

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

^{18}F -FDG PET/CT 显像在索拉非尼治疗肝细胞癌预后评估中的应用

李金鹏, 石丛丛, 宋金龙, 陈 华, 李 蕾

【摘要】 目的 探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 显像评价索拉非尼治疗肝细胞癌预后的可行性。方法 分析 2005 年 6 月至 2011 年 7 月 40 例口服索拉非尼的中晚期 HCC 患者的临床资料, 治疗前后行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查, 并记录每例患者肝内病灶区最大标准化摄取值(SUV_{max}), 评价其疗效, Cox 模型分析影响总生存期(OS)和无肿瘤进展生存期(PFS)的因素。结果 40 例患者随访中位时间 9(2 ~ 18)个月, 3 例患者达到部分缓解, 22 例患者疾病稳定, 总有效率为 62.5%。中位生存期和 PFS 分别为 6.1 个月(95%CI: 0 ~ 12)和 4.8 个月(95%CI: 1.4 ~ 7.2)。多因素分析显示, ECOG 评分, 甲胎蛋白(AFP)水平, 门静脉主干癌栓和 SUV_{max} 是影响 OS 独立预后因素。AFP 水平和 SUV_{max} 是影响 PFS 独立预后因素。根据 SUV_{max} 最佳临界值将患者分为低 SUV_{max} 值和高 SUV_{max} 值两组: 低 SUV 组的 OS 和 PFS 明显大于高 SUV 组(P 分别为 0.009 和 0.003)。结论 索拉非尼治疗进展期 HCC, ^{18}F -FDG PET/CT 显像的 SUV_{max} 有价值的预后因素之一。

【关键词】 原发性肝癌; 索拉非尼; 正电子发射断层扫描; 预后

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2013)-03-0193-05

The application of ^{18}F -FDG PET/CT imaging in evaluating the prognosis of hepatocellular carcinoma treated with sorafenib LI Jin-peng, SHI Cong-cong, SONG Jin-long, CHEN Hua, LI Lei. Section Nine, Department of Surgery, Shandong Provincial Tumor Hospital, Academy of Medical Sciences of Shandong Province, Jinan, Shandong Province 250117, China

Corresponding author: SONG Jin-long, E-mail: jlsong1026@126.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical feasibility of using ^{18}F -FDG PET/CT imaging to evaluate the prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) that is treated with sorafenib. **Methods** A total of 40 patients with advanced HCC, who were admitted to authors' hospital during the period from June 2005 to July 2011, were enrolled in this study. All the patients received orally administered sorafenib therapy. Before and after the treatment ^{18}F -FDG PET/CT imaging was performed, the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of the hepatic lesion was determined, and the therapeutic efficacy was evaluated. The factors affecting the overall survival (OS) time and progress-free survival (PFS) time were analyzed by using multivariable analysis method. **Results** All the patients were followed up for 2 - 18 months with a median of 9 months. Of the 40 patients, partial response was obtained in 3 and stable disease was seen in 22, and the overall effective rate was 62.5%. The median OS and PFS were 6.1 months (95%CI: 0.0 - 12.0) and 4.8 months (95%CI: 1.4 - 7.2) respectively. The multivariate analysis of OS showed that the following four indices were the independent factors that affected the prognosis: eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status, α -fetoprotein concentration, portal vein thrombosis and SUV_{max}. AFP level and SUV_{max} were the independent prognostic factors affecting PFS. Based on the optimal critical value of SUV_{max} (= 5.5), the patients were divided into low SUV_{max} group ($n = 14$) and high SUV_{max} group ($n = 26$). The

values of OS and PFS of the low SUV_{max} group were significantly higher than those of the high SUV_{max} group ($P = 0.009$ and $P = 0.003$).

Conclusion SUV_{max} determined by ^{18}F -FDG PET/CT imaging is an useful independent

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.03.005

作者单位: 250117 济南 山东省医学科学院 山东省肿瘤医院外九科(李金鹏、宋金龙、陈 华); 山东省精神卫生中心(石丛丛); 山东省肿瘤医院核医学科(李 蕾)

通信作者: 宋金龙 E-mail: jlsong1026@126.com

prognostic factor for the evaluation of advanced HCC that is treated with orally administered sorafenib therapy. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 193-197)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; sorafenib; positron emission tomography; prognosis

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的恶性肿瘤之一^[1]。索拉非尼具有抗肿瘤新生血管形成及调节免疫等作用, 然而治疗进展期 HCC 的疗效仍然有限, 为进一步探讨索拉非尼治疗的最佳适应证, 提高其治疗指数, 因此选择合适的患者和监测治疗后效果非常重要。

¹⁸F-FDG PET/CT 是通过肿瘤对 FDG 摄取的程度进行功能成像, FDG 在 HCC 肿瘤细胞内的浓聚程度反映 HCC 的代谢和增殖情况, 在恶性肿瘤诊断、分期及疗效评价有独特的应用价值^[1]。本研究前瞻性研究了 40 例应用索拉非尼治疗的前行 ¹⁸F-FDG PET 检查的进展期 HCC 患者, 并根据新修订的实体瘤疗效评价标准 (the modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)^[2] 评价其疗效, 分析其预后影响因素, 现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般临床资料

2005 年 8 月至 2011 年 7 月我院收治并完成随访的 62 例 HCC 患者。患者均经临床、影像学及甲胎蛋白 (AFP) 检测确诊, 12 例经穿刺活检病理证实诊断, 无外科治疗指征或本人拒绝手术治疗。纳入标准包括: 预计生存时间大于 12 周, Child-Pugh 分级 A/B 级, ECOG PS 评分 0 ~ 2, 总胆红素 (TBIL) $\leq 51.3 \mu\text{mol/L}$, 丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) $>$ 正常上限值 5 倍, 凝血酶原活动度 $\geq 40\%$, 血肌酐 (Cr) \leq 正常 1.5 倍。根据 mRECIST 评价标准至少有 1 个能够被测量的靶病灶。主要排除标准包括近期 (4 周内) 消化道出血、合并妊娠和 Child-Pugh 分级 C 级。其中 40 例患者索拉非尼治疗前后行 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查, 其中男 29 例, 女 11 例; 中位年龄 48 (28 ~ 72) 岁; ECOG 评分, 0 分 16 例, 1 分 20 例, 2 分 4 例; 30 例为中分化肝癌, 10 例为低分化肝癌; 中位肿瘤直径 6.5 (1.8 ~ 18.3) cm; 肿瘤数目 1 个者 8 例, 2 个者 18 例, 3 个者 9 例, 4 个者 5 例; 门脉主干受侵犯 26 例, 2、3 级分支受侵犯 14 例; 伴肺转移 30 例, 肾上腺转移 4 例, 骨转移 2 例; Child-Pugh A 级 28 例, B 级 12 例; 中位血小板计数 $115 (35 \sim 367) \times 10^9/\text{L}$; AFP $\geq 400 \text{ ng/ml}$ 30 例, AFP $< 400 \text{ ng/ml}$ 10 例; 服用索拉非尼前接受手

术治疗 6 例, 射频消融治疗 10 例, 介入治疗 20 例, 放疗 2 例, 化疗 2 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 口服索拉非尼 400 mg, 2 次/d。服药期间根据不良反应调整用药剂量。如发生 2 级以下不良反应的患者对症治疗, 2 级以上不良反应者需减低 1 个剂量级, 3 级或以上不良反应时, 则考虑停药至毒性缓解。停药指征为患者出现不能耐受的不良反应或是患者主动要求停止治疗。

1.2.2 疗效评价 首次服用索拉非尼前 4 周之内行 ¹⁸F-FDG PET 扫描, 其最大标准化摄取值 (SUV_{max}) 作为基线水平。治疗后每 4 周增强 CT 或 MRI 检查 1 次, 根据 mRECIST 评价标准评价疗效, 分完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和进展 (PD), 以 CR + PR + SD 计算疾病控制率 (DCR)。不良反应分级根据美国国立癌症研究所常见毒性分级标准 3.0 版 (NCICTC3.0) 共分 1 ~ 4 级^[3]。

1.2.3 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像 采用美国 GE 公司 Discover LS 型 PET/CT 仪。显像剂: ¹⁸F-FDG 由 GE 公司的 Mini Tracer 回旋加速器生产并通过自动合成模块自动合成, 放化纯度均 $> 95\%$ 。

患者检查前血糖 $< 6 \text{ mmol/L}$, 禁食、安静 6 h, 肘中静脉注射 7.4 MBq/kg FDG, 平卧休息 50 min 后全身行 PET/CT 扫描。PET 数据经 CT 衰减校正后行 OSEM 重建, 在 XELERIS 工作站采用二维采集 OSEM 法进行横断面、冠状面和矢状面图像重建, 经多层面、多幅成像与 CT 图像融合。CT 扫描参数: 电压 140 kV, 电流 80 mA, 螺距 0.75。PET 扫描 4 min/床位。

1.2.4 图像分析 由 2 名有经验的主治医师职称以上医师共同阅片, 对 PET/CT 原始及融合图像, 进行综合分析。PET 图像分析采用视觉和半定量分析相结合: ① 视觉观察肝脏的大小、形态、放射性分布、有无放射性浓聚灶或稀疏区 (高于或低于周围肝组织摄取)。② 半定量分析采用 SUV_{max} 在浓聚灶部位设感兴趣区 (ROI), 计算机程序自动计算出该部位的 SUV_{max}。

1.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行分析。应用 Kaplan-Meier 法计算中位 PFS 和 OS, 用 Log-rank 法进行差

异性检验。Cox 风险比例模型分析多个因素对患者预后的影响。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。疾病控制率(DCR)定义为,CT 评估最佳应答为 CR、PR 和 SD 的患者人数所占总人数的比率;总生存期(OS)定义开始服用索拉非尼至任何原因引起死亡时间间隔;无进展生存期(PFS)定义开始服用索拉非尼治疗至影像学上表现进展或任何原因引起死亡时间间隔。

2 结果

2.1 一般情况

40 例中晚期 HCC 患者接受索拉非尼治疗,其中 7 例(17.5%)患者因不良反应剂量减半或中断治疗 1 ~ 2 周后均恢复至标准剂量。所有入组患者治疗前行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查,其 SUVmax 的最佳临界值为 5.5,SUVmax < 5.5 组患者 14 例,SUVmax > 5.5 组患者 26 例。两组患者在性别、年龄、ECOG 评分、肿瘤分化、肿瘤直径、肿瘤数目、门脉侵犯、肝外转移、HBV 感染、Child-Pugh 分级、血小板计数、AFP 及局部治疗方面差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 PET/CT 显像结果

40 例患者中,36 例患者肝内病灶放射性摄取异常增高,SUVmax 为 9.79 (95%CI:7.38 ~ 12.20);34 例患者肺内病灶异常放射性浓聚,SUVmax 为 7.18 (95%CI:0.79 ~ 13.50);14 例淋巴结病灶异常放射性浓聚,SUVmax 为 9.01(95%CI:6.38 ~ 11.64);2 例骨病灶异常放射性浓聚,SUVmax 为 7.09(95%CI:3.46 ~ 14.46),4 例肾上腺病灶异常放射性浓聚,SUVmax 为 4.38。

36 例肝内病灶异常放射性浓聚患者中,26 例肝内局灶残留、复发并合并肝外转移,包括淋巴结转移 2 例,骨转移 2 例,表现均为转移病灶异常放射性浓聚;10 例患者肝内未见局部残留或复发、转移,但发现肝外转移,包括骨转移 2 例,淋巴结转移 2 例,肺转移 6 例,表现均为转移病灶异常放射性浓聚。肝内病灶的 SUVmax 值显著高于其他部位病灶 SUVmax 值(各为 10.10 和 5.61; $P < 0.05$)。

2.3 近期疗效

SUVmax < 5.5 组 ORR 为 7.14%,SUVmax > 5.5 组 ORR 为 7.69%,组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.004$; $P = 0.950$);SUVmax < 5.5 组 DCR 为

表 1 两组患者临床资料比较

参数	SUVmax < 5.5 组(n = 14)	SUVmax > 5.5 组(n = 26)	P 值
性别(男/女)	10/4	19/7	0.911
年龄/岁	44 ± 9	47 ± 10	0.145
TBIL/(μmol/L)	14.78 ± 3.24	15.21 ± 5.36	0.735
ALP/(u/L)	168.87 ± 118.90	173.21 ± 124.28	0.637
GGT/(u/L)	221.65 ± 203.21	231.39 ± 167.69	0.694
PT%/%	78.39 ± 15.31	87.30 ± 10.94	0.891
ALB/(g/L)	39.54 ± 3.66	39.12 ± 4.07	0.771
HBsAg/(-/+ ,例)	5/9	5/21	0.251
肿瘤分化/(中/低分化,例)	12/2	18/8	0.251
门脉癌栓/(有/无,例)	9/5	17/9	0.945
远处转移/(有/无,例)	12/2	24/2	0.507
肿瘤直径/cm			
≤ 6.5	8	19	0.305
> 6.5	6	7	
肿瘤数目/个			
1	3	5	0.820
2	7	11	
≥ 3	4	10	
AFP/(ng/ml)			
≤ 400	6	4	0.056
> 400	8	22	
Child-Pugh/(A/B,例)	10/4	18/8	0.885
ECOG 评分			
0 ~ 1	11	25	0.077
2	3	1	

64.29%,SUVmax > 5.5 组 DCR 为 61.54%,组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.029$; $P = 0.864$),见表2。

2.4 PFS 和 OS

SUVmax < 5.5 组中位 OS 和中位 PFS 分别为 11.0 和 5.7 个月,SUVmax > 5.5 组则分别为 4.0 和 2.3 个月,两者相比,低 SUVmax 组比高 SUV 组有较高 OS 和 PFS,差异有统计学意义 ($P = 0.009$, $P = 0.003$),见表 3。两组患者 PET-CT 图片见图 1、2;两组患者的生存曲线见图 3。

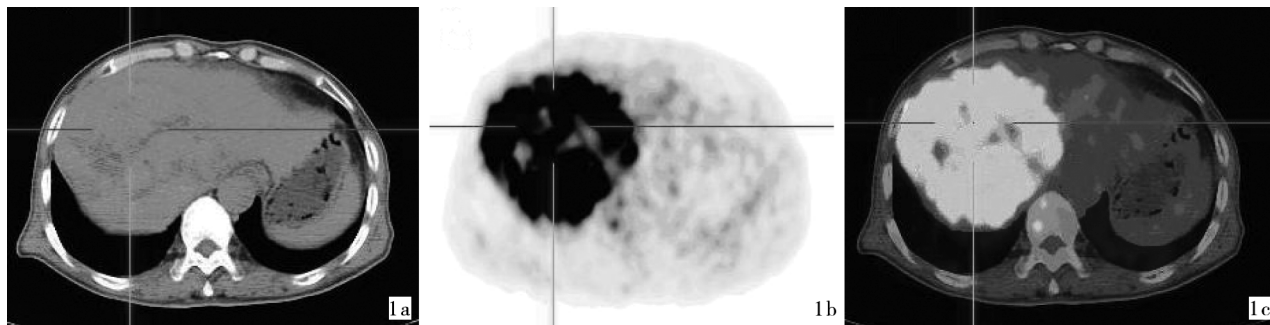
多变量分析显示,高 SUVmax、ECOG 评分、高水平 AFP 和门脉主干癌栓是降低 OS 的独立影响因素,高 SUVmax、高 AFP 值是降低 PFS 独立影响因素(表 4)。

2.5 不良反应

治疗期间最常见的不良反应为皮肤损害(30 例,75.0%)、腹泻(21 例,52.5%)、高血压(2 例,5.0%)、脱发(5 例,12.5%)、骨髓抑制(3 例,7.5%)和肝功能损害(8 例,20.0%)。全组有 7 例(17.5%)患者出现 3 级手足综合征,2 例(5.0%)患者出现 3 级

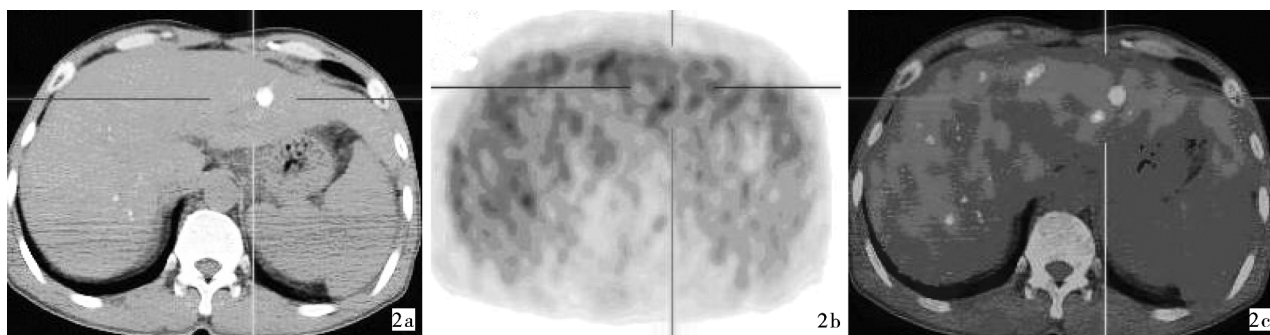
表 2 SUVmax < 5.5 组与 SUVmax > 5.5 组患者近期疗效比较

组别	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	ORR(%)	DCR(%)
SUVmax < 5.5 组	0	1	8	5	7.14	64.29
SUVmax > 5.5 组	0	2	14	10	7.69	61.54



1a CT 图像示肝右叶内见一直径约 12.0 cm 1b、1c 肝右叶示一直径约 12 cm 边界清晰的放射性浓聚肿块,密度不均,最高 SUV14.6 肿块不均质低密度灶,边界清晰

图 1 治疗后高 SUVmax 图像



2a 索拉非尼治疗前行 PET-CT 扫描示肝左 2b、2c 图像示碘油沉积灶及周围均未见明显放射性摄取
叶外侧段见一长径约 1.5 cm 碘油沉积灶

图 2 治疗后低 SUVmax 图像

表 3 两组患者 OS 和 PFS 比较

参数	总计	SUV _{max} < 5.5 组	SUV _{max} > 5.5 组	χ^2 值	P 值
mOS/月	6.1	11.0	4.0	6.857	0.009
95%CI	0.0 ~ 12.0	10.0 ~ 12.9	2.9 ~ 5.0		
mPFS/月	4.8	5.7	2.3	8.570	0.003
95%CI	1.4 ~ 7.2	5.1 ~ 6.3	1.6 ~ 3.0		

腹泻,其余患者的不良反应均为 1~2 级,未出现 4 级与索拉非尼治疗相关的不良反应。

3 讨论

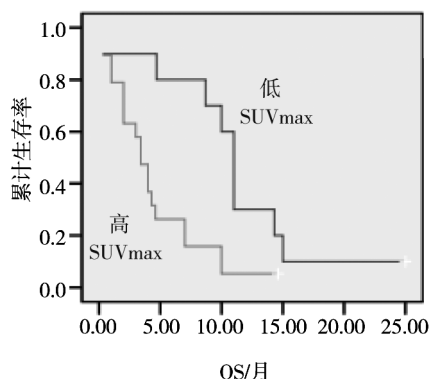
多宗临床试验已经证实,索拉非尼可以延长进展期肝癌患者的生存期,部分患者口服药物后肿瘤仍明显进展,如何预测其效能、探讨其影响因素是目前国内外学者研究的热点。Abou-Alfa 等^[4]研究发现肿瘤细胞磷酸化细胞外信号调节激酶(pERK)水

平高的患者 TTP 较长,可以作为预测索拉非尼疗效的指标。Llovet 等^[5]报道大型 III 期临床试验 SHARP 研究结果,证实索拉非尼能有效地阻止病情恶化,显著延长晚期肝癌患者的生存时间,同时也指出寻找预测其疗效的分子生物学标志物的重要性。因此,在新的治疗策略的实施中,若能在早期进行疗效监测和预后监测,同时有针对性的调整治疗计划,可提高 HCC 患者的生存质量和生存率。

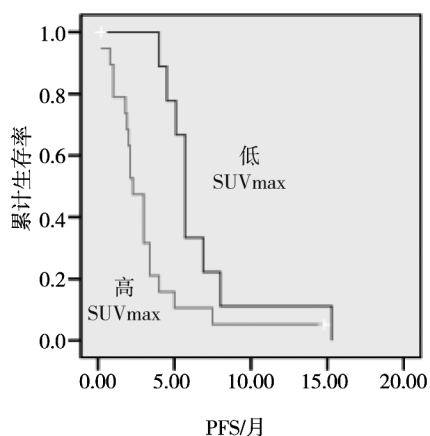
¹⁸F-FDG PET/CT 是通过肿瘤对 FDG 摄取的程度进行功能成像,其最大优势在于可以从分子水平检测和识别活体内不同状态下先于组织器官结构变化而发生的代谢改变。研究表明肿瘤细胞 FDG 摄取与细胞分化程度和倍增时间关联密切^[6],故衡量肿瘤 FDG 摄取高低的 SUV 值可能成为肿瘤预后因

表 4 影响索拉非尼治疗进展期肝癌 OS 和 PFS 的多因素分析

参数	OS			PFS		
	RR	95%CI	P 值	RR	95%CI	P 值
ECOG, I	0.14	0.02 ~ 0.82	0.03	0.3	0.06 ~ 1.43	0.13
Child-Pugh 分级, A	2.92	0.62 ~ 13.67	0.17	0.57	0.19 ~ 1.73	0.32
门脉主干癌栓	0.24	0.07 ~ 0.83	0.02	0.54	0.17 ~ 1.73	0.3
AFP < 400 ng/ml	0.05	0.00 ~ 0.62	0.02	0.08	0.01 ~ 0.42	0.00
SUV _{max}	1.22	1.04 ~ 1.22	0.02	1.16	1.02 ~ 1.06	0.03



3a 两组患者 OS 比较,低 SUVmax 组中位 OS 明显高于高 SUVmax 组,两者差异具有统计学意义($P = 0.009$)



3b 两组患者 PFS 比较,低 SUVmax 组中位 PFS 明显高于高 SUVmax 组,两者差异具有统计学意义($P = 0.003$)

图 3 SUVmax 高、低值两组总生存期和无进展生存期比较

素之一,目前已有研究证实 FDG PET 在肿瘤的诊断、分期及疗效评估和监测复发等方面发挥重要作用^[7]。尽管 SUV 值是一个半定量指标,与葡萄糖代谢和肿瘤细胞密度密切相关,而肿瘤细胞的高密度和高代谢意味着较差的预后。Lee 等^[8]报道 41 例鼻咽癌患者原发肿瘤 SUV 值对预后影响,并提出 SUVmax 最佳临界值为 5。本研究对 40 例中晚期肝癌患者进行长期随访,并分析口服索拉非尼前原发灶及转移灶 SUVmax 值与预后的关系,发现中晚期肝癌原发肿瘤 SUVmax 值的最佳临界值为 5.5,且低 SUVmax 组中位总生存期和无肿瘤进展生存期均高于高 SUVmax 组,因为 SUVmax 值较高者体内肿瘤细胞具有较高活性状态和恶性程度,所以更有可能出现局部复发和转移,从而导致生存率降低。

本研究的局限性在于:样本数量较小,参考标准有限,限制对结果的解释;没有前瞻性随机对照研究;虽然本研究揭示 FDG 摄取和预后之间关系,但 SUV 不是索拉非尼信号转导通路生物学分子,其作用也不同于 c-KIT、VEGF 等生物学标志物^[9]。

[参考文献]

- [1] Higashi T, Hatano E, Ikai I, et al. FDG PET as a prognostic predictor in the early post-therapeutic evaluation for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37: 468 - 482.
- [2] Lencioni R, Llovet JR. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52 - 60.
- [3] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of Cancer treatment [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13: 176 - 181.
- [4] Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, et al. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic Cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 4441 - 4447.
- [5] Llovet JM, Shan M, Lathia C, et al. Biomarkers predicting outcome of patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) randomized in the phase III SHARP trial [C]. AASLD 59th Annual Meeting, 2008.
- [6] 张华琦, 于金明, 孟雪, 等. ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖 PET-CT 显像预测 III 期非小细胞肺癌的预后 [J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 8: 603 - 606.
- [7] 徐晓庆, 孙新东, 于金明, 等. FDG PET-CT 标准摄取值用于非小细胞肺癌复发的预测价值 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2008, 17: 97 - 100.
- [8] Lee SW, Nam SY, Im KC, et al. Prediction of prognosis using standardized uptake value of 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography for nasopharyngeal carcinomas[J]. Radiother Oncol, 2008, 87: 211 - 216.
- [9] Shin DY, Han SW, Oh DY, et al. Prognostic implication of (¹⁸F) FDG - PET in patients with extrahepatic metastatic hepatocellular carcinoma undergoing systemic treatment, a retrospective cohort study [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68: 165 - 175.

(收稿日期:2012-09-06)

(本文编辑:俞瑞纲)