

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.23.009

文章编号: 1005-8982(2017)23-0047-05

乳腺癌分子生物学指标与 ^{18}F -FDG PET-CT SUV_{max} 的相关性研究

李雯, 冯彦林

(广东省佛山市第一人民医院 核医学科, 广东 佛山 528000)

摘要:目的 比较乳腺癌新辅助化疗 ^{18}F -FDG 正电子发射计算机断层显像(PET-CT)最大标准摄取值(SUV_{max})、第一疗程化疗后 SUV_{max} 变化率($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 1%)、第二疗程化疗后 SUV_{max} 变化率($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2%)与雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、表皮生长因子受体-2(HER-2)、Ki-67、p53 表达的关系,探讨乳腺癌新辅助化疗中氟代脱氧葡萄糖(FDG)代谢与乳腺癌分子生物学指标的内在联系。**方法** 完成新辅助化疗前 ^{18}F -FDG PET-CT 患者 211 例,完成第 1 次化疗后 PET-CT 患者 49 例,完成第 2 次化疗后 PET-CT 患者 49 例,测量每次的 SUV_{max} 并计算其变化率,在新辅助化疗前取乳腺肿瘤组织进行 ER、PR、HER-2、Ki-67 及 p53 免疫组织化学法检查。**结果** ER 表达阴性组的 SUV_{max} 高于 ER 表达阳性组($P < 0.05$)。PR 表达阴性组的 SUV_{max} 高于 PR 表达阳性组($P < 0.05$)。PR 表达阴性组的 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2% 高于 PR 表达阳性组($P < 0.05$)。Ki-67 表达阳性组的 SUV_{max} 、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2% 高于 Ki-67 表达阴性组($P < 0.05$)。**结论** ER、PR 阴性患者 FDG 代谢要高于 ER、PR 表达阳性患者。PR 阴性患者 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2% 高于 PR 阳性患者,提示 PR 阴性患者对化疗更敏感。Ki-67 阳性的患者 SUV_{max} 高于 Ki-67 阴性患者,提示 FDG 代谢能一定程度反映乳腺癌的增殖活跃程度。Ki-67 阳性的患者有较高的 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2%,提示 Ki-67 阳性患者对化疗更加敏感。

关键词: ^{18}F -FDG PET-CT; 雌激素受体; 孕激素受体; 表皮生长因子受体-2; Ki-67

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Correlations of ^{18}F -FDG PET-CT SUV_{max} with molecular biological markers of breast cancer

Wen Li, Yan-lin Feng

(Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To explore the intrinsic links between FDG uptake in neoadjuvant chemotherapy and molecular biological markers of breast cancer. **Methods** In this study, 211 patients with newly-diagnosed breast cancer completed ^{18}F -FDG PET-CT before neoadjuvant chemotherapy, 49 cases completed PET-CT after the first course of neoadjuvant chemotherapy, 49 cases completed PET-CT after the second course of neoadjuvant chemotherapy. SUV_{max} was measured everytime and the rate of change was calculated. Before neoadjuvant chemotherapy, breast cancer tissues were taken for ER, PR, HER-2, Ki-67 and p53 immunohistochemical examination. The correlations of SUV_{max} , $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 1% and $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2% with the expressions of ER, PR, HER-2, Ki-67 and p53 in breast cancer were analyzed. **Results** SUV_{max} in the ER-negative group was significantly higher than that in the ER-positive group ($P < 0.05$). SUV_{max} in the PR-negative group was significantly higher than that in the PR-positive group ($P < 0.05$). $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2% in the PR-negative group was higher than that in the PR-positive group ($P < 0.05$). SUV_{max} and $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2% in the Ki-67-positive group were higher than those in the Ki-67-negative group ($P < 0.05$). **Conclusions** FDG metabolism in ER and PR negative patients is higher than that in ER and PR positive patients. $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2%

收稿日期: 2016-09-06

[通信作者] 冯彦林, E-mail: fylin@fsyyy.com; Tel: 0757-83162288

in PR negative patients is higher than that in PR positive patients, suggesting that PR negative patients are more sensitive to neoadjuvant chemotherapy. SUV_{max} of Ki-67 positive patients is higher than that of Ki-67 negative patients, suggesting FDG metabolism may reflect the proliferative degree of breast cancer. Ki-67 positive patients have a higher ΔSUV_{max} 2%, which means Ki-67 positive patients are more sensitive to neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: ^{18}F -FDG PET-CT; estrogen receptor; progesterone receptor; human epidermal growth factor receptor-2; Ki-67

乳腺癌是一种生物学特征高度异质性的恶性肿瘤,研究表明,雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)、表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2,HER-2)、Ki-67、p53等与乳腺癌新辅助化疗疗效相关^[1-5],为乳腺癌的个体化治疗提供参考。与此同时, ^{18}F -FDG正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography,PET-CT)在早期预测乳腺癌的新辅助化疗临床疗效及病理反应上具有独特的优势^[6-8]。本研究通过对化疗前及化疗早期进行PET-CT,探索氟代脱氧葡萄糖(2-deoxy-D-glucose,FDG)摄取与ER、PR、HER-2、p53及Ki-67的表达的内在联系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2009年3月-2013年11月在广东省佛山市第一人民医院经病理诊断的初治乳腺癌患者211例。排除原发性炎性乳腺癌、乳腺转移癌患者。所有患者为女性;年龄29~74岁,中位年龄50岁。所有患者在本院完成新辅助化疗、手术及PET-CT显像。完成新辅助化疗前 ^{18}F -FDG PET-CT患者211例,完成第1次化疗后PET-CT患者49例,完成第2次化疗后PET-CT患者49例。TNM分期:Ⅰ期17例,Ⅱ期89例,Ⅲ期105例,其中采用TEC方案的患者134例,CEF方案49例,TCH方案28例。所有患者根据具体情况行3~6个疗程的新辅助化疗。

1.2 ER、PR、HER-2、p53及Ki-67的检测方法

所有活检标本经10%中性甲醛固定,石蜡包埋切片,脱蜡、脱水,苏木精-伊红染色法染色及Envision两步法免疫组织化学法染色,使用光学显微镜观察。

ER、PR的表达以细胞膜及细胞核出现棕黄色或棕色颗粒的细胞作为阳性细胞,染色后阳性细胞 $\geq 1\%$ 为ER、PR阳性,<1%为ER、PR阴性^[9]。HER-2染色则根据细胞膜的染色状况:无着色或<10%肿瘤细胞有细胞膜着色为(-),>10%肿瘤细胞呈现微弱、不

完整的细胞膜着色为(+),>10%肿瘤细胞呈现弱至中度完整的细胞膜着色为(++),>10%的肿瘤细胞呈现强的、完整的细胞膜着色为(+++);将HER-2(-)(+)称为阴性,HER-2(++)称为阳性;如果出现HER-2(+++)应行Fish方法再次检测,如Fish(+)称为HER-2阳性,否则为阴性。以胞核出现棕黄色颗粒视为Ki-67阳性,血管内皮阳性细胞不计在内。Ki-67的阳性细胞比例 $\geq 10\%$ 为高表达,<10%为低表达。以细胞膜及细胞核出现棕黄色或棕色颗粒的细胞作为p53阳性。

1.3 ^{18}F -FDG PET-CT

1.3.1 扫描方法 采用美国Philips公司GEMINI型PET-CT显像仪, ^{18}F -FDG由中国原子能科学研究院广州市同位素中心提供,放化纯度95%。所有受检者肘静脉注射5.18 MBq/kg ^{18}F -FDG,平静休息60 min后行PET-CT。CT扫描参数:120 kV,130 mAs,螺距1.0,层厚6.5 mm。PET成像采用3D采集模式,3 min/床位,数据经Ramla 3D方法获得衰减校正图像。

1.3.2 最大标准化摄取值计算及图像分析 PET-CT图像由2位有丰富诊断经验的核医学医师独立诊断分析。最大标准化摄取值(maximal standard uptake value, SUV_{max})通过沿病灶边缘勾画感兴趣区后由工作站自动计算得出。

$\Delta SUV_{max} 1\% = (\text{新辅助化疗前病灶的 } SUV_{max} - \text{第1疗程结束后病灶的 } SUV_{max}) / \text{新辅助化疗前病灶的 } SUV_{max}$

$\Delta SUV_{max} 2\% = (\text{新辅助化疗前病灶的 } SUV_{max} - \text{第2疗程结束后病灶的 } SUV_{max}) / \text{新辅助化疗前病灶的 } SUV_{max}$

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 13.0统计软件,计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

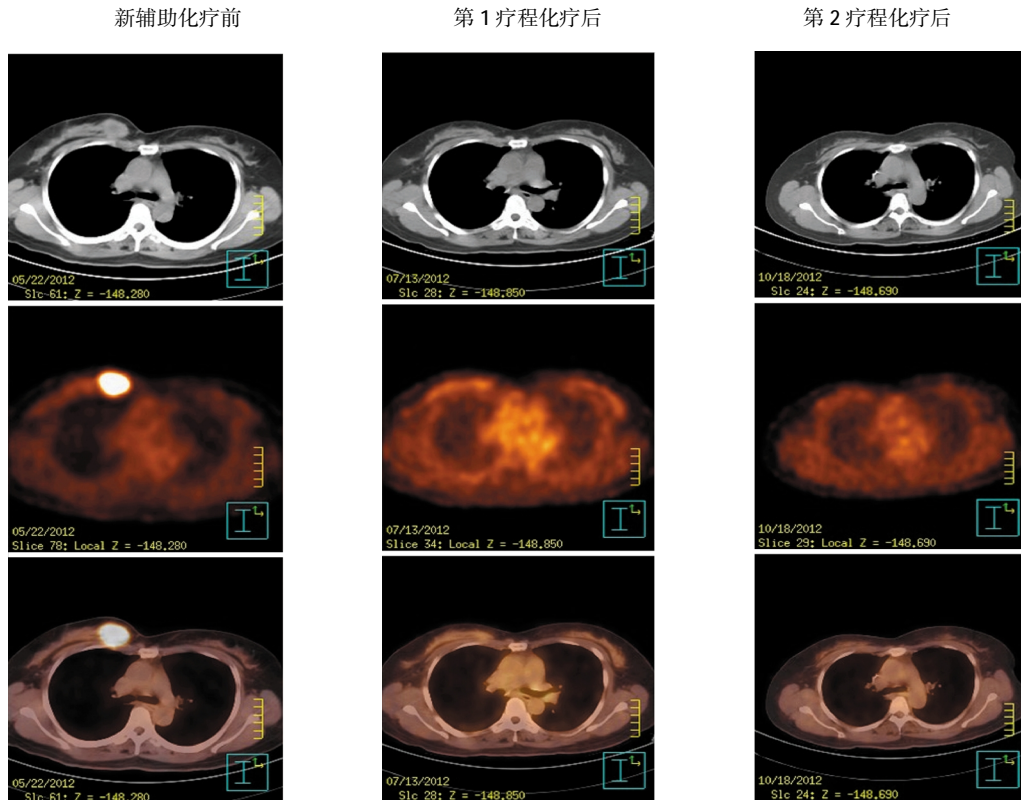
ER 表达阴性组的 SUV_{max} 高于 ER 表达阳性组 ($P < 0.05$)。ER 表达阴性组的 ΔSUV_{max} 1%、 ΔSUV_{max} 2%与 ER 表达阳性组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PR 表达阴性组的 SUV_{max} 高于 PR 表达阳性组 ($P < 0.05$)。PR 表达阴性组的 ΔSUV_{max} 2%高于 PR 表达阳性组 ($P < 0.05$)。PR 表达阴性组的 ΔSUV_{max} 1%与 PR 表达阳性组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。HER-2 表达阴性组的 SUV_{max} 、 ΔSUV_{max} 1%、 ΔSUV_{max}

2%与 HER-2 表达阳性组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Ki-67 表达阳性组的 SUV_{max} 高于 Ki-67 表达阴性组 ($P < 0.05$)。Ki-67 表达阳性组的 ΔSUV_{max} 2%高于 Ki-67 表达阴性组 ($P < 0.05$)。Ki-67 表达阴性组的 ΔSUV_{max} 1%与 Ki-67 表达阳性组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。p53 表达阴性组的 SUV_{max} 、 ΔSUV_{max} 1%、 ΔSUV_{max} 2%与 p53 表达阳性组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见附表和图 1、2。

附表 SUV_{max} 、 ΔSUV_{max} 1%、 ΔSUV_{max} 2%与 ER、PR、HER-2、Ki-67、p53 表达的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

指标	ER				PR				HER-2	
	阴性	阳性	t 值	P 值	阴性	阳性	t 值	P 值	阴性	阳性
SUV_{max}	9.50 ± 5.20	6.80 ± 4.20	3.901	0.000	9.10 ± 5.00	6.80 ± 4.30	3.405	0.001	7.30 ± 4.70	
ΔSUV_{max} 1%	0.39 ± 0.24	0.43 ± 0.21	0.544	0.589	0.43 ± 0.23	0.41 ± 0.21	0.260	0.796	0.41 ± 0.21	
ΔSUV_{max} 2%	0.61 ± 0.23	0.50 ± 0.19	1.571	0.123	0.61 ± 0.20	0.47 ± 0.20	2.300	0.026	0.49 ± 0.21	

指标	HER-2			Ki-67				p53			
	阳性	t 值	P 值	阴性	阳性	t 值	P 值	阴性	阳性	t 值	P 值
SUV_{max}	8.10 ± 4.60	1.233	0.219	5.80 ± 3.80	8.50 ± 4.80	4.592	0.000	7.20 ± 4.50	7.60 ± 4.70	0.583	0.561
ΔSUV_{max} 1%	0.43 ± 0.22	0.339	0.736	0.39 ± 0.20	0.44 ± 0.23	0.266	0.440	0.41 ± 0.25	0.41 ± 0.21	0.101	0.920
ΔSUV_{max} 2%	0.58 ± 0.19	1.502	0.140	0.46 ± 0.18	0.59 ± 0.21	2.364	0.022	0.51 ± 0.24	0.54 ± 0.20	0.537	0.594



患者新辅助化疗前乳腺癌病灶 SUV_{max} 15.5,第 1 疗程化疗及第 2 疗程结束后病灶代谢减低(SUV_{max} 1.8), ΔSUV_{max} 1%、 ΔSUV_{max} 2%均为 88%,CT 显示肿瘤体积缩小

图 1 典型病例

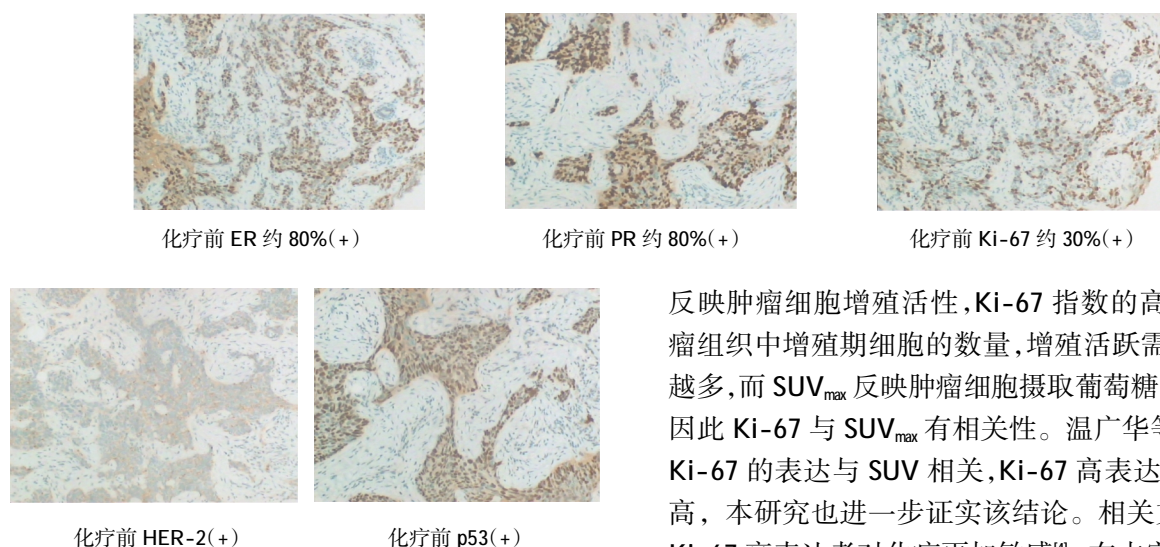


图 2 ER、PR、Ki-67、HER-2 及 p53 在乳腺癌组织中的表达 (免疫组织化学法 $\times 200$)

3 讨论

^{18}F -FDG 是葡萄糖的类似物,能反映体内葡萄糖的利用情况,通过观察组织中肿瘤摄取 FDG 的浓度,反映恶性肿瘤细胞摄取外源性葡萄糖的能力。FDG 的摄取能力则主要反映恶性肿瘤细胞的数量。同时,肿瘤的微血管密度和肿瘤细胞的增殖状态也与 FDG 摄取能力密切相关^[9]。乳腺癌 FDG 的代谢建立在肿瘤组织学及生物学特性上。有研究报道,浸润性导管癌的 FDG 代谢较浸润性小叶癌高,导管原位癌的 FDG 代谢一般较低^[11]。FDG 的代谢强度与乳腺癌分级、Ki67 的表达相关^[12]。最近,一些大样本量的研究指出,ER 阴性的乳腺癌患者其 SUV 较高^[13]。绝大多数研究者未发现 FDG 摄取与 HER-2 表达的相关性^[14]。

本研究结果发现,ER、PR 阴性患者的 SUV_{max} 要高于 ER、PR 阳性患者,PR 阴性患者 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2% 下降率高于 PR 阳性患者。体外实验研究表明,ER 阴性的肿瘤细胞对化疗尤为敏感,原因可能是 ER 阴性的肿瘤分化差,增殖活跃^[15]。而增殖活跃的肿瘤细胞需要的能量越多,摄取 ^{18}F -FDG 越多, SUV_{max} 值越大,且增殖活跃的肿瘤细胞对化疗更为敏感。有研究表明, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2% 能够预测乳腺癌新辅助化疗疗效,因此 PR 阴性患者对化疗更敏感^[6]。

笔者研究发现,Ki-67 表达阳性组的 SUV_{max} 高于 Ki-67 表达阴性组,Ki-67 表达阳性组的 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2% 下降率高于 Ki-67 表达阴性组。Ki-67 的表达可

反映肿瘤细胞增殖活性,Ki-67 指数的高低提示肿瘤组织中增殖期细胞的数量,增殖活跃需要的能量越多,而 SUV_{max} 反映肿瘤细胞摄取葡萄糖的代谢率,因此 Ki-67 与 SUV_{max} 有相关性。温广华等^[16] 提出 Ki-67 的表达与 SUV 相关,Ki-67 高表达者 SUV 也高,本研究也进一步证实该结论。相关文献报道,Ki-67 高表达者对化疗更加敏感^[9]。在本实验结果中 Ki-67 高表达组的 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2% 下降率较高,同样证实该结论。在笔者的研究中,HER-2、p53 的表达率与 SUV_{max} 、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 1%、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 2% 无相关性。其原因可能是乳腺癌的异质性,相同病理类型的乳腺癌内部糖代谢也有可能不同,HER-2、p53 的表达无法充分解释 ^{18}F -FDG 的摄取。

参 考 文 献:

- [1] BLOODGOOD, JOSEPH C. Cancer of the Breast[J]. Journal of the American Medical Association, 2016, 7(315): 709.
- [2] van DE VEN S, SMIT V T, DEKKER T J, et al. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2011, 37(6): 422-430.
- [3] ASIF H M, SULTANA S, AHMED S, et al. HER-2 positive breast cancer-a mini-review[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 4(17): 1609-1615.
- [4] MANNELL A. The role of Ki-67 in breast cancer [J]. South African Journal of Surgery, 2016, 2(54): 10-13.
- [5] DOOKERAN K A, DIGNAM J J, FERRER K, et al. P53 as a marker of prognosis in African-American woman with breast cancer[J]. Ann surg Oncol, 2010, 17(5): 1398-1405.
- [6] MGHANGA F P, LAN X L, BAKARI K H, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis [J]. Clinical Breast Cancer, 2013, 13(4): 271-279.
- [7] 冯彦林, 鲁胜男, 杨劫, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 预测乳腺癌新辅助化疗病理反应的价值[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(10): 1224-1227.
- [8] SCHWARZ-DOSE J, UNTCH M, TILING R, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [^{18}F] fluorodeoxyglucose[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(4): 535-541.

- [9] HAMMOND M E, HAYES D F, DOWSETT M, et al. American society of clinical oncology / college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2784-2795.
- [10] 鲁胜男, 冯彦林. 乳腺癌新辅助化疗过程中 18F-FDG PET-CT 与化疗前 Ki-67、COX-2 表达的相关性研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2011, 35(4): 238-240.
- [11] GIL-RENDO A, MARTÍNEZ-REGUEIRA F, ZORNOZA G, et al. Rodriguez-Spiteri N. Association between [¹⁸F] fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(2): 166-170.
- [12] BUCK A, SCHIRRMAYER 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.
- [13] IKENAGA N, OTOMO N, TOYOFUKU A, 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.
- [14] SHIMODA W, HAYASHI M, MURAKAMI K, et al. The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2007, 14(3): 260-268.
- [15] MORTIMER J, FLOURNOY N, LIVINGSTON R B, et al. Aggressive adriamycin-containing regimen (PM-FAC) in estrogen receptor-negative disseminated breast cancer [J]. Results of a Southwest Ontology Group trial. *Cancer*, 1985, 56(10): 2376-2380.
- [16] 温广华, 冯彦林, 黄克敏, 等. 乳腺癌(18)F-FDG PET-CT 标准化摄取值与 Ki-67 表达关系的初步研究 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21(7): 509-511.

(童颖丹 编辑)