

· 影像医学研究 ·

肺小细胞癌¹⁸F-FDG PET代谢参数与相关代谢指标的关系

高珂梦, 李天女*, 丁重阳, 赵敏, 唐立钧

南京医科大学第一附属医院核医学科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨肺小细胞癌中¹⁸F-FDG PET/CT的各项代谢参数与神经内分泌标志物(Syn、CgA、CD56)、TTF-1、Ki-67表达的相关性及其预后价值。方法:回顾性分析南京医科大学第一附属医院2009年1月—2017年5月经病理证实的96例肺小细胞癌的免疫组化及¹⁸F-FDG PET/CT显像资料。结果:96例肺小细胞癌的原发灶最大标准摄取值(primary lesion maximum standardized uptake value, PSUV_{max})、总病灶代谢体积(whole body lesion metabolic tumor volume, WBMTV)、总病灶糖酵解总量(whole body lesion glycolysis, WBTLG)分别为10.30(1.20~42.90)、108.44(0.41~710.40)cm³、585.73(1.30~10 668.50), TTF-1阴性组与阳性组的PSUV_{max}、WBMTV、WBTLG差异有统计学意义($Z=-3.063, -2.235, -2.538, P=0.002, 0.025, 0.011$); PSUV_{max}值与Ki-67的表达呈正相关($r=0.620, P<0.05$);单因素生存分析表明TTF-1、CD56、WBMTV、WBTLG与总生存期(overall survival, OS)相关(HR值:0.477、0.090、2.862、2.795, P 均 <0.05);多因素生存分析显示CD56及WBMTV是OS的独立预后因素(HR值:0.092、1.007, P 均 <0.05)。结论:肺小细胞癌中¹⁸F-FDG PET/CT显像的各项代谢参数与TTF-1、Ki-67的表达具有较好的相关性,而与神经内分泌标志物无明显相关性;CD56及WBMTV是OS的独立预后因素。

[关键词] 肺小细胞癌; ¹⁸F-FDG PET; 代谢参数; 免疫标志物; 预后

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)12-1855-05

doi:10.7655/NYDXBNS20201223

Correlation between metabolic parameters of ¹⁸F - FDG PET and related metabolic parameters

GAO Kemeng, LI Tiannv*, DING Chongyang, ZHAO Min, TANG Lijun

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the correlation between the metabolic parameters of ¹⁸F-FDG PET/CT and the expression of neuroendocrine markers (Syn, CgA, CD56), TTF-1 and Ki-67, and the value of prognosis in small cell lung cancer (SCLC). **Methods:** The immunohistochemical data and ¹⁸F-FDG PET/CT data of 96 SCLC cases confirmed by pathology were retrospectively analyzed, the cases collected from January 2009 to May 2017 in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. **Results:** The median of primary lesion maximum standardized uptake value (PSUV_{max}), whole body lesion metabolic tumor volume (WBMTV) and whole body lesion glycolysis (WBTLG) in 96 SCLC patients were 10.30 (1.20~42.90), 108.44 (0.41~710.40) cm³, 585.73 (1.30~10 668.50); the values of PSUV_{max}, WBMTV and WBTLG had statistically significant differences between the negative and positive groups of TTF-1 ($Z=-3.063, -2.235, -2.538, P=0.002, 0.025, 0.011$). The Spearman correlation analysis shows that there was a positive correlation between PSUV_{max} and Ki-67 expression ($r=0.620, P<0.001$). Kaplan-Meier single factor analysis shows the expression of TTF-1 and CD56, WBMTV, WBTLG was significantly correlated with overall survival (HR: 0.477, 0.090, 2.862, 2.795, all $P<0.05$). Multivariate survival analysis showed that CD56 and WBMTV were independent prognostic factors of overall survival (OS). **Conclusion:** The metabolic parameters of ¹⁸F-FDG PET/CT in SCLC had a good correlation with the expressions of TTF-1 and Ki-67, and no correlation with neuroendocrine markers. CD56 and WBMTV were the independent prognostic factors of OS.

[Key words] small cell lung cancer; ¹⁸F-FDG PET; metabolic parameter; immunological markers; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(12): 1855-1859]

[基金项目] 江苏省卫生计生委基金项目(Z201502)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: litiannv@126.com

肺小细胞癌(small cell lung cancer, SCLC)是一种高度恶性的神经内分泌肿瘤,好发于吸烟男性,发生率占肺癌的15%左右,放化疗的疗效敏感性高,由于其恶性程度高、侵袭性强,患者预后较差^[1-3]。¹⁸F-FDG PET/CT常用于肿瘤诊断、分期等,其常用代谢参数有:最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})、代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、糖酵解量(lesion glycolysis, TLG); SUV_{max} 可反映肿瘤的局部代谢活性,而MTV、TLG则分别反映肿瘤的整体代谢负荷及整体代谢活性。既往多项研究表明 SUV_{max} 、MTV、TLG与非小细胞肺癌的预后相关^[4-5],但少见上述PET代谢参数与SCLC预后关系的研究。本文旨在探讨SCLC的¹⁸F-FDG PET代谢参数和免疫标志物之间的相关性及其在预后中的价值。

1 对象和方法

1.1 对象

收集南京医科大学第一附属医院2009年1月—2017年5月经病理证实的SCLC患者。纳入标准:①经病理检查证实为SCLC;②初诊SCLC患者,在¹⁸F-FDG PET/CT检查前尚未接受放、化疗或其他对抗肿瘤的治疗方式;③临床资料及病理结果完整。筛选得到符合入组标准的SCLC 96例;所有病例由纤维支气管镜检查(35/96)、超声内镜引导下经支气管针吸活检(10/96)、胸部穿刺术(36/96)及手术切除获(15/96)获得明确病理。本研究经医院伦理委员会批准,并知情同意。

1.2 方法

PET/CT扫描方法:¹⁸F-FDG为GE回旋加速器生成,放射性化学纯度>99%。显像仪器为Siemens Biograph 16HR PET/CT扫描仪。被检者均禁食达6 h以上,注药前空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L,以3.70~5.55 MBq/kg静脉注射¹⁸F-FDG,药物在人体安静状态下分布60 min后,行PET/CT检查。CT数据衰减校正后,迭代法重建PET图像,层厚5 mm,最终获得横断、矢状、冠状面CT、PET及PET/CT融合图像。PET/CT检查时嘱患者平静呼吸,随后行常规胸部CT屏气扫描。96例均为治疗前行¹⁸F-FDG PET/CT检查。

由2名高年资影像科医生进行PET及CT数据处理,采用固定的阈值及自动勾勒病灶边界,测得原发灶最大标准摄取值(primary lesion maximum standardized uptake value, $PSUV_{max}$)及平均标准摄取值(mean standardized uptake value, SUV_{mean}),以 $PSUV_{max}$

的40%阈值获得各病灶MTV,计算各病灶TLG, $TLG = SUV_{mean} \times MTV$,得到所有病灶的代谢体积及糖酵解量总和,即总病灶代谢体积(whole body lesion metabolic tumor volume, WBMTV)、总病灶糖酵解总量(whole body lesion glycolysis, WBTLG)。

随访时间截至2018年11月15日,采用门诊随访;从病理确诊之日开始至随访截止日期或死亡日期,以月为单位统计患者总生存期(overall survival, OS)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行数据分析,非正态分布数据以中位数(最小值~最大值)表示;TTF-1、Syn、CgA、CD56阳性组与阴性组的 SUV_{max} 、WBMTV、WBTLG的比较采用Mann-Whitney *U*检验分析。¹⁸F-FDG PET各代谢参数与Ki67指数的相关性采用Spearman相关性分析。通过ROC曲线获得Ki-67、 $PSUV_{max}$ 、WBMTV、WBTLG预测OS的最佳界值点;采用Kaplan-Meier法计算生存率并描绘生存曲线,Log-rank法进行生存率显著性检验;多因素生存分析采用COX风险回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

96例SCLC患者中,男87例,女9例,男女比例9.7:1;年龄47~79岁,中位年龄65岁;局限期49例(51.0%, 49/96),广泛期47例(49%, 47/96)。免疫表型结果:96例SCLC中TTF-1、Syn、CgA及CD56的阳性率分别为80.1%、90.6%、40.6%、96.3%。Ki-67表达中位数为80%(5%~95%)。

2.2 各代谢参数与免疫标志物的关系

96例SCLC患者的 $PSUV_{max}$ 值为10.30(1.20~42.90),WBMTV值为108.44(0.41~710.40) cm^3 ,WBTLG值为585.73(1.30~10 668.50);TTF-1阴性组患者的 $PSUV_{max}$ 、WBMTV、WBTLG均明显高于TTF-1阳性组(P 均 < 0.05);Syn、CgA、CD56阳性组与阴性组的 $PSUV_{max}$ 、WBMTV、WBTLG差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

$PSUV_{max}$ 值与Ki-67的表达呈正相关($r=0.620$, $P < 0.001$),WBMTV、WBTLG与Ki-67相关性无统计学差异($r=0.139$ 、 0.195 , P 均 > 0.05)。

2.3 随访

96例SCLC患者,14例失访(局限期9例,广泛期5例)。82例经过中位随访48.0(18.5~111.0)个

表1 96例SCLC患者各代谢参数与免疫标志物的相关性

Table 1 Correlation between metabolic parameters and immune markers in 96 SCLC patients

标志物	例数	PSUV _{max}			WBMTV(cm ³)			WBTLG		
		中位数	Z值	P值	中位数	Z值	P值	中位数	Z值	P值
TTF-1			-3.063	0.002		-2.235	0.025		-2.538	0.011
阴性	15	13.62			205.25			1 115.08		
阳性	81	9.94			97.93			501.04		
Syn			-0.792	0.428		-0.088	0.930		-0.195	0.846
阴性	9	11.86			138.32			661.58		
阳性	87	10.29			108.25			580.36		
CgA			-0.733	0.463		-0.148	0.882		-0.233	0.082
阴性	55	10.29			108.62			577.96		
阳性	41	10.56			108.25			621.09		
CD56			-0.761	0.447		-1.247	0.212		-1.375	0.169
阴性	4	11.11			205.50			1 043.98		
阳性	92	10.25			103.92			579.16		

月;死亡65例(79.3%,65/82),局限期28例(70.0%,28/40),广泛期37例(88.1%,37/42);患者OS为15(1~97)个月;6个月、12个月、18个月生存率分别为89.0%、67.1%、45.1%。

2.4 Ki-67、PSUV_{max}、MTV、TLG预测患者OS的最佳界值点

以患者死亡作为阳性事件进行ROC曲线分析,结果显示WBMTV、WBTLG预测OS最佳界值点分别为61.9 cm³、499.3, AUC(95% CI)分别为0.769(0.639~0.899)、0.748(0.610~0.887),灵敏度分别为83.1%、67.7%,特异度分别为64.7%、76.5%(图1);Ki-67、PSUV_{max}的AUC过低,分别为0.510、0.558(P均>0.05),因此分别选取中位数80%、10.30作为分组的界值点。

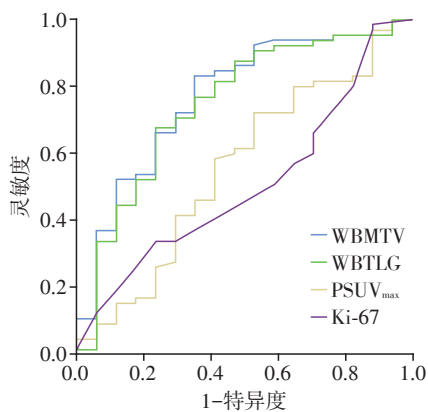


图1 82例随访SCLC患者Ki-67、PSUV_{max}、WBMTV及WBTLG值的ROC曲线

Figure 1 The ROC curves of Ki-67, PSUV_{max}, WBMTV and WBTLG in 82 SCLC patients followed up

2.5 生存分析

单因素生存分析表明TTF-1、CD56、WBMTV、WBTLG与患者OS存在相关性(P均<0.05),Syn、CgA、CD56、PSUV_{max}、Ki-67与患者OS无关(P均>0.05,表2,图2);多因素生存分析显示CD56及WBMTV是影响患者OS的独立因素(表3)。

3 讨论

¹⁸F-FDG PET/CT显像的主要原理为肿瘤组织恶性程度越高,代谢水平越高,则¹⁸F-FDG摄取增加,而¹⁸F-FDG磷酸化后形成6-磷酸-¹⁸F-脱氧葡萄糖滞留在细胞内,即形成高代谢浓聚灶,因此可在分子水平反映肿瘤组织代谢水平。而在对肿瘤进行相关性评估中,由于肿瘤的异质性,SUV_{max}仅能反映局部肿瘤的代谢负荷及代谢水平,而WBTLG、WBMTV则能体现肿瘤在体内总体的代谢负荷及代谢活性,因此在分析过程中还需结合WBTLG及WBMTV。

Ki-67为细胞增殖的标志物,其表达程度越高,表明肿瘤增殖程度越活跃^[6],此时肿瘤组织所需能量增多。梁颖等^[7]回顾性分析77例侵袭性淋巴瘤的¹⁸F-FDG PET/CT和免疫组化检测资料,结果表明SUV_{max}与Ki-67的表达呈正相关。而SCLC由于细胞增殖快,Ki-67呈高表达,但是其¹⁸F-FDG摄取与Ki-67表达的关系,目前报道少见。本研究结果发现PSUV_{max}值与Ki-67的表达呈显著正相关,提示PSUV_{max}值可反映SCLC肿瘤组织的增殖能力,而WBMTV、WBTLG却与Ki-67表达无相关性。

表2 82例随访SCLC患者OS的单因素生存分析
Table 2 Univariate survival analysis of the OS in 82 SCLC patients followed up

参数	例数	中位OS (月)	HR(95%CI)	P值
TTF-1				
阳性	67	18.00	0.477(0.262~0.871)	0.013
阴性	15	11.00		
Syn				
阳性	75	15.10	0.927(0.399~2.153)	0.860
阴性	7	13.50		
CgA				
阳性	36	18.50	1.051(0.644~1.716)	0.841
阴性	46	14.80		
CD56				
阳性	79	16.00	0.090(0.024~0.340)	<0.001
阴性	3	5.50		
Ki-67				
>0.80	27	17.65	0.930(0.546~1.583)	0.788
≤0.80	55	14.85		
PSUV_{max}				
>10.30	43	16.00	1.293(0.790~2.115)	0.370
≤10.30	39	15.00		
WBMTV				
>61.9 cm ³	61	13.55	2.862(1.487~5.509)	0.001
≤61.9 cm ³	21	28.00		
WBTLG				
>499.30	48	13.55	2.795(1.638~4.770)	<0.001
≤499.30	34	24.50		

本研究还发现, PSUV_{max}、WBTLG、WBMTV在TTF-1阴性组中显著高于TTF-1阳性组,且TTF-1与Ⅱ型肺泡上皮细胞化生有关,TTF-1阳性提示肿瘤组织仍保留一定正常分化的能力^[8],相较阴性者侵袭力弱,提示TTF-1阴性组较阳性组分化程度更低,

增殖活跃程度较高;此外,TTF-1与SCLC患者OS相关,单因素生存分析中SCLC患者TTF-1阳性组的OS显著高于TTF-1阴性组,且虞红珍等^[9]的研究显示,TTF-1是OS的独立预后因素;提示TTF-1阴性表达组分化程度更低,预后更差。

NE表型(Syn、CgA、CD56)是神经内分泌肿瘤特异性标志物,与神经内分泌肿瘤的分化程度、生物学行为相关。沈剑等^[10]综合11项研究结果得出NE表型缺失常发生于分化差的肺神经内分泌肿瘤中,提示SCLC中NE表型阳性者分化较好;本研究结果中¹⁸F-FDG PET/CT SCLC各项代谢参数与NE表型(Syn、CgA、CD56)阴性组与阳性组差异均无统计学意义,但单因素及多因素生存分析显示CD56为影响OS的独立预后因素,与上述文献结论一致,CD56阳性组预后较好。

既往多项研究表明,¹⁸F-FDG PET/CT显像在非小细胞肺癌的预后价值评估中具有重要的意义^[4-5],而其对SCLC预后价值的研究报道少见。Park等^[11]的研究中WBMTV为OS的独立预后因素,与本文一致,但在随后的局限期与广泛期的亚组分析中,WBTLG、WBMTV仅为局限期OS的独立预后因素。本研究中单因素生存分析表明WBTLG、WBMTV与OS相关,而多因素生存分析中WBMTV是OS的独立预后因素。本研究并未对SCLC进行亚组分析,这也是本研究的不足之一。Oh等^[12]研究表明WBMTV在局限期与广泛期SCLC中均为预测OS的独立预后因素,与Park等研究不一致。Kwon等^[13]以局限期SCLC为研究对象,发现PSUV_{max}、WBTLG及WBMTV均与OS有相关性,而PSUV_{max}是OS的独立预后因素。导致上述结果不一致的原因可能为:①SUV的测量受各种条件影响,如¹⁸F-FDG的剂量、个人的清除速率、注射后间隔扫描时间等;②SUV阈

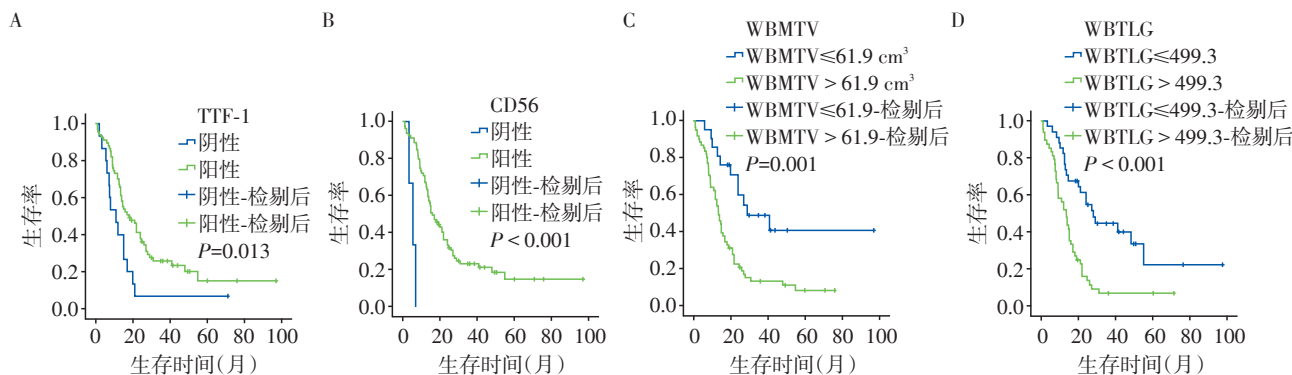


图2 82例SCLC患者TTF-1(A),CD56(B),WBMTV(C)及WBTLG(D)值的OS曲线

Figure 2 The OS curves of TTF-1(A), CD56(B), WBMTV(C) and WBTLG(D) in 82 SCLC patients

表3 82例随访SCLC患者OS的多因素COX回归分析
Table 3 COX regression multivariate analysis of the OS in 82 SCLC patients followed up

参数	HR	95%CI	P值
TTF-1	0.595	0.318~1.112	0.106
CD56	0.092	0.024~0.357	0.001
WBMTV	1.007	1.003~1.011	<0.001
WBTLG	1.000	0.998~1.000	0.063

值选取不同,导致WBTLG、WBMTV值不一致。尽管上述结果不尽相同,¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数仍然有不同程度的预后价值。此外,Yu等^[2]研究提出结合WBTLG及WBMTV可评估患者的治疗反应,提示WBTLG及WBMTV还可对治疗起指导性作用,避免无效治疗。

此外,本研究尚有局限性:①并未对所有的病灶进行病理活检,存在假阳性可能,从而高估WBTLG及WBMTV值;②MTV、TLG受SUV值的阈值及注射后间隔扫描时间等影响;③临床因素如TNM分期、葡萄糖转运蛋白-1、微血管密集程度等,未对此进行探讨;④未将治疗方式纳入SCLC预后研究,但在Park等^[11]研究中,局限期及广泛期亚组的单因素分析及生存分析中,治疗方式(单纯化疗与同步放疗)与OS无相关性。

总之,¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数PSUV_{max}、WBMTV、WBTLG与TTF-1存在相关性,PSUV_{max}与Ki-67呈显著正相关;TTF-1、WBTLG是影响SCLC患者OS的预后因素;CD56及WBMTV是影响患者OS的独立因素,CD56阳性、WBMTV≤61.90 cm³预后较好。

[参考文献]

[1] 代娟娟,杨丽娟,武艳,等.脂联素受体AdipoR1对肺癌细胞PC9增殖和迁移的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(1):15-20
[2] YU X,ZHU Y,WANG J, et al. Pretreatment metabolic parameters measured by ¹⁸F-FDG-PET to predict the outcome of first-line chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer [J]. Nuclear Medicine Communications, 2017,38(2):193-200

[3] 夏之晋,渝茨彬,姜柏失,等.脾多肽联合同步放疗局限期小细胞肺癌的临床观察[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(3):356-359
[4] MA W,WANG M,LI X, et al. Quantitative(¹⁸F-FDG PET analysis in survival rate prediction of patients with non-small cell lung cancer [J]. Oncol Lett, 2018, 16(4):4129-4136
[5] KAIDA H,AZUMA K,KAWAHARA A, et al. The assessment of correlation and prognosis among ¹⁸F-FDG uptake parameters, Glut1, pStat1 and pStat3 in surgically resected non-small cell lung cancer patients [J]. Oncotarget, 2018,9(62):31971-31984
[6] 李向敏,许瑶琳,于莉,等.52例小细胞肺癌免疫组化表型的临床特点分析[J].中国医科大学学报,2017,46(5):460-462
[7] 梁颖,吴宁,方艳,等.侵袭性淋巴瘤¹⁸F标记的氟代脱氧葡萄糖摄取程度与Ki-67表达的相关性[J].中华肿瘤杂志,2013,35(5):356-360
[8] MISKOVIC J,BREKALO Z,VUKOJEVIC K, et al. Co-expression of TTF-1 and neuroendocrine markers in the human fetal lung and pulmonary neuroendocrine tumors [J]. Acta Histochem, 2015,117(4-5):451-459
[9] 虞红珍,秦蓉,梁春梅,等.小细胞肺癌90例免疫表型特征及其预后分析[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(1):62-65
[10] 沈剑,钱璐. CgA、CD56、Syn表达对小细胞肺癌预后的影响[J].中外医疗,2016,35(29):31-33
[11] PARK S B,CHOI J Y,MOON S H, et al. Prognostic value of volumetric metabolic parameters measured by [¹⁸F]fluorodeoxyglucose - positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer [J]. Cancer Imaging, 2014,14(1):2
[12] OH J,SEO J,CHONG A, et al. Whole-body metabolic tumour volume of ¹⁸F-FDG PET/CT improves the prediction of prognosis in small cell lung cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012,39(6):925-935
[13] KWON S H,HYUN S H,YOON J, et al. The highest metabolic activity on FDG PET is associated with overall survival in limited-stage small-cell lung cancer [J]. Medicine, 2016,95(5):e2772

[收稿日期] 2020-03-30