

乳腺癌 ^{18}F -FDG PET/CT 显像 SUV_{max} 与 Ki67、ER、PR、Her-2 的关系

唐明灯, 刘道佳, 林端瑜, 张杰平, 李生栩, 蔡志华

(福建省肿瘤医院, 福建 福州 350014)

摘要: [目的] 探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 显像 SUV_{max} 与免疫组化指标 Ki67、ER、PR、Her-2 的关系。[方法] 选择 2011 年 10 月至 2012 年 12 月经手术或活检证实为乳腺癌患者 46 例, 在手术或活检前一周内行 PET/CT 检查, 并将肿瘤组织行 Ki67、ER、PR、Her-2 检测。数据统计采用 Pearson 直线相关分析和独立分组 t 检验。[结果] SUV_{max} 为 $1.2\sim 13.0$, 平均为 6.630 ± 3.250 ; Ki67 为 $10\%\sim 80\%$, 平均值为 $43.040\%\pm 23.200\%$, SUV_{max} 与 Ki67 呈正相关 ($r=0.752$, $P=0.000$); ER 阳性组 SUV_{max} 为 5.700 ± 2.195 , 阴性组 SUV_{max} 为 7.673 ± 4.438 , 差异有统计学意义 ($t=-1.370$, $P=0.003$); PR 阳性组 SUV_{max} 为 6.285 ± 2.761 , PR 阴性组 SUV_{max} 为 7.110 ± 4.434 , 差异无统计学意义 ($t=-0.549$, $P=0.099$); Her-2 阳性组 SUV_{max} 为 6.706 ± 3.480 , Her-2 阴性组 SUV_{max} 为 6.420 ± 4.064 , 差异无统计学意义 ($t=0.157$, $P=0.912$)。[结论] SUV_{max} 可反映乳腺癌组织中 Ki67 的表达水平, 并有助于确认 ER 的表达状态, SUV_{max} 高的乳腺癌 ER 表达状态可能为阴性, 但 SUV_{max} 与乳腺癌 PR、Her-2 的表达状态无关。

关键词: 乳腺肿瘤; 体层摄影术, 发射型计算机; 体层摄影术, X 线计算机; 脱氧葡萄糖

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)12-0944-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.12.B008

The Correlation Between FDG Uptake and Expressions of Ki67, ER, PR, Her-2 in Breast Cancer

TANG Ming-deng, LIU Dao-jia, LIN Duan-yu, et al.

(Fujian Tumor Hospital, Fuzhou 350014, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the correlation between SUV_{max} over tumor foci on ^{18}F -FDG PET/CT scan and biomarkers of Ki67, ER, PR and Her-2. [Methods] Forty-six breast carcinoma patients underwent ^{18}F -FDG PET/CT scan. The tumor specimens were analyzed by immunohistochemical staining for Ki67, ER, PR and Her-2. Pearson linear correlation and independent t -test were applied for statistical analysis. [Results] The mean ^{18}F -FDG SUV_{max} and Ki67 index were 6.630 ± 3.250 (range: $1.2\sim 13.0$) and $43.040\%\pm 23.200\%$ (range: $10\%\sim 80\%$) respectively. SUV_{max} positively correlated with Ki67 ($r=0.752$, $P=0.000$). The mean ^{18}F -FDG SUV_{max} of ER (+) group and ER (-) group were 5.700 ± 2.195 and 7.673 ± 4.438 respectively, with significant difference ($P<0.05$). The mean ^{18}F -FDG SUV_{max} of PR (+) group and PR (-) group were 6.285 ± 2.761 and 7.110 ± 4.434 respectively, without significant difference ($P>0.05$). The mean ^{18}F -FDG SUV_{max} of Her-2 (+) group and Her-2 (-) group were 6.706 ± 3.480 and 6.420 ± 4.064 respectively, without significant difference ($P>0.05$). [Conclusion] ^{18}F -FDG SUV_{max} may reflect the expression level of Ki67 and may be helpful to confirm expression status of ER where a tumor with a higher ^{18}F -FDG SUV_{max} usually indicates the tumor with no or less expression of ER. But ^{18}F -FDG SUV_{max} does not correlate to expression of PR and Her-2 in breast cancer.

Subject words: breast neoplasms; tomography, emission-computed; tomography, X-ray computed; deoxyglucose

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 发病率逐年增高, 在欧美等国家已经成为女性的主要死因之一。我国乳腺癌的发病率近年来也有明显上升的

趋势, 在部分大、中城市, 乳腺癌已位居女性恶性肿瘤发病率之首。B 超、钼靶 X 线检查和 MRI 检查常用于原发性乳腺癌的诊断。Ki67、雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 及人表皮生长因子受体 2 (human epidermal

通讯作者: 唐明灯, 主任医师, 学士; 福建省肿瘤医院核医学科, 福建省福州市福马路 420 号 (350014); E-mail: tmd0603@126.com

收稿日期: 2013-11-13

growth factor receptor 2, Her-2)的意义主要是判断预后,指导内分泌治疗和化疗。 ^{18}F -FDG PET/CT 是近年来发展起来的一种新型显像技术,能够同时反映病变的代谢信息和解剖结构,在肿瘤的早期诊断、鉴别诊断、分期及疗效监测中有重要的作用^[1]。 SUV_{max} 是 ^{18}F -FDG PET/CT 检查中常用的半定量指标。本研究将探讨 SUV_{max} 与 Ki67、ER、PR、Her-2 的关系,以判断 SUV_{max} 能否用来指导乳腺癌的诊断和治疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2011 年 10 月至 2012 年 12 月在福建省肿瘤医院经手术或活检证实为乳腺癌患者 46 例,均为女性,平均年龄为 (53 ± 10) 岁。其中 II 期 12 例,III 期 16 例,IV 期 18 例。未行放化疗或任何其他抗肿瘤治疗,在手术或活检前一周内行 PET/CT 检查,并将肿瘤组织行免疫组化染色分析。

1.2 PET/CT 检查

检查仪器为飞利浦公司的 GE MINI TF II PET/CT 仪。患者禁食 6h 以上,血糖控制在 10.0mmol/L 以内,按患者体重 4.44MBq/kg 静脉注射 ^{18}F -FDG,安静休息 60min,仰卧于检查床上,扫描范围自头顶至股骨中段,先行低剂量螺旋 CT 扫描,随后行 PET 显像,1min/床位。将 CT 和 PET 图像传入飞利浦 EBW 工作站,得到 CT 和 PET 的冠状位、矢状位、横断位及融合图像,在融合图像上勾画病变 ROI,由计算机自动生成 SUV_{max} 。 ^{18}F -FDG 由日本住友重工公司的 HM-10 回旋加速器生产的 ^{18}F 经日本住友重工公司的 F300E 自动合成模块合成,放化纯 $\geq 95\%$ 。

1.3 免疫组化检测

采用美国 GBI 公司的 PV-6000 二步法免疫染色试剂对石蜡标本切片进行免疫组化染色。计数 4 个热点区(阳性细胞分布较密集区域)的阳性和阴性细胞数,对细胞核相关抗原 Ki67、ER、PR、Her-2 进行免疫染色分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行统计分析, SUV_{max} 与 Ki67 的相关性分析采用 Pearson 直线相关分析, SUV_{max} 与 ER、PR、Her-2 的关系采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PET/CT 显像结果

46 例患者共 46 个乳腺原发病灶,其中 16 例为手术病理证实,30 例为局部活检病理证实。PET 半定量分析结果显示原发灶 SUV_{max} 为 $1.2 \sim 13.0$,平均值为 6.630 ± 3.250 。

2.2 免疫组化结果

Ki67 为 $10\% \sim 80\%$,平均值为 $43.040\% \pm 23.200\%$;ER 阳性 24 例,阴性 22 例;PR 阳性 26 例,阴性 20 例;Her-2 阳性 36 例,阴性 10 例。

2.3 相关分析

SUV_{max} 与 Ki67 呈正相关 ($r=0.752, P=0.000$);ER 阳性组 SUV_{max} 为 5.700 ± 2.195 ,阴性组 SUV_{max} 为 7.673 ± 4.438 ,差异有统计学意义 ($t=-1.370, P=0.003$);PR 阳性组 SUV_{max} 为 6.285 ± 2.761 ,阴性组 SUV_{max} 为 7.110 ± 4.434 ,差异无统计学意义 ($t=-0.549, P=0.099$);Her-2 阳性 SUV_{max} 为 6.706 ± 3.480 ,阴性组 SUV_{max} 为 6.420 ± 4.064 ,差异无统计学意义 ($t=0.157, P=0.912$)。

3 讨论

国内外多项研究表明,Ki67 指数与乳腺癌、肺癌、胃癌等肿瘤的恶性生物学行为及预后密切相关,并且 Ki67 指数有可能作为确定癌前人群中高危个体的标志物^[2-4]。还有研究表明,Ki67 可作为预测乳腺癌新辅助化疗效果的指标^[5],也可作为乳腺癌患者长期生存的独立预后因素^[6]。理论上,恶性肿瘤细胞增殖活性增加,抗原和蛋白质的代谢将增加,耗氧量也将增加,为适应这些变化,需要更多葡萄糖提供能量,病灶对 ^{18}F -FDG 的摄取就会增加,导致 SUV_{max} 升高。肿瘤 ^{18}F -FDG 显像与肿瘤增殖方面,国内外进行了大量的研究。穆殿斌等^[7]、闫圆圆等^[8]的研究结论显示, SUV_{max} 可间接显示食管癌的细胞增殖能力。Buck 等^[9]对 75 例乳腺癌患者进行术前 ^{18}F -FDG PET 显像,术后对癌组织进行 Ki67 免疫组化检查,结果显示, ^{18}F -FDG 术前摄取越高,Ki67 表达越显著, ^{18}F -FDG 摄取与 Ki67 表达呈正相关性。本研究也得到了类似的结果。

ER、PR 的检测对判断乳腺癌的预后、指导内分泌

泌的治疗具有一定的指导意义。早期 Buck 等^[9]的研究和本研究均提示 ER、PR 和 ¹⁸F-FDG 摄取不具有相关性。但是, Mavi 等^[10]于 2007 年首次报道了 213 例原发性乳腺癌术前 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查, 发现 ¹⁸F-FDG 的摄取与 ER、PR 状态相关。Ikenaga 等^[11]和 Ueda 等^[12]也在随后的研究中发现, 乳腺癌 ER 阴性者 ¹⁸F-FDG 的摄取要高。

Her-2 是乳腺癌常用的标志物之一, 其过度表达常提示肿瘤恶性程度高, 复发早, 预后差, 被认为是乳腺癌的重要预后指标, 其价值高于激素受体、肿瘤大小, 仅次于淋巴结状况^[13]。Buck 等^[9]的研究发现 Her-2 的状态与 ¹⁸F-FDG 的摄取无关。Mavi 等^[10]的研究报道了 14 例早期浸润性导管癌患者的 Her-2 状态与 ¹⁸F-FDG 摄取不具有相关性。Osborne 等^[14]在对晚期乳腺癌的研究中同样发现 SUV 值与 Her-2 的状态不具有相关性。

¹⁸F-FDG PET/CT 显像是一种特殊的功能性显像, 可以在不影响人体内环境平衡的生理条件下, 通过观察组织对 FDG 的摄取能力, 早期发现肿瘤的生物学改变, 具有灵敏度高、分辨率好、可重复性强等特点。Heudel 等^[15]和 Gil-Rendo 等^[16]的研究认为, SUV 值作为术前非侵袭性的生物代谢指标与乳腺癌其他已知的预后因素结果是一致的。乳腺癌的转移灶的 ER、PR、Her-2 的表达并不完全与原发性一致^[17]。¹⁸F-FDG PET/CT 显像是全身显像, 可在一次检查中同时显示原发灶和转移灶。近年来新出现的 ¹⁸F-FES 具有较高的特异性, 可以判断转移灶的 ER 状态^[18]。因此, 随着分子影像学在肿瘤诊疗领域研究的深入, PET/CT 显像在乳腺癌的临床应用中将具有更重要的作用。

参考文献:

- [1] Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in oncology[J]. Ann Saudi Med, 2011, 31(1): 3-13.
- [2] Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features[J]. Cancer, 2003, 98(5): 1055-1060.
- [3] Martin B, Paesmans M, Mascaux C, et al. Ki67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2004, 91(12): 2018-2025.
- [4] Sugai T, Inomata M, Uesugi N, et al. Analysis of mucin, p53 protein and Ki67 expressions in gastric differentiated-type intramucosal neoplastic lesions obtained from endoscopic mucosal resection samples: a proposal for a new classification of intramucosal neoplastic lesions based on nuclear atypia[J]. Pathol Int, 2004, 54(5): 425-435.
- [5] Chen Y, Gong C, Chen SF, et al. Clinical research of utilizing Ki67 in predicting the effect of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer[J]. Lingnan Modern Clinics in Surgery, 2010, 10(6): 427-429. [陈怡, 龚畅, 陈世凤, 等. Ki67 预测乳腺癌新辅助化疗效果的临床研究[J]. 岭南现代临床外科, 2010, 10(6): 427-429.]
- [6] Dowsett M, A'Hern R, Salter J, et al. Who would have thought a single Ki67 measurement would predict long-term outcome? [J]. Breast Cancer Res, 2009, 11 Suppl 3: S15.
- [7] Mu DB, Wang SP, Yang WF, et al. Correlation between FDG PET/CT and the expressions of Glut1 and Ki67 antigen in esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2007, 29(1): 30-33. [穆殿斌, 王绍平, 杨文锋, 等. 食管组织中葡萄糖转运蛋白 1 表达和 Ki67 抗原标记指数与 PET/CT 显示的 ¹⁸F-FDG 摄取水平相关 [J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(1): 30-33.]
- [8] Yan YY, Huang Y, Li WW, et al. The correlation between FDG uptake and the expressions of Ki67, MMP-2 and microvessel density in esophageal carcinoma[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2012, 32(1): 36-38. [闫圆圆, 黄勇, 李文武, 等. 食管鳞状细胞癌 FDG PET/CT 显像 SUV_{max} 与肿瘤增殖、侵袭和血管生成的关系[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32(1): 36-38.]
- [9] Buck A, Schirmer H, Kühn T, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29(10): 1317-1323.
- [10] Mavi A, Cermik TF, Urhan M, et al. The effects of estrogen, progesterone, and c-erb-2 receptor states on ¹⁸F-FDG uptake of primary breast cancer lesions[J]. J Nucl Med, 2007, 48(8): 1266-1272.
- [11] Ikenaga N, Otomo N, Urhan M, et al. Standardized uptake values for breast carcinomas assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlate with prognostic factors [J]. Am Surg, 2007, 73(11): 1151-1157.
- [12] Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (¹⁸F-FDG PET/CT) in primary breast cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2008, 38(4): 250-258.
- [13] Disis ML, Schiffman K. Cancer vaccines targeting the Her-2/neu oncogenic protein [J]. Semin Oncol, 2001, 28(6 Suppl 18): 12-20.
- [14] Osborne JR, Port E, Gonen M, et al. ¹⁸F-FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardized uptake value: microarray and immunohistochemical analysis[J]. J Nucl Med, 2010, 51(4): 543-550.
- [15] Heudel P, Cimorelli S, Montella A, et al. Value of PET-FDG in primary breast cancer based on histopathological and immunohistochemical prognostic factor [J]. Int J Clin Oncol, 2010, 15(6): 588-593.
- [16] Gil-Rendo A, Martinez-Regueira F, Zomza G, et al. Association between [18F] fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer[J]. Br J Surg, 2009, 96(2): 166-170.
- [17] Chen DB, Yang HJ. Relationship between ER and FES-PET in breast cancer[J]. China Cancer, 2008, 17(7): 588-592. [陈道宝, 杨红健. 乳腺癌 ER 与 FES-PET[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(7): 588-592.]
- [18] Oelof JB, Geertjan van T, Leonie JR. In vivo prediction of response to antiestrogen treatment in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. J Nucl Med, 2004, 45(1): 1-7.