

18 F - FDG PET - CT 在胃癌诊断治疗中的应用

蒲 竞¹, 王玉斌², 崔兰兰²

(1. 兰州市第二人民医院 普外科, 甘肃 兰州 730046; 2. 甘肃省人民医院 PET-CT 中心, 甘肃 兰州 730000)

摘 要:胃癌已成为人类癌症死亡的主要原因之一,其发病率及病死率仍在迅速增长。MSCT 是临床术前评估进展期胃癌分期的主要影像学检查方法,但对区域淋巴结转移的检测存在局限性,也难以准确判断有无远处转移灶,而正电子发射断层与计算机断层扫描显像(positron emission tomography and computer tomography, PET/CT)具有较高的敏感性和特异性,在这两方面却显示出较大的优势,在胃癌早期诊断、TNM 分期、化疗疗效监测及术后复发中具有重要的临床应用价值。

关键词:正电子发射体层显像;体层摄影术;X 线计算机;胃癌

中图分类号:R817.4

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一,其死亡率位居各种恶性肿瘤的前列,全世界每年死于胃癌的人数约 65 万。我国每年死于胃癌的患者近 7 万,属于世界较高发地区。当前我国胃癌的早期诊断率仍较低, I、II 期的胃癌诊断率不足 30%^[1]。提高胃癌疗效的关键是提高早期发现和早期诊断的水平。MSCT 是临床术前评估进展期胃癌分期的主要影像学检查方法,但对区域淋巴结转移的检测存在局限性,也难以准确判断有无远处转移灶,而正电子发射断层与计算机断层扫描显像(positron emission tomography and computer tomography, PET/CT)在这两方面却显示出较大的优势,在胃癌早期诊断、TNM 分期、化疗疗效监测及术后复发中具有重要的临床应用价值。

1 PET 及 PET - CT 简述

PET 是核医学最先进的无创性影像技术,它以解剖断层图像的形式显示生化物质在活体组织器官随时间的分布,最初在研究大脑和心脏的生理、病理中显示出独特的价值。近 10 年来,在肿瘤诊断治疗中应用的特殊价值已得到肯定并迅速应用于临床。

PET 实际上是同位素示踪技术在影像医学中的应用。利用生命基本元素的同位素(11 碳、13 氮、15 氧、18 氟等)标记各种参与代谢的物质,这些同位素发射的正电子在体内产生 γ 光子。当这些标记化合物(显像剂)引入人体后,通过 PET 仪的探测和计算机处理可以得到这些化合物在体内分布的各向断层和三维立体图像。这些图像反映的是活体在生理状态下的生化代谢情况,具有其他影像技术不

可比拟的优点。由于可标记的生化物质相对是无限的,所以显示各种生命活动图像的潜力也是无限的。目前通过 PET 影像技术已获得人活体各种代谢(葡萄糖、氨基酸、核酸、氧、胆碱等)图像,也获得了活体多种受体(多巴胺、鸦片、5-羟色氨、 γ -氨基丁酸、肾上腺素、乙酰胆碱等)分布图像及其他(血流灌注显像、乏氧显像、基因表达显像等)图像^[2]。PET 采用全身扫描,很容易从众多的断层层面中发现异常,不易漏掉病灶。但图像的分辨率较低(4~5mm),代谢断层图的解剖参照也不够清晰,不利于对病灶的准确定位。为了克服 PET 影像的弱点,人们寻找了多种图像融合的方法试图将代谢图像和解剖图像(CT、MRI)进行融合。1999 年 Charron 等首先报道了 PET CT 同机检查的临床应用^[3]。PET-CT 的同机检查,充分发挥了 PET 的优势,又利用 CT 的长处克服了 PET 的弱点,很好地解决了两种技术图像融合难题。

2 ¹⁸F - FDG 诊断肿瘤的原理

目前在临床上应用最为成熟的 PET 检查方式是葡萄糖代谢显像。葡萄糖是人体最主要的能量来源,也为肿瘤组织生长所必须,这是¹⁸F - FDG PET 显像的基础。自动合成装置利用正电子核素¹⁸F 取代葡萄糖分子中一个羟基得到了¹⁸F - FDG(2-¹⁸F-2-脱氧-D-葡萄糖)。¹⁸F - FDG 即¹⁸F 标记的脱氧葡萄糖,它是一种葡萄糖的类似物,进入细胞后被磷酸化形成 6-磷酸 - FDG,但是不能进一步代谢而聚集在细胞内,因此,¹⁸F 可用 PET 仪探测并重建成像,通过观察¹⁸F - FDG 在体内的分布和动态变化过程,可以了解局部组织、器官的功能代谢情

况。大量摄取 ^{18}F -FDG是所有恶性肿瘤的共同特征。肿瘤细胞内由于葡萄糖转运mRNA的表达增加,葡萄糖转运蛋白Glut1和Glut2水平升高并在其帮助下进入细胞内,在同样增高的乙糖激酶作用下磷酸化为6-磷酸- ^{18}F -FDG,而肿瘤细胞的葡萄糖-6-磷酸酶水平下调,与天然葡萄糖在结构上的差异使其不能进一步参与代谢生成ATP。在磷酸酶的作用下,6-磷酸- ^{18}F -FDG可以再转变为 ^{18}F -FDG并被转运出细胞。使得 ^{18}F -FDG在肿瘤细胞中摄取增加,但不被进一步分解而在肿瘤细胞中积聚。在代谢达到平衡时,停留在细胞内的6-磷酸- ^{18}F -FDG的量反映了组织细胞的葡萄糖代谢水平。肿瘤组织生长代谢旺盛,需要消耗大量的营养物质,对葡萄糖的利用也明显高于正常组织。为了对组织摄取 ^{18}F -FDG进行统一的定量评价,在PET显像中常采用 ^{18}F -FDG标准化摄取值(standardizeuptakevalue, SUV)作为参数。SUV代表选定区域单位质量组织摄取 ^{18}F -FDG与全身平均单位质量摄取 ^{18}F -FDG的比值。另外可以选择肿瘤/正常组织比值作为摄取 ^{18}F -FDG半定量参数^[2]。

3 ^{18}F -FDG PET-CT在胃癌诊断中的应用

胃癌恶性程度高,预后差,术后总的5年生存率低,仅为20%~30%。由于影响胃癌患者预后因素较多,术前准确检测肿瘤的大小、侵犯胃壁的程度、局部淋巴结侵犯的情况、及远器官转移情况,对治疗方案的选择和预后的判断是十分重要的。目前临床上诊断胃癌多以消化道钡餐、胃镜及多层螺旋CT(MSCT)检查为主,PET-CT的问世,使得胃癌诊断的准确性和临床分期有了显著的提高。NCCN(National Comprehensive Cancer Network)2008年胃癌临床实践指南已把PET-CT列为胃癌术前的常规检查。

3.1 PET-CT对胃癌原发灶的诊断与鉴别

PET-CT对原发胃癌的诊断特别是进展期胃癌的诊断价值较大,但是在诊断早期胃癌上的价值很有限。Mochiki等^[4]在74例胃癌患者 ^{18}F -FDG PET-CT检查的前瞻性研究中发现 ^{18}F -FDG PET-CT对进展期胃癌(T2-T4期)的诊断敏感性为90%,对早期胃癌诊断的敏感性仅为40%。Berger等^[5]报道,肿瘤细胞对 ^{18}F -FDG的摄取值与细胞的粘液含量呈负相关,所以在印戒细胞癌和粘液细胞癌中由于肿瘤细胞含量相对于粘液含量少,而导致

这些肿瘤细胞对 ^{18}F -FDG摄取值减低。Mochiki等^[4]对胃癌患者摄取FDG的情况采用SUV进行半定量分析,结果表明原发胃癌SUV高低与肿瘤的大小及肿瘤侵犯的程度有显著相关,也就是说随着肿瘤对胃壁累及程度的加深,肿瘤SUV随之增高,这说明肿瘤SUV与肿瘤的进展情况有密切关系,对肿瘤的T分期有一定的参考价值。国内王友良等^[6]研究胃癌的 $\text{SUV}_{\text{max}}=1.2\sim 18.9$,平均 8.25 ± 5.0 而胃良性病变的 $\text{SUV}_{\text{max}}1.2\sim 5.0$ 平均 3.0 ± 1.1 。胃癌的SUV平均值明显高于良性胃病,以 $\text{SUV}_{\text{max}}=2.5$ 为阈值,PET显像诊断胃癌的灵敏度为90.9%,真阳性率为58.8%,真阴性率为85.7%。有80%的溃疡和37.5%的胃炎 SUV_{max} 大于2.5,这对胃癌的诊断带来很大困难,导致准确率只有66.7%。在PET FDG代谢显像中,正常胃常有 ^{18}F -FDG的聚集,这可能与胃平滑肌持续蠕动所致生理性摄取有关,也可能是代谢活跃的胃黏膜或吞咽的分泌物。胃对 ^{18}F -FDG的摄取是多变的, SUV_{max} 通常小于3,但也可高达5~6^[7,8]。这成为胃部疾病PET诊断的陷阱,对诊断带来很大干扰。胃的生理性摄取多为线形或环状,但小的环形可类似坏死的淋巴结,胃收缩时胃壁呈不均匀摄取也可类似局部异常。正常健康者中,胃部生理性摄取的SUV平均值为 1.88 ± 0.82 。行PET-CT检查的受检者都要求在上机扫描前饮水500ml,以更清楚地显示胃部病灶,还可以减少胃部生理性摄取的干扰。在一般情况下,胃部生理性摄取程度较低,并且正常胃部的 ^{18}F -FDG摄取普遍较均匀,形态多为环形,无明显的局灶性浓聚灶,这种表现能很好地区分胃部疾病摄取和胃生理性摄取,但弥漫性胃癌或弥漫性胃炎与胃生理性摄取的区分仍很困难。一般胃贲门部及食管-胃连接处的 ^{18}F -FDG摄取普遍较其他胃部要高,Kamimura等^[9]也报道证实了这一点,在胃水充盈的情况下食管-胃连接处的SUV为 2.21 ± 0.38 ,明显高于胃上区(1.82 ± 0.89)、胃中区(1.73 ± 0.56)和胃下区(1.48 ± 0.49),这是由于为了防止胃食管反流食管末端的括约肌收缩所致。在胃部PET显像诊断要充分考虑到这一点。

3.2 ^{18}F -FDG PET-CT对胃癌区域淋巴结转移的检测

胃癌区域淋巴结转移是术后复发的一个危险因素,因此在术前检出胃癌局部转移淋巴结,对胃癌的分期、指导治疗、减少术后复发等方面均具有重要的意义。PET显像可以一次检查全身成像,除显示胃

癌病灶外,还可以提供周围淋巴结是否有转移的信息,从而帮助术前分期和手术方案的确定,是一种有较高价值的检查手段。Yeung 等^[10] 研究报道¹⁸F-FDG PET 显像对于区域淋巴结转移瘤诊断的灵敏性是 22%,准确率为 81%。而 Kim 等^[11] 报道在晚期胃癌中 PET 探查淋巴结转移的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 40%、95%、91% 和 56%。Mochiki 等^[12] 报道的灵敏度更低,只有 20.6%,这可能与胃癌的病理类型和 PET 显像的分辨率有关。CT 和 PET 结合有助于提高探测淋巴结转移的灵敏度。对于胃癌患者虽然探查淋巴结转移的灵敏度不高,但 PET 检查为全身检查,对远处大于 1cm 的淋巴结转移诊断价值较高,这对协助临床诊断和确定治疗方案具有重要价值。

3.3 ¹⁸F-FDG PET-CT 对胃癌远处转移灶的检测

胃癌转移常见部位为肝、骨骼、脑、肺及腹腔淋巴结和腹膜。在很多情况下,胃癌患者体格检查或其他影像学检查诊断为局部病变,一次 PET-CT 全身扫描不易漏掉远处转移病灶,更容易了解患者肿瘤病灶的全貌。经过 PET 显像后有三分之一病例可能改变分期。这对于胃癌患者尽快明确分期、确定治疗方案、减少诊断治疗中走弯路意义重大。黄盛才等^[13] 报道,PET/CT 对胃癌远处转移灶检测的准确率为 80.8%,灵敏性为 93.2%。故 PET/CT 在胃癌远处转移灶的诊断中有着比较高的准确率,且明显高于螺旋 CT。Rankin 等^[14] 道,在 25 例胃癌、食管癌患者中,PET 检出 1 例肝转移和 7 例其他远处转移,CT 均未检出。肖亚景等人^[15] 研究 PET 显像发现的病灶最常见位于腹主动脉旁淋巴结及腹膜后淋巴结,其他依次为纵隔、肝及肺,盆腔少见,符合胃癌淋巴转移规律。

3.4 ¹⁸F-FDG PET-CT 对胃癌治疗疗效的监测

胃癌的正确分期对确定治疗方法和制定治疗方案非常重要。目前评价化疗疗效仍缺少可靠的预测因子,影像学手段往往通过肿瘤形态改变到一定程度作为化疗是否有效的评价标准,只有在化疗的晚期才能发现治疗是否有效,而不能在化疗过程中预测疗效,更不能在化疗期间指导修改和调整治疗方案。¹⁸F-FDG PET 显像对于胃癌化疗效果的监测和评价具有显著的优势。化疗药物的细胞毒性可以在几小时甚至几分钟内影响到葡萄糖的利用^[16]。根据化疗前后肿瘤组织摄取¹⁸F-FDG 的变化,常能在形态发生改变前灵敏地检测出病灶对治疗的反应,

这为早期临床治疗效果的监测提供客观的评价依据。无论体内还是体外试验都发现化疗后肿瘤组织的¹⁸F-FDG 摄取率下降,所以,¹⁸F-FDG PET-CT 可以通过化疗前后组织对¹⁸F-FDG 摄取值的变化来判断治疗是否有效,所以在化疗早期形态学还未出现变化时就可以判断肿瘤细胞对化疗是否有反应。Ouk 等^[17] 通过胃癌患者化疗前后的葡萄糖代谢下降过程来预测化疗疗效,对化疗后 14d 的患者进行¹⁸F-FDG PET 检查,结果用来预测 3 个月后的化疗疗效,他们发现能准确预测化疗反应,对化疗有效患者的预测值为 77%,而对化疗无效患者的预测值为 86%。所以¹⁸F-FDG PET-CT 能通过化疗前、后肿瘤组织对¹⁸F-FDG 摄取的变化来对化疗疗效进行准确监测,它不仅有助于化疗有效患者进行进一步治疗,也能及早发现对化疗不敏感的患者,从而及时调整和修改化疗方案,以便制定出个体化的治疗方案。

3.5 ¹⁸F-FDG PET/CT 对胃癌术后复发的检测

胃癌术后复发率高达 61%^[18],是胃癌死亡率高的主要原因。目前监测胃癌术后复发及转移的方法有多种,血生化指标多数特异性不高;胃镜只能了解局部是否有残留或复发,无法判断远处转移情况;CT 根据胃壁是否增厚判断是否复发缺乏特异性,且远处大或聚合的淋巴结转移才能检出,孤立或局部转移则无法与正常组织区分。而且胃癌术后解剖层次破坏,解剖定位标志消失,残胃和周围组织器官的相对位置改变,对复发胃癌的定位也较困难。由于肿瘤组织和炎性组织、瘢痕组织的¹⁸F-FDG 摄取率不同,PET-CT 显像就可以从代谢的角度较为准确地判断和区分是术后肿瘤残余、复发还是治疗后的纤维瘢痕组织。在一些血清学肿瘤标记物水平升高而影像学检查结果显示为阴性或怀疑可能复发患者的临床诊断上,PET-CT 能对胃癌复发进行正确诊断并能准确定位和指导治疗。De Potter 等^[19] 研究结果显示,PET 诊断胃癌术后复发的灵敏度及特异性分别为 70% 和 69%,阳性及阴性预测值分别为 78% 和 69%。

¹⁸F-FDG PET-CT 对胃癌的诊断灵敏度高,假阳性低,无任何痛苦和风险;对于远处淋巴结、肝、骨骼等转移探测效率高,一次性成像可以对全身进行检查,对于临床准确分期,术后在分期以及治疗方案的制定和疗效的评价均有重要作用。但也要注意胃本身的生理性摄取和非特异性炎症的影响,以及术后局部组织创伤和炎性改变,FDG 摄取高时,应全

面慎重做出恶性肿瘤的诊断。随着国内 PET/CT 的大范围引进,临床病例的增多,相信 ^{18}F -FDG PET-CT 在胃癌的诊断、分期、疗效评价、术后再分期等方面将会发挥越来越大的作用。

参考文献:

- [1] 吴阶平,裘法祖. 黄家驹外科学[M]. (第6版). 北京:人民卫生出版社,2000:12.
- [2] 潘中允. PET 诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005,8-26.
- [3] Charron M, Beyer T, Kinahan PE, et al. Whole body FDG PET and CT imaging of malignancies using a combined PET CT scanner[J]. J Nucl Med, 1999, 40: 256.
- [4] Mochiki E, Kuwano H, Kato H, et al. Evaluation of ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose Positron emission tomography for gastric cancer[J]. World J Surg, 2004, 28(3): 247-253.
- [5] Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, et al. FDG-PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features[J]. Am J Roentgenol, 2000, 174(4): 1005-1008.
- [6] 王友良. ^{18}F -FDG PET 显像在胃癌诊断中的临床价值[J]. 肿瘤学, 2008, 14(11): 913-915.
- [7] Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants[J]. Radiographics, 1999, 19(1): 61-77.
- [8] 孙达. ^{18}F -FDG 在人体内正常的生理学和良性病理学摄取和分布[J]. 实用肿瘤, 2005, 20(2): 89-92.
- [9] Kamimura K, Fujita S, Nishii R, et al. An analysis of the physiological FDG uptake in the stomach with the water gastric distention method[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(11): 1815-1818.
- [10] Yeung HW, Maa P, Lin LA, Mazumdar M, et al. FDG-PET in Esophageal Cancer. Incremental Value over Computed Tomography. Clin Positron Imaging, 2(5): 255-260.
- [11] Kim SK, Kang WK, Lee SJ, et al. Assessment of lymph node metastases using ^{18}F -FDG PET in patients with advanced gastric cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33(2): 148-155.
- [12] Mochiki E, Kuwano H, Kato H, et al. Evaluation of ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer[J]. World J Surg, 2004, 28(3): 247-253.
- [13] 黄盛才,秦朝军,黄源,等. ^{18}F -FDG PET/CT 胃癌术前诊断价值探讨[J]. 广西医学, 2007, 29(2): 178-179.
- [14] Rankin SC, Taylor H, Cook GJ, et al. Computed tomography and positron emission tomography in the preoperative staging of oesophageal cancer. Clin Radiol, 1998, 53: 659-665.
- [15] 肖亚景,张祥松. ^{18}F -FDG PET 显像在胃癌术后复发及转移中的应用[J]. 中华核医学, 2004, 24(3): 149-151.
- [16] Bender H, Bangard N, Metten N, et al. Possible role of FDG PET in the early prediction of therapy outcome in liver metastases of colorectal carcinoma[J]. Hybridoma, 1999, 18(1): 87-91.
- [17] Ott K, Fink U, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of Prospective trial[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(24): 4604-4610.
- [18] Wayman J, Bennett MK, Raimes SA, et al. The pattern of recurrence of adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction. Br J Cancer, 2002, 86: 1223-1229.
- [19] Jadvar H, Tatlidil R, Garcia AA, et al. Evaluation of recurrent gastric malignancy with ^{18}F -FDG positron emission tomography. Clin Radiol, 2003, 58: 215-221.