 HCC 患者。研究结果表明 ¹¹C-乙酸盐显像可显著提高中、高分化 HCC 的复发与转移诊断的灵敏度,且推荐使用 ¹¹C-乙酸盐显像用于监测中、高分化 HCC 的复发与转移。本研究的不足之处在于病例数相对较少,笔者所在课题组的下一步工作将继续对现有结论作进一步验证。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 麻广宇负责研究命题提出、设计及试验,以及论文起草;刘家金负责数据采集、处理及技术支持;徐白萱及陈英茂负责试验指导;张晓军及刘健负责药物制备;张锦明负责命题提出及设计,试验指导及论文起草、最终版修订。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Larsson P, Arvidsson D, Björnstedt M, et al. Adding ¹¹C-acetate to ¹⁸F-FDG at PET Examination Has an Incremental Value in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma[J]. Mol Imaging Radionucl Ther, 2012, 21(1): 6-12. DOI: 10.4274/Mirt.87.
- [3] Cheung TT, Ho CL, Lo CM, et al. ¹¹C-acetate and ¹⁸F-FDG PET/CT for clinical staging and selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation on the basis of Milan criteria: surgeon's perspective[J]. J Nucl Med, 2013, 54(2): 192-200. DOI: 10.2967/jnumed.112.107516.
- [4] Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of ¹⁸F-FDG and ¹¹C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. J Nucl Med, 2008, 49(12): 1912-1921. DOI: 10.2967/jnumed.108.055087.
- [5] Huo L, Dang Y, Lv J, et al. Application of dual phase imaging of ¹¹C-acetate positron emission tomography on differential diagnosis of small hepatic lesions[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(5): e96517 [2018-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4015995>. DOI: 10.1371/journal.pone.0096517.
- [6] Magini G, Farsad M, Frigerio M, et al. C-11 acetate does not enhance usefulness of F-18 FDG PET/CT in differentiating between focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma[J]. Clin Nucl Med, 2009, 34(10): 659-665. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181b53488.
- [7] Ho CL, Chen S, Cheng TK, et al. PET/CT characteristics of isolated bone metastases in hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2011, 258(2): 515-523. DOI: 10.1148/radiol.10100672.
- [8] Ho CL, Chen S, Yeung DW, et al. Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma[J]. J Nucl Med, 2007, 48(6): 902-909. DOI: 10.2967/jnumed.106.036673.
- [9] Yoon KT, Kim JK, Kim DY, et al. Role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis

- in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*, 2007, 72 Suppl 1: S104-110. DOI: 10.1159/000111715.
- [10] 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(2): 117-122.
- [11] Salem N, Kuang Y, Corn D, et al. [(Methyl)¹⁻¹⁴C]-acetate metabolism in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Imaging Biol*, 2011, 13(1): 140-151. DOI: 10.1007/s11307-010-0308-y.
- [12] Polanec SH, Andrzejewski P, Baltzer PAT, et al. Multiparametric [¹¹C]Acetate positron emission tomography-magnetic resonance imaging in the assessment and staging of prostate cancer [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180790[2018-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515396>. DOI: 10.1371/journal.pone.0180790.
- [13] Ho CL, Chen S, Ho KM, et al. Dual-tracer PET/CT in renal angiomyolipoma and subtypes of renal cell carcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(11): 1075-1082. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318266-cde2.
- (收稿日期: 2018-01-12)

《国际放射医学核医学杂志》第五届编辑委员会成员名单

顾问 程天民 柴之芳 王世真 吴德昌 张景源 周 前

总编辑 樊飞跃

副总编辑 黄 钢 苏 旭 谭 建 田嘉禾 赵 军 朱茂祥

编辑委员 (含总编辑、副总编辑)

蔡建明 曹建平 陈 跃 陈肖华 邓大平 樊飞跃 樊赛军 冯 珏 冯彦林 高 硕
 关晏星 郭国祯 何建军 何淑雅 何 薇 何作祥 黄 钢 姜 炜 蒋宁一 金顺子
 鞠永健 匡安仁 李 林 李宝生 李 彪 李殿富 李 方 李健丁 李林法 李全太
 李险峰 李小东 李亚明 李幼忱 梁 莉 刘建军 刘建香 刘 强 刘晓冬 刘兴党
 刘玉龙 刘增礼 吕玉民 马云川 孟爱民 莫 逸 秦 岚 邵春林 沈 婕 石洪成
 史春梦 宋娜玲 苏 旭 粟永萍 谭 建 唐明灯 田嘉禾 涂 彧 王春祥 王俊杰
 王全师 王荣福 王淑侠 王雪梅 王仲文 王自正 吴 华 吴翼伟 徐文贵 徐志勇
 严惟力 袁卫红 袁志斌 张 宏 张永学 张遵城 赵 军 赵晋华 赵新明 周平坤
 朱茂祥 卓维海 阎紫宸(中国台湾) 王海潮(美国) 周道红(美国) Bing Wang(日本)
 Albert Abram Driedger(加拿大) Ping Wang(美国) Eliot M. Rosen(美国)

通讯编委 陈文新 陈志军 樊 卫 高再荣 郭 阳 贺小红 胡 斌 黄建敏 贾 强 李百龙
 李剑明 林岩松 农天雷 秦永德 任志刚 王善强 王小春 徐 荣 徐文清 徐 颖
 杨 波 杨爱民 杨吉刚 查金顺 于丽娟 张照辉 朱朝晖 朱国英 朱应葆 邹 跃
 邹仲敏

(以上按姓氏汉语拼音排序)