

Doi: 10.3969/j.issn.1005-5185.2010.03.020

论著

Original Article

高海燕 Gao, Haiyan
宋文忠 Song, Wenzhong
谢红军 Xie, Hongjun
刘浩 Liu, Hao
刘兆辉 Liu, Zhaohui

作者单位:
610072 四川成都
四川省人民医院核医学科

通讯作者:
宋文忠

Author Affiliations:
Department of Radiology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072

Corresponding Author:
Song, Wenzhong
E-mail: wz360@hotmail.com

中国图书资料分类法分类号
R733.410.454

收稿日期: 2010-02-24
修回日期: 2010-03-23

中国医学影像学杂志
2010年第18卷第3期
Chinese Journal of Medical Imaging 2010,
Vol. 18, No. 3: 285-288

PET/CT SUV_{max}值、核抗原 Ki-67 与淋巴瘤分期之间的相关性探讨

A Study of Correlations Between PET/CT SUV_{max}, Nuclear Antigen Ki-67 and Staging of Lymphoma

【摘要】 目的: 探讨 PET/CT SUV_{max} 值、核抗原 Ki-67 与淋巴瘤分期之间的相互关系。材料与方法: 对 39 例具有 ¹⁸F-FDG PET/CT 资料和免疫组化资料(Ki-67)但未行治疗的淋巴瘤患者进行回顾性分析。根据临床综合评价对所有患者进行 Ann Arbor 分期,由计算机工作站获得每个病灶的 SUV_{max},随访时间 6~41 个月。为扩大样本量,本文将 I、II、III、IV 期合为早期(I 期~II 期)、晚期(III 期~IV 期)两组,通过 Binary Logistic 回归分析探讨 SUV_{max} 值、Ki-67 指数与早晚分期之间的关系,以 Spearman 相关分析观察 SUV_{max} 值和 Ki-67 指数之间的相关性及其密切程度。结果: ①回归分析结果显示 SUV_{max} 值与淋巴瘤分期无关($P=0.163$); Ki-67 指数与淋巴瘤早、晚分期显著相关($P<0.001$),且 Ki-67 指数越高,分期越趋向晚期。②由相关分析得出, SUV_{max} 值和 Ki-67 指数之间呈显著正相关($P<0.001$),但关系不密切(相关系数为 0.251)。结论: Ki-67 指数与淋巴瘤临床分期之间、SUV_{max} 与 Ki-67 指数之间均成显著正相关。

【关键词】 淋巴瘤; Ki-67 抗原; 氟脱氧葡萄糖 F18; 正电子发射断层显像术; 标准化摄取值

【Abstract】 Objective To discuss the correlations between PET/CT SUV_{max}, nuclear antigen Ki-67 and staging of Lymphoma. Materials and methods 39 patients without treatment were retrospectively analyzed. All the patients have PET/CT datas and Ki-67 index in the immunohistochemistry. All the positive or negative lesions were ascertained by the clinical evaluation, so that the staging was undertaken according to Ann Arbor method, and calculated the mean SUV_{max} of every patient. The follow-up time was 6~41 months. the relationships between PET/CT SUV_{max}, Ki-67 index and staging of Lymphoma were tested by Binary Logistic, and the relationship between PET/CT SUV_{max} and Ki-67 index by Spearman's correlation. Results ①There was no correlation between SUV_{max} and staging ($P=0.163$); while there was a correlation ($P<0.001$) between Ki-67 index and staging, the higher the index was, the more advanced the staging was. ②The result of Spearman's correlation showed there was a significant positive correlation between SUV_{max} and Ki-67 index ($P<0.001$), but the relationship was not intimate enough with the coefficient 0.251. Conclusion there was a significant positive correlation between Ki-67 index and staging, as well as between SUV_{max} and Ki-67.

【Key words】 lymphoma; Ki-67 antigen; fluorodeoxyglucose F18; positron emission tomography; maximal standardized uptake value

淋巴瘤是一种淋巴细胞增殖性疾病,其确诊需要病理学证实,而免疫组化技术在协助诊断上起着决定性作用,不仅可以鉴别与其他类型或其他肿瘤组织学有重叠的淋巴瘤^[1],还可以提示肿瘤组织细胞的增殖活性。较为常用的免疫标记物主要有 CD20、CD30、

CD45RO、Ki-67 及 PCNA 等。其中 Ki-67 与细胞周期高度相关,近年来已广泛应用于研究肿瘤组织细胞的增生活性。通过此抗原的检测,可以得知肿瘤细胞群以哪个细胞周期的为主,对指导临床选择治疗方案及药物具有重要的意义。已有研究^[2,3]证明 Ki-67 可

以很好地预测淋巴瘤临床行为和判断预后,但 K \pm 67 与淋巴瘤分期之间的关系鲜见报道。

大量研究证明¹⁸F-FDG PET/CT 显像技术对淋巴瘤分期有着重要作用,具有较高的敏感性和特异性^[4]。但¹⁸F-FDG PET/CT 半定量指标 SU V_{max} 值与淋巴瘤分期之间的关系也鲜见报道。本文将针对 PET/CT SU V_{max} 值、核抗原 K \pm 67 与淋巴瘤分期之间的关系进行初步探讨。

1 材料与方法

1.1 对象 收集 2005-05~2009-04 在四川省人民医院核医学科行 PET/CT 且有免疫组化资料的初诊淋巴瘤患者 39 例,其中非霍奇金淋巴瘤(NHL)32 例:弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)17 例, NK/T 细胞淋巴瘤 7 例,套细胞淋巴瘤(MCL)2 例,小 B 细胞淋巴瘤(SBCL)2 例,皮下脂膜炎样淋巴瘤 2 例, T 细胞淋巴瘤(TCL)1 例,黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞(MALT-MZL)1 例;霍奇金淋巴瘤(HL)7 例:混合细胞型淋巴瘤(MCHL)4 例,结节硬化型(NSHL)3 例。男性 24 例,女性 15 例。年龄 8~85 岁,平均 45 岁。以临床综合评价结果(长期随访、后期病理资料及明确的影像诊断等)为参考依据,对所有患者进行 Ann Arbor 分期,随访时间 6~41 个月。为扩大样本量,将以上四期合并为早期(I 期~II 期)和晚期(III 期~IV 期)两组。

1.2 方法

1.2.1 仪器及显像剂 PET/CT 仪为德国 Siemens 公司的 Biograph PET/CT 系统,回旋加速器为美国 GE 公司 MINITracer,生产的¹⁸F-FDG 放化纯 >

95%。

1.2.2 显像方法 患者空腹 6 h 以上,空腹血糖控制在 4~6 mmol/L,静脉注射¹⁸F-FDG 显像剂 0.15~0.2 mCi/kg,静卧 40~60 min 后行全身扫描,扫描范围自头顶至大腿上 1/3。

1.2.3 图像分析 PET/CT 图像由 2 位有经验的核医学科医师共同阅片完成,沿病灶周边勾画感兴趣区(ROI)后,由计算机程序自动获得其 SU V_{max}。淋巴结内病灶 SU V_{max} > 2.0 者为阳性^[5];结外病灶,肺部 SU V_{max} > 2.5 者为阳性,其余病灶(不包括骨髓)以 SU V_{max} > 3.0 者为阳性,骨髓浸润以¹⁸F-FDG 摄取等于或高于肝脏者为阳性^[6]。

1.2.4 免疫组化方法 切片常规脱蜡,水化, LDP 法(labeled dextran polymer method)初染, Harris 复染,加入 EnVision 二抗孵育,光镜下 DAB/H₂O₂ 显色。本文免疫组化切片均由本院病理科提供。

1.3 数据分析 二分类 Logistic 回归分析(Binary Logistic)和 Spearman 相关分析。

2 结果

2.1 病理分期 以临床综合评价为标准,对 39 例患者进行 Ann Arbor 分期得出: I、II、III、IV 期患者分别有 6、13、9、11 例,早期(I 期~II 期)19 例,晚期(III 期~IV 期)20 例。

2.2 分析结果 所有患者淋巴瘤病灶共 193 处,每例患者的病灶数为 2~17 处不等。将每例患者病灶的 SU V_{max} 求平均获得平均 SU V_{max} 值,每个平均值都有对应的 K \pm 67 阳性指数(表 1)。

表 1 淋巴瘤各期患者的平均 SU V_{max} 值和 K-67 指数

分期	例数	SU V _{max} 平均值	K \pm 67(%)
I 期	6	2.9, 4.5, 6.3, 6.5, 11.4, 12.4	5, 30, 40, 40, 65, 80
II 期	13	2.25, 3.13, 3.5, 4.37, 4.85, 6.32, 9.8, 10.55, 14.15, 14.33, 20.5, 24.95, 37.7	20, 20, 70, 30, 10, 50, 80, 70, 70, 80, 70, 50, 80
III 期	9	4.02, 5.28, 5.05, 6.3, 10.2, 10.79, 11.72, 11.8, 14.84	5, 80, 15, 60, 80, 85, 70, 80, 60
IV 期	11	4.37, 6.11, 6.23, 7.59, 7.9, 8.57, 11.04, 12.35, 13.42, 17.12, 20	30, 60, 70, 85, 60, 70, 60, 70, 80, 55, 20

注:各患者的 SU V_{max} 值由小到大排序

将早期、晚期作为 Binary Logistic 回归分析的二分类因变量,平均 SU V_{max} 值和 K \pm 67 指数作为自变量进行逐步回归分析,结果见表 2。回归模型中不包含变量 SU V_{max} 值,即与分期之间无显著关系($P =$

0.132)。包含在回归模型中的变量为 k \pm 67,提示与临床早、晚分期有关系,且与分期呈显著正相关($P < 0.001$),K \pm 67 阳性指数越高,分期越晚。

表 2 包含在方程中的变量估计及检验值

		偏回归系数	偏回归系数标准误	Wald 统计量	自由度	P 值	优势比	优势比的 95% 可信区间	
								下限	上限
第一次迭代(a)	K \pm 67	0.022	0.003	58.459	1	0.000	1.022	1.016	1.028
	SUV	0.013	0.008	2.273	1	0.132	1.013	0.996	1.030
	常数项	-1.331	0.184	52.173	1	0.000	0.264		

将表 1 中平均 SUV_{max} 值与 k \pm 67 阳性指数两组数据进行 Spearman 相关分析得出: Spearman 相关系数为 0.251, 两者间呈显著正相关($P < 0.001$), 但关系不密切(相关系数 < 0.5)。

3 讨论

对于 SUV 值与肿瘤临床分期之间的关系, 目前报道尚为少见。Lapela 等^[7]研究证实 FDG SUV 值与淋巴瘤恶性程度明显相关, 与分期是否有关未做分析。Sachs 对肺癌的研究^[8]表明: PET SUV 值与肺癌临床分期有相关性。但本文结果显示 SUV_{max} 值与淋巴瘤分期无关, 两者之间是否存在一定联系, 还需进一步研究证实。但本文存在一定缺陷可能对结果会有影响: 纳入病灶既有结外病灶, 又有结内病灶, 且结内、外病灶数多少不等, 导致每例患者的平均 SUV_{max} 缺乏一致性。

K \pm 67 作为一种增殖细胞核抗原, 其阳性指数的高低可以指导周期特异性化疗药物的选择^[2,3]。在淋巴瘤分类和临床行为学方面, K \pm 67 作为一项早期预测指标, 不仅与肿瘤组织的侵袭性、肿块大小等有关^[9,10], 而且其阳性率在低、中、高度恶性 NHL 之间具有显著性差异^[2,3]。Broyde 等^[11]指出 K \pm 67 阳性指数 45% 是鉴别惰性和侵袭性 NHL 的分界值; 70% 是判断 DLBCL 预后良、差的分界值, 但 K \pm 67 在 DLBCL I、II 期和 III、IV 期之间无差异。与本组结果相矛盾, 分析主要原因可能有: ①本组病例同时包括 NHL 和 HL; ②亚型分类较多, 共有 9 种。正像 M ϕ -chen 等^[12]发现的 K \pm 67 阳性指数与欧美淋巴瘤分类 (PEAL) 密切相关, 而且本组各亚型例数悬殊, 势必影响患者之间 K \pm 67 的平衡。另外, 本组病例明显少于文献报道(141 例)也可能是导致不同结果的原因之一。所以 K \pm 67 与淋巴瘤临床分期之间的关系, 需要多中心、大样本研究进一步证实。

SUV_{max} 值与 K \pm 67 在淋巴瘤研究中具有很大的相似性: 除与淋巴瘤组织恶性程度(低、中、高度)^[13],

肿瘤病灶大小相关外^[14], 还可以很好地指导淋巴瘤治疗和判断预后^[15]。从对淋巴瘤的诊断意义来讲, SUV 值以¹⁸氟-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)摄取高低评价细胞的代谢活跃程度, SUV 值越高, 代谢愈活跃; K \pm 67 以其阳性细胞的阳性率反应细胞的增殖情况, 阳性率越大, 增殖程度越高。试想两者在分子水平上可能存在一定联系, 而且 Lapela 等^[7]证明 PET SUV 值也与 NHL 细胞增殖有关。为此, 我们就 PET/CT SUV_{max} 值与核抗原 K \pm 67 之间的关系做了初步探讨, 结果证明两者呈显著正相关, 与 Tang BF 等^[16]的近期研究相近: 活检部位的 SUV 值与 K \pm 67 呈线性正相关。所以, PET/CT SUV 值可以反映细胞的增殖情况及病灶的侵袭程度, 为淋巴瘤治疗方案的选择提供了重要依据。

参考文献

[1] Wang J, Sun NC, Nozama Y, et al. Histological and immunohisto-chemical characterization of extranodal diffuse large-cell lymphoma as with prominent spindle cell features. Histopathology, 2001, 39(5): 476-481.

[2] Kim SJ, Kim BS, Choi CW, et al. K \pm 67 expression is predictive of prognosis in patients with stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Annals of Oncology, 2007, 18: 1382-1387.

[3] Szczuraszek K, Mazur G, Jelen M, et al. Prognostic Significance of K \pm 67 Antigen Expression in Non-Hodgkin's Lymphomas. Anticancer Research, 2008, 28: 1113-1118.

[4] Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, et al. Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33: 1025-1031.

[5] Christian la Fougère, Walter Hundt, Nicole Brückel, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma [J]. Eur J Nucl Med

Mol Imaging, 2006, 33: 1417-1425.

- [6] 化逢春, 管一晖, 赵军, 等. ^{18}F -FDG PET 显像在淋巴瘤诊断和分期中的应用研究. 中国医学计算机成像杂志, 2002, 8: 198-202.
- [7] Lapela M, Leskinen S, Minn HRI, et al. Increased Glucose Metabolism in Untreated Non-Hodgkin's Lymphoma: A Study With Positron Emission Tomography and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose. Blood, 1995, 86 (9): 3522-3527.
- [8] Sachs S, Bilfinger TV, Komaraff E, Increased Standardized Uptake Value in the Primary Lesion Predicts Nodal or Distant Metastases at presentation in Lung Cancer. Clinical Lung Cancer, 2005, 6(5): 310-313.
- [9] Patruno R, Zizzo N, Zito AF et al. Microvascular density and endothelial area correlate with Ki-67 proliferative rate in the canine non-Hodgkin's lymphoma spontaneous model. Leukemia Lymphoma, 2006, 47: 1138-1143.
- [10] Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol, 2000, 182: 311-322.
- [11] Broyde A, Boycov O, Strenov Y, et al. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. American Journal of Hematology, 2009, 84: 338-343.
- [12] Mochen C, Giardini R, Costa A, et al. MIB-1 and S-phase cell fraction predict survival in non-Hodgkin's Lymphomas. Cell Prolif, 1997, 30: 37-47.
- [13] Lapela M, Leskinen S, Minn HRI, et al. Increased Glucose Metabolism in Untreated Non-Hodgkin's Lymphoma: A Study With Positron Emission Tomography and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose. Blood, 1995, 86 (9): 3522-3527.
- [14] Folpe AL, Lyles RH, Sprouse JT, et al. (F-18) Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography as a Predictor of Pathologic Grade and Other Prognostic Variables in Bone and Soft Tissue Sarcoma. Clinical Cancer Research, 2000, 6: 1279-1287.
- [15] Zinzani PL, Fanti S, Battista G, et al. Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. British Journal of Cancer, 2004, 91: 850-854.
- [16] Tang BF, Malysz J, Nikitin VD, et al. Correlating Metabolic Activity with Cellular Proliferation in Follicular Lymphomas. Mol Imaging Biol, 2009, 11: 296-302.

(责任编辑 李玉梅 纳琨)

书 讯

脊柱脊髓畸形——影像学与临床

主编: 邱勇 王以朋

ISBN: 978-7-5091-2935-7

定价: 235 元

出版时间: 2009 年 10 月

这是一本具有国际学术水准的权威著作。全书分两大部分, 共 22 个章, 涉及 100 余种脊柱脊髓畸形病变。该书以大量病例资料系统阐述了相关脊柱脊髓畸形的各种影像学检查表现与病理学、临床表现、流行病学特点、自然史与预后及治疗等, 配备了近千张影像图片, 重点突出了影像学的评估和诊断, 可方便读者在短时间内即可对相关脊柱脊髓畸形病变有一个全面系统的认识。各病例资料完善、珍贵, 有些病例病史甚至跨越了患者的幼年、青少年、成人及老年全部人生各阶段。本书既可作为临床医师选择诊断和治疗手段及评估临床疗效的参考书, 也可作为影像科医师全面分析和提高诊断水平的指导用书。

全国新华书店和医学专业书店有售。邮购联系人: 王兰; 电话: 010-51927252。

