

乳腺癌新辅助化疗过程中 ^{18}F -FDG PET-CT 与化疗前 Ki-67、COX-2 表达的相关性研究

鲁胜男 冯彦林

【摘要】 目的 研究乳腺癌新辅助化疗过程中 ^{18}F -FDG PET-CT 的病灶最大标准化摄取值 (SUV_{max}) 的变化与其化疗前 Ki-67(一种增殖细胞核抗原)、环氧合酶 2(COX-2)表达的相关性。方法 初治乳腺癌患者 19 例, 在新辅助化疗前、第 1 疗程结束后及第 2 疗程结束后分别行 ^{18}F -FDG PET-CT, 并计算病灶的 SUV_{max} 变化率, 在新辅助化疗前取患者乳腺肿瘤组织标本进行 Ki-67、COX-2 免疫组化检查, 并比较不同 Ki-67 和 COX-2 表达组之间的 SUV_{max} 变化率。结果 新辅助化疗前、第 1 疗程及第 2 疗程结束后的 SUV_{max} 变化率在化疗前 Ki-67、COX-2 不同表达组之间差异均无统计学意义。结论 化疗前 Ki-67、COX-2 的表达情况无法充分解释病灶在新辅助化疗过程中 ^{18}F -FDG 的摄取变化, 而其最有可能的解释是细胞之间复杂的能源需求与肿瘤微环境的相互作用。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法, 辅助; Ki-67 抗原; 环氧合酶 2; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机

The correlation analysis between ^{18}F -FDG PET-CT in breast cancer with neoadjuvant chemotherapy and the expression of Ki-67 and COX-2 before neoadjuvant chemotherapy LU Sheng-nan, FENG Yan-lin. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Foshan Hospital of Sun Yat-sen University, Foshan 528000, China

Corresponding author: FENG Yan-lin, Email: lsn302208@tom.com

【Abstract】 Objective To study the expression of Ki-67 (a kind of proliferation cell nuclear antigen), cyclooxygenase-2 (COX-2) in breast cancer before neoadjuvant chemotherapy, and its correlation with the changes of maximum standardized uptake value (SUV_{max}). **Methods** In a prospective trial, ^{18}F -FDG PET-CT were performed in 19 women with primary breast cancer before and after the first and second cycle of neoadjuvant chemotherapy respectively, the changes of SUV_{max} were computered. Divided the patients into different groups according to the Ki-67 and COX-2 expression, then compared the rate of change of SUV_{max} in different groups. **Results** There was no correlation between the changes of SUV_{max} after chemotherapy and the expression of Ki-67, COX-2 before neoadjuvant chemotherapy. **Conclusions** The expression of Ki-67 and COX-2 before neoadjuvant chemotherapy were unable to sufficiently explain the changes of ^{18}F -FDG uptake during the chemotherapy process. The metabolic changes were most likely explained by a complex interaction between cellular energy demand and tumoral microenvironment.

【Key words】 Breast neoplasms; Chemotherapy, adjuvant; Ki-67 antigen; Cyclooxygenase 2; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

乳腺癌是一种在分子水平上具有高度异质性的肿瘤, 即使是病理学类型及临床分期一致的病灶, 其生物学行为、治疗效果和预后也可能截然不同, 这种差异可能是因为肿瘤的基因不同所致。如果能从分子水平上准确判断肿瘤的生物学行为, 选择有针对性的治疗方案, 就能使患者获得更高的临床及

病理缓解率^[1]。近年来, 为了能早期预测乳腺癌的疗效, 分子生物学指标的相关研究逐渐成为热点。有研究发现, 环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 及 Ki-67(一种增殖细胞核抗原)的表达与乳腺癌的发生、发展和预后密切相关, 新辅助化疗前 Ki-67 高表达者及 COX-2 阴性表达者对化疗可能更敏感^[2]。 ^{18}F -FDG PET-CT 是一种分子显像方法, 它能较准确地预测新辅助化疗乳腺癌的病理反应^[3-4]。本研究通过在乳腺癌新辅助化疗过程中行 ^{18}F -FDG PET-CT,

探讨病灶 ^{18}F -FDG 的最大标准化摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max}) 的变化是否与化疗前 Ki-67、COX-2 的表达存在联系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2010年7月至2011年5月由我院收治并确诊的初治女性乳腺癌患者19例(炎性乳腺癌或乳腺转移癌患者除外),年龄29~70岁,中位年龄48岁,所有患者在新辅助化疗前均行粗针穿刺活检,患者的乳腺肿瘤组织标本行 Ki-67、COX-2 免疫组化检查。所有患者均采用含紫杉醇类药物的化疗方案,行新辅助化疗3~5个疗程后再行手术治疗。

1.2 Ki-67、COX-2 检测方法

所有病理学标本用常规10%中性福尔马林固定,石蜡包埋切片、脱蜡、脱水及 Envision 两步法免疫组化染色,使用光学显微镜观察。细胞核内有棕黄色颗粒视为 Ki-67 阳性, Ki-67 阳性表达率=阳性细胞数/癌细胞数 $\times 100\%$ (凡细胞质内有棕色着色的不计入阳性细胞内,视为阴性处理),半定量分级标准:阳性表达率 $\leq 10\%$ 视为阴性表达;阳性表达率 $> 10\%$ 视为阳性表达。细胞质内出现棕黄色颗粒则视为 COX-2 阳性。

1.3 ^{18}F -FDG PET-CT

1.3.1 扫描方法

采用 Philips 公司 GEMINI 型 PET-CT 仪和 MX8000 两排螺旋 CT 仪, ^{18}F -FDG 由中国原子能科学研究院广州医用同位素服务中心提供,放化纯度 $> 95\%$ 。所有受检者均禁食6h以上,注射 ^{18}F -FDG 前测定血糖水平,血糖水平均保持在正常范围。

肘静脉注射 5.18 MBq/kg ^{18}F -FDG, 平静休息 1h 后行 PET-CT。CT 扫描参数为:120 kV, 130 mAs, 螺距 1.0, 层厚 6.5 mm。PET 采用三维采集模式, 3 min/床位, 数据经 Ramla 三维方法获得衰减校正图像。

1.3.2 SUV_{max} 计算及图像分析

PET-CT 图像由 2 位有丰富临床经验的核医学科医师在不知患者临床资料的情况下共同阅片。 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。其中, 第一疗程结束后的 SUV_{max} 变化率 ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}1}\%$)=(新辅助化疗前病灶的 SUV_{max} -第一疗程结束后病灶的 SUV_{max})/新辅助化疗前病灶的 $\text{SUV}_{\text{max}}\times 100\%$; 第二疗程结束后的 SUV_{max} 变化率

($\Delta\text{SUV}_{\text{max}2}\%$)=(新辅助化疗前病灶的 SUV_{max} -第二疗程结束后病灶的 SUV_{max})/新辅助化疗前病灶的 $\text{SUV}_{\text{max}}\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 各组数据间均数比较采用 t 检验, $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

本研究共有 19 例初治乳腺癌患者入组, 其中, 15 例患者完成新辅助化疗前、第 1 疗程结束后、第 2 疗程结束后等 3 次 PET-CT, 1 例患者完成新辅助化疗前和第 1 疗程结束后 2 次 PET-CT, 3 例患者完成新辅助化疗前和第 2 疗程结束后 PET-CT。

新辅助化疗前 SUV_{max} 在 Ki-67、COX-2 不同表达组之间, 差异无统计学意义($t=0.047$ 和 $t=0.182$, P 均 >0.05)(表 1)。第一疗程结束后, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}1}\%$ 在化疗前 Ki-67、COX-2 不同表达组之间, 差异无统计学意义($t=0.048$ 和 $t=0.431$, P 均 >0.05)(表 2)。第二疗程结束后, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}2}\%$ 在化疗前 Ki-67、COX-2 不同表达组之间, 差异无统计学意义 ($t=1.290$ 和 $t=1.729$, P 均 >0.05)(表 3)。

表 1 新辅助化疗前 SUV_{max} 与 Ki-67、COX-2 表达之间的关系 ($\bar{x}\pm s$)

	例数	SUV_{max}
Ki-67		
Ki-67 阳性表达率 $\leq 10\%$	10	7.78 \pm 4.51
Ki-67 阳性表达率 $> 10\%$	9	7.69 \pm 3.94
COX-2		
阳性	14	7.84 \pm 4.56
阴性	5	7.44 \pm 3.02

注: 表中, SUV_{max} 为最大标准化摄取值; Ki-67 为一种增殖细胞核抗原; COX-2 为环氧合酶 2。

表 2 第 1 疗程结束后 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}1}\%$ 与化疗前 Ki-67、COX-2 表达之间的关系 ($\bar{x}\pm s$)

	例数	$\Delta\text{SUV}_{\text{max}1}\%$
Ki-67		
Ki-67 阳性表达率 $\leq 10\%$	9	32.24 \pm 12.48
Ki-67 阳性表达率 $> 10\%$	7	31.85 \pm 19.91
COX-2		
阳性	13	31.24 \pm 17.13
阴性	3	35.66 \pm 5.38

注: 表中, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}1}\%$ 为第一疗程结束后的最大标准化摄取值变化率; Ki-67 为一种增殖细胞核抗原; COX-2 为环氧合酶 2。

表3 第2疗程结束后 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ 与化疗前Ki-67、COX-2表达之间的关系($\bar{x}\pm s$)

	例数	$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$
Ki-67		
Ki-67 阳性表达率 $\leq 10\%$	10	43.27 \pm 17.45
Ki-67 阳性表达率 $>10\%$	8	56.76 \pm 26.83
COX-2		
阳性	13	43.89 \pm 22.37
阴性	5	63.24 \pm 17.54

注:表中, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ 为第二疗程结束后的最大标准化摄取值变化率;Ki-67为一种增殖细胞核抗原;COX-2为环氧化酶2。

3 讨论

Ki-67是目前较常用于反映细胞增殖的标志物。有研究发现,Ki-67表达与SUV密切相关,Ki-67高表达者SUV也较高^[5]。肿瘤血管的生成可以为肿瘤细胞生长提供营养,并为肿瘤细胞的远处转移提供保证,COX-2可能通过促进血管内皮生长因子的表达,增强肿瘤血管的生成,同时也有研究发现,COX-2的过度表达可能导致肿瘤的生长及形成^[6]。有文献报道,在非小细胞肺癌中,COX-2的过度表达与 SUV_{max} 呈负相关^[7]。

但本研究发现,新辅助化疗前Ki-67、COX-2高表达者的 SUV_{max} 与低表达者之间,差异均无统计学意义,我们分析可能存在以下几方面的原因:Ki-67是较好的反映肿瘤细胞增殖状态的指标,但它并不是细胞增殖所必需的因子,在细胞周期的G₀期和G₁期早期并不能检测到Ki-67的表达,它主要是在核糖体生物合成过程中起作用,所以不能用于鉴定所有肿瘤细胞;而化疗药物可能对所有肿瘤细胞均起作用,故Ki-67的表达并不能完全反映新辅助化疗的疗效,同样也不能完全用来解释新辅助化疗过程中SUV的变化。而对于COX-2,虽然大部分研究均发现其与乳腺癌的发生、发展密切相关^[8-9],但也有学者在研究分析乳腺腺病、乳腺原位导管癌、浸润性导管癌中COX-2的表达时发现,COX-2在乳腺肿瘤发生、发展过程中呈低表达,而且用反义RNA干扰COX-2的表达时,不会影响肿瘤细胞的增殖及浸润转移^[10],所以,COX-2是否能作为乳腺癌疗效的预测指标还有待进一步研究。另外,我们认为SUV作为PET示踪剂的半定量指标,反映的是肿瘤细胞的数目和每个肿瘤细胞内糖代谢的情况,某一个基因的表达情况无法充分地解

释¹⁸F-FDG的摄取,¹⁸F-FDG的代谢随着肿瘤恶性程度的转变而变化,其最有可能的解释是细胞之间复杂的能源需求和肿瘤微环境的相互作用,并且乳腺癌是一个高度异质性的肿瘤,相同病理学类型及部分基因表达相同的肿瘤内部糖代谢也有可能不同。此外,SUV还受到除肿瘤细胞外的许多因素的影响,如:受检者的体重、血糖水平、¹⁸F-FDG注射到开始显像的时间、部分容积效应等。因此,¹⁸F-FDG PET-CT在预测乳腺癌肿瘤生物因子表达方面的作用还有待进一步考证。

本研究存在一定的局限性:由于病例数较少,未对乳腺癌的病理类型进行进一步分类;另外没有考虑肿瘤大小、雌孕激素受体表达以及人表皮生长因子受体2等对 SUV_{max} 变化的影响。

参 考 文 献

- [1] Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet*, 2003, 362(9381): 362-369.
- [2] 林其声,施雄文,徐书楷,等.新辅助化疗对乳腺癌ki-67、cox-2、p53表达的影响及其临床意义. *中国当代医药*, 2009, 16(24): 13-14.
- [3] McDermott GM, Welch A, Staff RT, et al. Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 102(1): 75-84.
- [4] 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 [¹⁸F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4): 535-541.
- [5] 温广华,冯彦林,黄克敏,等.乳腺癌¹⁸F-FDG PET/CT标准化摄取值与Ki-67表达关系的初步研究. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21(7): 509-511.
- [6] 何仲琴,李恩孝.环氧化酶-2表达与肿瘤关系的研究进展. *现代肿瘤医学*, 2005, 13(4): 573-575.
- [7] Ruibal A, Abdulkader I, Gude F, et al. The immunohistochemical expression of cyclooxygenase 2 is inversely associated with ¹⁸F-FDG-PET SUV values in non-small-cell lung cancers. Initial results. *Rev Esp Med Nucl*, 2009, 28(1): 11-14.
- [8] Surowiak P, Materna V, Matkowski R, et al. Relationship between the expression of cyclooxygenase 2 and MDR1/P-glycoprotein in invasive breast cancers and their prognostic significance. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(5): R862-R870.
- [9] Denkert C, Winzer KJ, Hauptmann S. Prognostic impact of cyclooxygenase-2 in breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2004, 4(6): 428-433.
- [10] Zhao X, Goswami M, Pokhriyal N, et al. Cyclooxygenase-2 expression during immortalization and breast cancer progression. *Cancer Res*, 2008, 68(2): 467-475.

(收稿日期: 2011-05-03)