

移行上皮与鳞状上皮来源的恶性肿瘤摄取 ^{18}F -FDG 差异性的实验研究

张苏蕾¹, 李春明², 王荣福¹, 殷雷¹, 李玲¹, 赵倩¹, 王强¹

(1.北京大学第一医院, 北京 100034; 2.甘肃省人民医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: [目的] 探讨来自不同上皮来源的肿瘤组织葡萄糖代谢的差异, 为临床 PET/CT 应用中如何判断上皮组织来源的恶性肿瘤葡萄糖摄取出现的假阳性和假阴性等问题提供理论依据。[方法] BALB/C 裸鼠 12 只, 随机分为 2 组, 并且皮下分别接种膀胱癌 EJ 细胞和宫颈癌 Hela 细胞, $1 \times 10^6/0.2\text{ml}$ 使其成瘤。行小动物 PET 扫描, 取得葡萄糖标准化摄取值 (SUV), 测量 SUV_{max} 和 SUV_{mean} 对肿瘤组织葡萄糖代谢进行评价。[结果] 膀胱癌 $\text{SUV}_{\text{max}}: 4.22 \pm 0.39$, $\text{SUV}_{\text{mean}}: 2.60 \pm 0.43$; 宫颈癌 $\text{SUV}_{\text{max}}: 6.18 \pm 0.23$, $\text{SUV}_{\text{mean}}: 2.40 \pm 0.57$ 。膀胱癌与宫颈癌的 SUV_{max} 值差异有统计学意义 ($t = -9.474$, $P < 0.01$), 而 SUV_{mean} 值无统计学差异。[结论] 鳞状上皮来源的肿瘤葡萄糖摄取要高于移行上皮来源的。

关键词: 小动物 PET; 移行上皮; 鳞状细胞癌; 上皮细胞; ^{18}F -FDG; 标准化摄取值; 动物模型
中图分类号: R730 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2012)10-0729-05

Differential Uptake of ^{18}F -FDG in Transitional Epithelium and Squamous Epithelium-derived Malignant Tumors

ZHANG Su-lei¹, LI Chun-ming², WANG Rong-fu¹, et al.

(1. Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China)

Abstract: [Purpose] To compare the difference of glucose metabolism of tumor tissue from two different epithelial origins, and to provide a theoretical basis for resolving false positive and false negative problem in PET/CT application. [Methods] Twelve BALB/C nude mice were randomly divided into two groups, subcutaneously inoculated with $1 \times 10^6/0.2\text{ml}$ of cervical cancer Hela cells and bladder cancer EJ cells respectively. Micro-PET was undertaken to obtain glucose standardized uptake values (SUV). SUV_{max} and SUV_{mean} were measured to assess glucose metabolism in tumor tissues. [Results] SUV_{max} and SUV_{mean} for cervical cancer were 6.18 ± 0.23 and 2.40 ± 0.57 , respectively. SUV_{max} and SUV_{mean} for bladder cancer were 4.22 ± 0.39 and 2.60 ± 0.43 , respectively. SUV_{max} between bladder cancer and cervical cancer was statistically different ($t = -9.474$, $P < 0.01$), while SUV_{mean} was not significantly different between them. [Conclusion] Squamous epithelium-derived malignant tumor such as cervical cancer has higher glucose metabolism than transitional epithelium-derived malignant tumor such as bladder cancer.

Subject words: micro positron emission tomography (Micro-PET); transitional epithelium; squamous cell carcinoma; epithelial cell; 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG); standardized uptake value (SUV); animal model

恶性肿瘤的基本特点之一就是过度利用葡萄糖的无氧酵解而获取所需的能量, 这和肿瘤的增殖活性有关。肿瘤的增殖活性是一个重要的生存预后指标^[1]。肿瘤来源的不同, 使得肿瘤从组织结构到生物

学行为都有显著性差异。

本实验涉及来源于移行上皮组织和鳞状上皮组织的恶性肿瘤的葡萄糖代谢, 其中, 宫颈癌是来自于鳞状上皮组织的恶性肿瘤, 膀胱移行细胞癌是来自于移行上皮组织的恶性肿瘤, 约占膀胱癌的 90%。由于肿瘤来源不同, 葡萄糖摄取存在着差异。临床上有些肿瘤病灶葡萄糖代谢率不高, 但是病理结果是恶性肿瘤。也有代谢率高的病灶是炎症病灶或者其

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项 (2011YQ03011409);
国家自然科学基金 (81071183)

通讯作者: 王荣福, 主任, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 北京大学第一医院核医学科, 北京市西城区西什库大街 8 号 (100034); E-mail: rongfu_wang2003@yahoo.com.cn.

收稿日期: 2012-09-03

他病灶, 还有的肿瘤在治疗前后形态变化不大但是代谢率有变化。

Micro-PET 基于正电子发射断层扫描技术基础之上, 可以针对体内特定的生理生化状况, 提供分子水平的代谢影像, 可以反映肿瘤的生物特性^[2]。^[18F]氟-氟代脱氧葡萄糖是葡萄糖的类似物, 生理代谢活动越高的组织, 如骨骼肌、脾脏、胃、胆囊、肝脏等, 标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV) 则越高^[3,4]。^{18F}-FDG PET/CT 对肿瘤葡萄糖代谢反应非常灵敏, 具有在体、实时、更接近活体的生命本质特征^[5]。通过肿瘤组织摄取 ^{18F}-FDG, 在临床上可以评估肿瘤原发灶的特性, 以进行早期诊断、肿瘤分期、手术以及放化疗后的疗效和预后判断^[6-8]。

^{18F}-FDG 摄取的主要相关因素包括病理类型、单位体积肿瘤细胞的数量、肿瘤分级、微血管密度和细胞增殖活性以及葡萄糖转运 GLUT-1 的表达等。其中, 根据病理学类型的不同, 葡萄糖代谢率也是不一样的^[9]。^{18F}-FDG 摄取程度在判断恶性病理类别上是一个有用的指标^[10]。在病灶的性质和严重程度上, 最大标准化摄取值 (the maximal standardized uptake value, SUV_{max}) 是个客观可靠的指标^[11]。本研究应用 Micro-PET 技术, 就临床上出现的上皮来源的肿瘤葡萄糖差异性摄取等问题提供理论学依据^[12,13]。

1 材料与方法

1.1 实验动物

建立 BALB/C 小鼠移植瘤模型。健康 BALB/C 裸鼠 12 只, 鼠龄 4~6 周, 体重 16~18g (北京维通利华实验动物有限公司提供)。随机分为两组, 每组 6 只, 严格饲养于 SPF 级的环境。

1.2 细胞培养

用含 10% 胎牛血清、100 IU/ml 青霉素、100 IU/ml 链霉素的 DMEM 培养基作为宫颈癌 HeLa 细胞和膀胱癌 EJ 细胞的培养液, 于 5% CO₂、37℃ 细胞培养箱内常规培养。

1.3 肿瘤动物模型构建

收集对数期生长的肿瘤细胞, 在裸鼠左前肢皮下接种宫颈癌 HeLa 细胞和膀胱癌 EJ 细胞 1×10⁶/只, 分别构建 BALB/C 裸鼠动物肿瘤模型。在肿瘤直径超过 1cm 时, 准备进行 Micro-PET 显像。

1.4 Micro-PET 显像方法

采用 Philips 公司的 Micro-PET (MOSAIC HP) 仪。^{18F}-FDG 由中国原子高科股份有限公司生产, 放化纯度>95%。BALB/C 裸鼠肿瘤模型每组的 6 只行 ^{18F}-FDG PET 扫描。扫描前禁食 8~14h, 显像时称重后固定麻醉, 尾静脉注射 (8.32~12.02) MBq/0.1ml ^{18F}-FDG, 约 40min 后, 启动单床位 PET 静态数据采集程序, 时间 5min, 图像重建采用 3D-RAMLA 法。

1.5 图像分析

在 Philips 的 EBW 操作系统上, 根据小鼠质量、注射剂量、注射时间自动计算出 SUV。对肿瘤区域选取感兴趣区 (region of interest, ROI), 分别测量 SUV_{max} 和 SUV_{mean} 值。

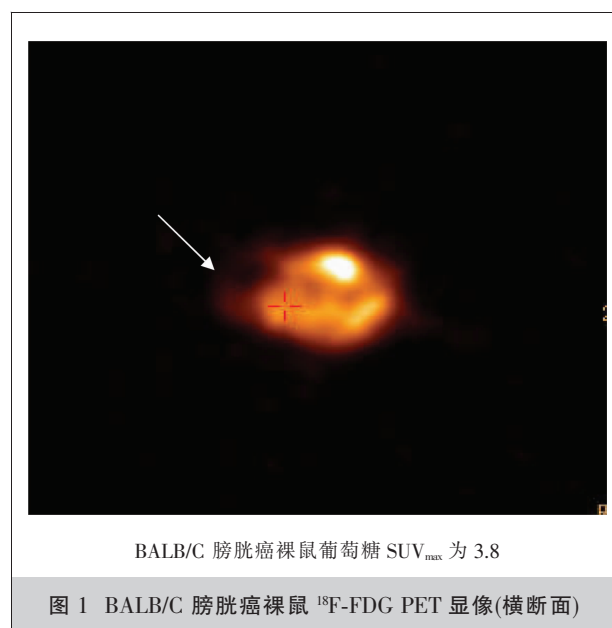
1.6 统计学处理

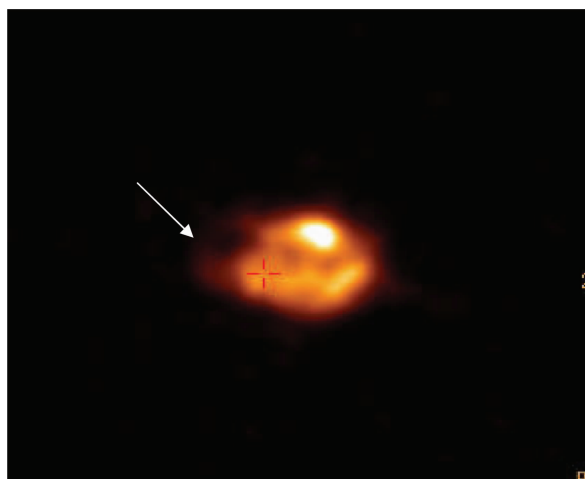
使用 SPSS16.0 软件包处理数据, 数据用均数±标准差表示, 两独立样本成组设计资料均数的 *t* 检验, 将 *P*<0.05 定为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Micro-PET 图像

BALB/C 裸鼠成瘤率高, 肿瘤生长迅速, 裸鼠的 PET 扫描图像见于图 1、2。根据横断面、冠状面、矢状面 3 个不同断面确定肿瘤 FDG 摄取位置, 并勾画 ROI, 在肿瘤灶的横断面根据小鼠体重、注射剂量、注射时间自动计算出 SUV_{max} 和 SUV_{mean}。





BALB/C 宫颈癌裸鼠葡萄糖 SUV_{max} 为 5.9

图 2 BALB/C 宫颈癌裸鼠 ^{18}F -FDG PET 显像(横断面)

2.2 HE 染色结果

经组织化学 HE 染色后,可见光镜下膀胱癌的组织呈低分化,肿瘤细胞核浓染,肿瘤组织周围有巢状的纤维条状(图 3)。在宫颈癌组织,可见肿瘤组织呈低分化,癌细胞核浓染,核浆比例增大(图 4)。

2.3 肿瘤组织葡萄糖摄取分析

膀胱癌 SUV_{max} : 4.22 ± 0.39 , SUV_{mean} : 2.60 ± 0.43 ; 宫颈癌 SUV_{max} : 6.18 ± 0.23 , SUV_{mean} : 2.40 ± 0.57 。行 SUV_{max} 两独立样本 t 检验,膀胱癌与宫颈癌两组之间,差异有统计学意义($t = -9.474$, $P < 0.01$)。 SUV_{mean} 两独立样本 t 检验,宫颈癌和膀胱癌间无统计学差异($t =$

0.626 , $P = 0.549$)。

3 讨论

^{18}F -FDG 摄取在原发肿瘤可以有很大的差别,根据具体的肿瘤特征可以确定葡萄糖代谢的程度。也就是可以根据不同肿瘤的代谢率,可以使用 ^{18}F -FDG 的图像进一步作出临床上的鉴别诊断^[14]。目前,动物 PET(Micro-PET)专门应用于实验室小动物显像,是分子显像的热点^[15]。本实验应用 Micro-PET 对来源不同的肿瘤组织葡萄糖代谢进行研究。为了统一动物显像条件,本实验采用 PHILIPS Micro-PET 仪^[16]。肿瘤裸鼠均饲养在 SPF 环境。在动物显像实验前,均进行了常规的 PET 仪器质量控制。实验前动物禁食 8~14h,达到空腹血糖水平。扫描前根据实验肿瘤裸鼠体重注射一定量的 ^{18}F -FDG。Micro-PET 的半定量指标 SUV,在区分早期上皮肿瘤的不同病理分级灵敏度和特异性分别是 92.3% 和 83.3%^[17]。

本实验结果表明两种不同组织来源的肿瘤葡萄糖代谢有显著性差异。可能的解释是这两种肿瘤组织葡萄糖摄取的差异,不仅和形态学有关,而且还和肿瘤的生物行为相关^[18]。在组织形态上由于病理类型不一样,细胞增殖的活性不同,影响 ^{18}F -FDG 摄取^[19,21]。而且,肿瘤间质的血管相关因子的表达与肿瘤组织 ^{18}F -FDG 摄取量也有关系。在生物行为上, ^{18}F -FDG 显像可以评估体内的癌细胞生长状态及其侵袭性^[22]。 ^{18}F -FDG 摄取值有显著性差异表明了不同

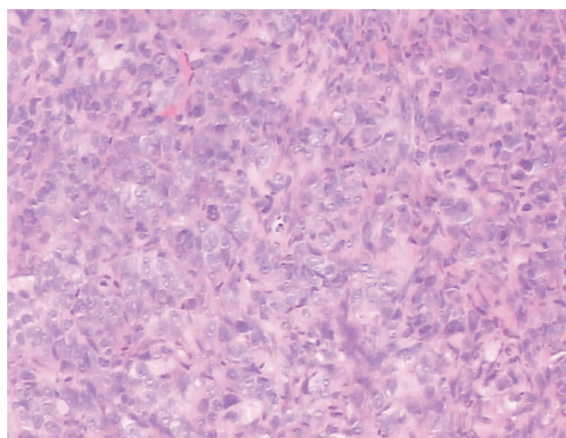


图 3 膀胱癌组织图(HE 染色 $\times 200$)

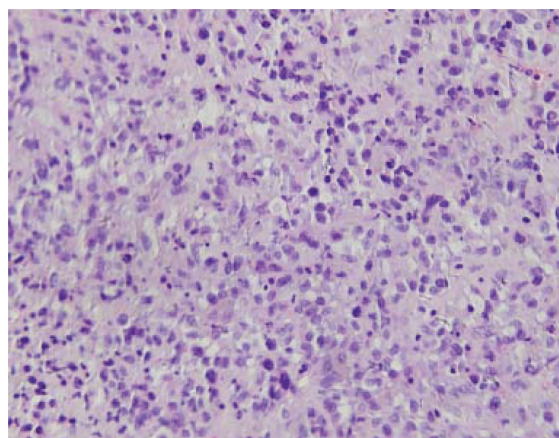


图 4 宫颈癌组织图(HE 染色 $\times 200$)

来源的肿瘤组织生物学行为有很大的差异。有研究表明 SUV 值与上皮异型性指数及上皮层厚度相关^[23]。

膀胱肿瘤原发灶位置比较特殊, 尽管 PET/CT 膀胱肿瘤灶摄取 ^{18}F -FDG 较正常组织高, 但由于 ^{18}F -FDG 通过尿液排泄, 造成膀胱积聚大量放射性, 影响膀胱癌的检出。临床上采用膀胱充盈后, 再使用呋塞米促排, 以判断膀胱占位病变。而宫颈癌是异质性较高的上皮组织肿瘤, 本实验结果显示上皮来源肿瘤中, 移行上皮来源的膀胱癌 SUV_{max} 低于鳞状上皮来源的宫颈癌。SUV 值与上皮肿瘤组织学有密切关系。上皮组织病理学不同, 有不同的意义^[24, 25]。SUV 值与病理类型以及病理类型的改变有着显著的相关性^[26]。在组织学上, 肿瘤细胞的类型、分化, 以及肿瘤的大小, 都和其侵袭性相关^[27]。在生物学行为上, SUV 值和肿瘤细胞增殖活性有关, 细胞生长周期中 S 期细胞数量与肿瘤 ^{18}F -FDG 摄取量正相关^[28-30]。可能的原因是由于都来自上皮组织, 但是不同的上皮性肿瘤的基因不同和蛋白表达有差异, 生物学特性也不一样, 因此, 代谢水平和代谢程度不一样。

总之, 本研究中移行上皮来源的肿瘤和鳞状上皮来源的恶性肿瘤葡萄糖代谢摄取值有显著差异, 鳞状上皮组织来源的比移行上皮组织来源 SUV 值高, 为临床上根据肿瘤葡萄糖代谢水平的不同, 正确判断 PET/CT 中上皮来源及恶性肿瘤的葡萄糖代谢的差异, 以及假阳性和假阴性等问题提供了理论依据。

参考文献:

- [1] Amaral FR, Mateus GC, Bonisson LA, et al. Cell proliferation and apoptosis in ameloblastomas and keratocystic odontogenic tumors[J]. Braz Dent J, 2012, 23(2):91-96.
- [2] Dierickx LO, Huyghe E, Nogueira D, et al. Functional testicular evaluation using PET/CT with ^{18}F -fluorodeoxyglucose[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(1):129-137.
- [3] Revheim ME, Winge-Main AK, Hagen G, et al. Combined positron emission tomography/computed tomography in sunitinib therapy assessment of patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Clin Oncol, 2011, 23(5):339-343.
- [4] Boellaard R. Need for standardization of ^{18}F -FDG PET/CT for treatment response assessments[J]. J Nucl Med, 2011, 52 (Suppl 2):93S-100S.
- [5] 王荣福. PET/CT 肿瘤诊断学[M]. 北京: 北京大学医学出版, 2008.3-15.
- [6] Sundin A, Eriksson B, Bergström M, et al. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 10 (14):246-257.
- [7] Buck AK, Schirrmeyer H, Mattfeldt T, et al. Biological characterisation of breast cancer by means of PET[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31 (1):S80-S87.
- [8] Lind P, Igerc I, Beyer T, et al. Advantages and limitations of FDG PET in the follow-up of breast cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(1):S125-S134.
- [9] Eguchi T, Yoshida K, Hamanaka K, et al. Utility of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for distinguishing between the histological types of early stage thymic epithelial tumours[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 41(5):1059-1062.
- [10] Cho YB, Chun HK, Kim MJ, et al. Accuracy of MRI and ^{18}F -FDG PET/CT for restaging after preoperative concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. World J Surg, 2009, 33(12):2688-2694.
- [11] Groshar D, Bernstein H, Stern D, et al. PET/CT enterography in Crohn disease: correlation of disease activity on CT enterography with ^{18}F -FDG uptake[J]. J Nucl Med, 2010, 1 (7): 1009-1014.
- [12] Israel O, Kuten A. Early detection of cancer recurrence: ^{18}F -FDG PET/CT can make a difference in diagnosis and patient care[J]. J Nucl Med, 2007, 48(Suppl 1): 28S-35S.
- [13] Chang JM, Lee HJ, Goo JM, et al. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases[J]. Korean J Radiol, 2006, 7(1):57-69.
- [14] Mochizuki Y, Omura K, Nakamura S, et al. Preoperative predictive model of cervical lymph node metastasis combining fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computerized tomography findings and clinical factors in patients with oral or oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012, 113(2):274-282.
- [15] 王荣福. PET/CT——分子影像学新技术应用 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011.500-514.
- [16] 张苏蕾, 张建华, 王荣福, 等. 影响 NOD/SCID 小鼠淋巴瘤 ^{18}F -FDG PET 摄取的免疫因素的研究[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(6):1027-1030.
- [17] Eguchi T, Yoshida K, Hamanaka K, et al. Utility of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for distinguishing between the histological types of early stage thymic epithelial tumours [J]. Eur J Cardiothorac Surg,

- 2011,21. [Epub ahead of print]
- [18] Chiu CH,Yeh YC,Lin KH,et al.Histological subtypes of lung adenocarcinoma have differential ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptakes on the positron emission tomography/computed tomography scan[J]. *J Thorac Oncol*,2011,6(10):1697–1703.
- [19] Hansen AE,McEvoy F,Engelholm SA,et al. FDG PET/CT imaging in canine cancer patients[J]. *Vet Radiol Ultrasound*, 2011,52(2):201–206.
- [20] Imperiale A,Cimarelli S,Brigand C,et al. Does the association of ^{18}F -FDG uptake intensity and lesion topography reveal histological phenotype and tumor differentiation in esophageal cancer? [J]. *Hell J Nucl Med*,2011,14 (3): 239–242.
- [21] Erusalem GH,Beguin YP. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma (NHL): relationship between tracer uptake and pathological findings,including preliminary experience in the staging of low-grade NHL [J]. *Clin Lymphoma*,2002,3(1):56–61.
- [22] Minn H,Joensuu H,Ahonen A, et al. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors[J]. *Cancer*,1988,61(9):1776–1781.
- [23] Braams JW,Witjes MJ,Nooren CA,et al. Detection of oral dysplasia in animals with fluorine-18-FDG and carbon-11-tyrosine[J]. *J Nucl Med*,1998,39(8):1476–1480.
- [24] Adam Z,Elleder M,Moulis M,et al. The role of PET-CT in decision making on the treatment of localized nodular form of pulmonary AL-amyloidosis[J]. *Vnitr Lek*,2012,58 (3):241–252.
- [25] Topkan E,Parlak C,Kotek A,et al. Predictive value of metabolic ^{18}F -FDG-PET response on outcomes in patients with locally advanced pancreatic carcinoma treated with definitive concurrent chemoradiotherapy[J]. *BMC Gastroenterol*,2011,10 (11):123–132.
- [26] Benz MR,Tchekmedyian N,Eilber FC,et al. Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma[J]. *Curr Opin Oncol*,2009,21(4):345–351.
- [27] Khanom R,Sakamoto K,Pal SK, et al. Expression of basal cell keratin 15 and keratin 19 in oral squamous neoplasms represents diverse pathophysiologies [J]. *Histol Histopathol*,2012,27(7):949–959.
- [28] Yamada M,Niwa Y,Matsuura T,et al. Gastric GIST malignancy evaluated by ^{18}F -FDG PET as compared with EUS-FNA and endoscopic biopsy[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2007,42(5):633–641.
- [29] Miyashita G,Higuchi T,Oriuchi N,et al. ^{18}F -FAMT uptake correlates with tumor proliferative activity in oral squamous cell carcinoma: comparative study with ^{18}F -FDG PET and immunohistochemistry[J]. *Ann Nucl Med*,2010,24(8): 579–584.
- [30] Buck AK,Herrmann K,Shen C,et al. Molecular imaging of proliferation in vivo: positron emission tomography with [^{18}F]fluorothymidine[J]. *Methods*, 2009,48(2):205–215.