

非小细胞肺癌不同病理亚型Ki-67增殖指数与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数的相关性

Correlation between Ki-67 proliferation index and ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in different pathological subtypes of non-small cell lung cancer

Feng Hongyan, Li Xuerong, Tu Ning, Wang Chao, Xiao Xiong, Hong Zhengyuan, Bu Lihong

引用本文:

冯洪燕, 李雪蓉, 涂宁, 等. 非小细胞肺癌不同病理亚型Ki-67增殖指数与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数的相关性[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(8): 457-463. DOI: 10.3760/ema.j.cn121381-202108021-00209

Feng Hongyan, Li Xuerong, Tu Ning, et al. Correlation between Ki-67 proliferation index and ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in different pathological subtypes of non-small cell lung cancer[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(8): 457-463. DOI: 10.3760/ema.j.cn121381-202108021-00209

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/ema.j.cn121381-202108021-00209>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数与非小细胞肺癌病理类型相关性的研究进展](#)

Research progress of correlation between ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters and pathological types of non-small cell lung cancer

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(8): 527-531 <https://doi.org/10.3760/ema.j.cn121381-202009004-00082>

[¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数与非小细胞肺癌EGFR、ALK、KRAS突变的相关性研究进展](#)

Research progress on the correlation between ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters and mutations of EGFR, ALK and KRAS in non-small cell lung cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(8): 515-521 <https://doi.org/10.3760/ema.j.cn121381-201906035-00066>

[¹⁸F-FDG PET/CT代谢半定量参数在非小细胞肺癌预后评估中的价值](#)

Prognostic evaluation of patients with non-small cell lung cancer by using semi-quantitative metabolic parameters of ¹⁸F-FDG PET/CT

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(3): 269-273 <https://doi.org/10.3760/ema.j.issn.1673-4114.2018.03.014>

[术前¹⁸F-FDG PET/CT显像代谢参数在非小细胞肺癌患者预后评估中的应用进展](#)

Application progress of preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT imaging metabolic parameters in the prognostic evaluation of patients with non-small cell lung cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(11): 704-708 <https://doi.org/10.3760/ema.j.cn121381-201908030-00090>

[¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数在预测非小细胞肺癌患者纵隔淋巴结转移中的临床价值](#)

Clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in the prediction of mediastinal lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(8): 495-500 <https://doi.org/10.3760/ema.j.cn121381-202105026-00090>

[鼻咽癌¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数与EGFR表达水平的相关性研究](#)

·临床研究·

非小细胞肺癌不同病理亚型 Ki-67 增殖指数与¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数的相关性

冯洪燕 李雪蓉 涂宁 王超 肖雄 洪正源 卜丽红

武汉大学人民医院 PET 中心, 武汉 430060

通信作者: 卜丽红, Email: bulihongs@whu.edu.cn

【摘要】目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)不同病理亚型细胞增殖核抗原 Ki-67(简称 Ki-67)增殖指数与¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 代谢参数的相关性。**方法** 回顾性分析 2018 年 3 月至 2020 年 8 月于武汉大学人民医院经组织病理学检查确诊为 NSCLC 的 134 例患者的临床资料,其中男性 86 例、女性 48 例,年龄 39~85(63.9±9.1)岁。所有患者术前均行¹⁸F-FDG PET/CT 和高分辨率 CT(HRCT)显像。从 PET/CT 图像中提取代谢参数,包括最大标准化摄取值(SUV_{max})、肿瘤代谢体积(MTV)、糖酵解总量(TLG);从 HRCT 图像中获取肿瘤大小和 CT 形态学特征。采用 Mann-Whitney *U* 和 Kruskal-Wallis 检验比较不同临床病理特征间 PET/CT 代谢参数、Ki-67 增殖指数的差异;采用 Pearson 和 Spearman 相关性分析对不同病理亚型的 PET/CT 代谢参数与 Ki-67 增殖指数进行相关性分析。**结果** 134 例 NSCLC 患者在肿瘤分期、肿瘤大小、病理亚型、淋巴结转移、CT 形态学特征间的 Ki-67 增殖指数、SUV_{max}、MTV、TLG 的差异均有统计学意义($Z=2.634\sim 84.842$, 均 $P<0.001$)。所有患者的 Ki-67 增殖指数与 SUV_{max}、MTV、TLG 均呈线性正相关($r=0.787、0.309、0.651$, 均 $P<0.001$)。低分化型腺癌(实体+微乳头状为主型腺癌)的 Ki-67 增殖指数与 SUV_{max}、MTV、TLG 均存在相关性($r=0.492、0.652、0.603$, 均 $P<0.05$);而高分化型腺癌(贴壁为主型腺癌)的 SUV_{max} 和 TLG、中分化型腺癌(腺泡+乳头状为主型腺癌)的 SUV_{max} 与 Ki-67 增殖指数呈线性相关($r=0.568、0.567、0.671$, 均 $P<0.05$)。**结论** NSCLC 的 Ki-67 增殖指数与¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数 SUV_{max}、MTV、TLG 均有相关性,且与 SUV_{max} 的相关性最高。NSCLC 不同病理亚型的 Ki-67 增殖指数与不同的¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数相关性程度不同。

【关键词】 癌,非小细胞肺;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X线计算机;氟脱氧葡萄糖 F18;Ki-67 抗原

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81871419);国家自然科学基金青年项目(81701735)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202108021-00209

Correlation between Ki-67 proliferation index and ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in different pathological subtypes of non-small cell lung cancer

Feng Hongyan, Li Xuerong, Tu Ning, Wang Chao, Xiao Xiong, Hong Zhengyuan, Bu Lihong

PET Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Bu Lihong, Email: bulihongs@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the correlation between the proliferation index of proliferating nuclear antigen Ki-67 (called Ki-67) in different pathological subtypes of non-small cell lung cancer (NSCLC) and the metabolic parameters of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT. **Methods** The clinical data of 134 patients with NSCLC diagnosed by histopathological examination in Renmin Hospital of Wuhan University from March 2018 to August 2020 were retrospectively analyzed. The patients included 86 males and 48 females, aged 39–85 (63.9±9.1) years old. All patients underwent ¹⁸F-FDG PET/CT and high-resolution CT (HRCT) imaging before surgery. Metabolic

parameters, including maximum standardized uptake value (SUV_{max}), tumor metabolic volume (MTV), and total lesion glycolysis (TLG), were extracted from the PET/CT images. Tumor size and CT morphological features were obtained from the HRCT images. Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used to compare the differences in PET/CT metabolic parameters and Ki-67 proliferation indexes among different clinicopathological features. Pearson and Spearman correlation analysis were used to correlate PET/CT metabolic parameters with Ki-67 proliferation index in different pathological subtypes. **Results** Significant differences were found in Ki-67 proliferation index, SUV_{max} , MTV, and TLG among the 134 NSCLC patients in terms of tumor stage, tumor size, pathological type, lymph node metastasis, and CT morphological features ($Z=2.634-84.842$, all $P<0.001$). The Ki-67 proliferation index in all patients was positively correlated with SUV_{max} , MTV, and TLG ($r=0.787, 0.309, 0.651$; all $P<0.001$). The Ki-67 proliferation index of poorly differentiated adenocarcinoma (solid + micropapillary predominant type) was correlated with SUV_{max} , MTV, and TLG ($r=0.492, 0.652, 0.603$; all $P<0.05$). However, the SUV_{max} and TLG in the well-differentiated adenocarcinoma group (adenocarcinoma predominantly adherent) and the SUV_{max} in the moderately differentiated adenocarcinoma group (acinar+papillary predominant adenocarcinoma) were correlated linearly with the Ki-67 proliferation index ($r=0.568, 0.567, 0.671$; all $P<0.05$). **Conclusions** The Ki-67 proliferation index of NSCLC was correlated with ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters SUV_{max} , MTV, and TLG. The highest correlation was obtained with SUV_{max} . The correlation degree of Ki-67 proliferation index with different ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters varied in different NSCLC pathological subtypes.

【 Key words 】 Carcinoma, non-small-cell lung; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18; Ki-67 antigen

Fund programs: General Program of National Natural Science Foundation of China (81871419); National Natural Science Foundation of China Youth Program (81701735)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202108021-00209](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202108021-00209)

在全球范围内,因肺癌导致的死亡人数逐渐上升^[1-2],其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌类型,其主要包括鳞状细胞癌(squamous-cell carcinoma, SCC)、腺癌和大细胞癌。细胞增殖核抗原 Ki-67(简称 Ki-67)存在于多种恶性肿瘤增殖细胞中,是一种已知的预后指标^[3-5]。Ki-67 增殖指数在组织病理学检查和穿刺细胞学检查时可能存在偏差,不能很好地反映肿瘤细胞的增殖情况,且其属于有创性检查,可重复性差^[4]。因此,寻找一种有效、可无创表征肿瘤细胞增殖的方法至关重要。 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数可间接反映 NSCLC 细胞的增殖状态,有作为 NSCLC 特定组织病理学检查生物标志物的可视化、非侵入性替代标志物的潜力^[6-8]。NSCLC 肿瘤内或肿瘤间的异质性导致 Ki-67 增殖指数出现偏差,且 NSCLC 不同病理亚型 Ki-67 的表达亦有所不同^[7],因此, Ki-67 增殖指数与 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数是否有相关性仍存在争议。我们回顾性分析 NSCLC 不同病理亚型的 Ki-67 增殖指数与 ^{18}F -FDG

PET/CT 代谢参数的相关性,旨在为临床医师提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 3 月至 2020 年 8 月于武汉大学人民医院经组织病理学检查确诊为 NSCLC 的 134 例患者的临床资料,其中男性 86 例、女性 48 例,年龄 39~85(63.9±9.1)岁。纳入标准:(1)有完善的临床资料,包括病史、临床症状、实验室检查结果及影像学检查结果等;(2)在治疗前接受 ^{18}F -FDG PET/CT 全身检查;(3)经手术切除肺原发肿瘤标本进行组织病理学检查并评估。排除标准:(1)既往有其他恶性肿瘤病史;(2)有较严重的急性疾病;(3)病例数较少的大细胞癌。本研究已获得武汉大学人民医院生物医学伦理委员会的批准(批准号:2019-X-70)。

根据 2015 年世界卫生组织肺肿瘤分类标准^[9]确定病理亚型、细胞分化程度、Ki-67 增殖指数和

是否有淋巴结转移。

1.2 图像采集

使用美国 GE 公司 Discovery 710 型 PET/CT 仪显像。显像剂 ¹⁸F-FDG 由美国 GE 公司 Qilin 回旋加速器制备且放射化学纯度 >95%。所有患者检查前至少禁食 6 h 且空腹血糖水平 <8.33 mmol/L，静脉注射 ¹⁸F-FDG (3.5~4.5 MBq/kg) 50~60 min 后采集图像。CT 扫描参数：管电压 120 kV、管电流 120~150 mA、层厚 5 mm。PET 扫描范围从双侧大腿上段至顶部，15 cm/床位，2.5 min/床位，共采集 6~8 个床位。PET 图像按照有序子集最大期望值法重建。

1.3 图像分析

所有 PET/CT 和高分辨率 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 图像均由 2 位具有 10 年以上工作经验的核医学科医师独立分析，意见不一致时通过讨论获得一致结果。应用 AW4.6 工作站的 PET VCAR 软件处理 ¹⁸F-FDG PET/CT 图像并提取代谢参数：SUV_{max}、肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 和糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG)。通过勾画 ROI 自动测

量 SUV_{max}，通过迭代自适应算法测定勾画肿瘤边缘的阈值从而获得病灶的 MTV 和 TLG。从 HRCT 图像中获得肿瘤大小和 CT 形态学特征。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以个数或百分比表示，采用非参数检验法进行比较，2 组间数据的比较采用 Mann-Whitney U 检验，多组间数据的比较采用 Kruskal-Wallis 检验。连续资料的分析采用 Pearson 相关性分析，分类资料和等级资料的分析采用 Spearman 相关性分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 患者不同临床特征的 Ki-67 增殖指数、¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数间的比较

134 例 NSCLC 患者中，腺癌 89 例 (浸润型腺癌 85 例、变异型腺癌 4 例)、SCC 45 例 (非角化型 SCC 19 例、角化型 SCC 24 例、基底样 SCC 2 例)。由表 1 可知，除年龄、性别的 MTV 外，不同临床特征的 Ki-67 增殖指数、¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参

表 1 134 例非小细胞肺癌患者不同临床特征的 Ki-67 增殖指数、¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数间的比较

Table 1 Comparison of Ki-67 proliferation index and ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters among different clinical features of 134 patients with non-small cell lung cancer

特征	例数 (%)	Ki-67 ($\bar{x} \pm s, \%$)	Z值 (P值)	SUV _{max} ($\bar{x} \pm s$)	Z值 (P值)	MTV ($\bar{x} \pm s, \text{cm}^3$)	Z值 (P值)	TLG ($\bar{x} \pm s, \text{g}$)	Z值 (P值)
年龄			0.239 (0.811)		0.808 (0.419)		0.287 (0.774)		0.603 (0.546)
≥65 岁	69 (51.5)	32.5 ± 24.2		11.1 ± 7.8		16.2 ± 17.7		159.6 ± 266.5	
<65 岁	65 (49.5)	32.8 ± 23.6		11.5 ± 6.5		15.9 ± 19.5		136.0 ± 213.5	
性别			6.022 (<0.001)		5.473 (<0.001)		1.332 (0.183)		4.306 (<0.001)
男	86 (64.2)	41.0 ± 21.7		13.7 ± 6.7		18.5 ± 20.8		196.7 ± 281.1	
女	48 (35.8)	17.2 ± 19.3		7.0 ± 5.8		11.5 ± 12.8		61.2 ± 104.1	
肿瘤分期			4.002 (<0.001)		5.075 (<0.001)		4.836 (<0.001)		5.871 (<0.001)
I + II	93 (69.4)	27.0 ± 23.0		9.1 ± 5.9		10.7 ± 11.8		66.7 ± 110.9	
III	41 (30.6)	43.0 ± 21.0		16.4 ± 7.2		28.2 ± 24.6		326.2 ± 344.5	
肿瘤大小			4.605 (<0.001)		5.857 (<0.001)		7.551 (<0.001)		8.236 (<0.001)
≥3 cm	73 (54.5)	39.8 ± 23.1		14.5 ± 6.6		24.2 ± 21.7		244.7 ± 286.0	
<3 cm	61 (45.5)	22.3 ± 21.6		7.6 ± 6.0		6.3 ± 5.1		32.7 ± 82.7	
病理亚型			6.026 (<0.001)		5.912 (<0.001)		2.634 (0.008)		4.892 (<0.001)
腺癌	89 (66.4)	23.7 ± 21.3		8.9 ± 6.8		12.6 ± 15.6		99.6 ± 228.5	
鳞状细胞癌	45 (33.6)	49.0 ± 18.3		16.1 ± 5.3		22.8 ± 21.2		243.8 ± 241.1	
淋巴结转移			3.908 (<0.001)		4.610 (<0.001)		2.997 (0.003)		4.828 (<0.001)
阴性	90 (67.2)	42.3 ± 20.1		9.3 ± 6.6		12.6 ± 16.1		98.9 ± 194.9	
阳性	44 (32.8)	26.8 ± 24.4		15.4 ± 6.6		22.5 ± 21.5		249.0 ± 293.7	
CT 形态学特征			45.474 (<0.001)		70.042 (<0.001)		62.331 (<0.001)		84.842 (<0.001)
团块	70 (52.2)	42.0 ± 21.5		15.4 ± 6.2		24.9 ± 22.0		263.8 ± 290.3	
结节	43 (32.1)	28.7 ± 22.3		9.2 ± 4.9		5.0 ± 3.3		26.8 ± 21.3	
磨玻璃结节	21 (15.7)	7.0 ± 5.2		2.1 ± 0.8		9.0 ± 3.9		11.4 ± 8.1	

注：Ki-67 为细胞增殖核抗原；FDG 为氟脱氧葡萄糖；PET 为正电子发射断层显像术；CT 为计算机体层摄影术；SUV_{max} 为最大标准化摄取值；MTV 为肿瘤代谢体积；TLG 为糖酵解总量

数间的差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

2.2 NSCLC 患者不同病理亚型的 Ki-67 增殖指数、 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数间的比较

由表 2 可知, 浸润型腺癌患者不同病理亚型的 Ki-67 增殖指数、 SUV_{max} 间的差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。由表 3 可知, 不同分化程度浸润型腺癌患者的 Ki-67 增殖指数、 SUV_{max} 、TLG 间的差异均有统计学意义(均 $P \leq 0.001$), 贴壁为主型腺癌的 SUV_{max} 明显低于其他类型腺癌, 尤其是低于实体+微乳头状为主型腺癌(图 1)。由表 4 可知, SCC 患者不同病理亚型的 Ki-67 增殖指数、MTV、TLG 间的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 NSCLC 患者的 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数与 Ki-67 增殖指数的相关性

134 例 NSCLC 患者的 Ki-67 增殖指数与 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数均呈线性正相关(均 $P < 0.001$), 其中与 SUV_{max} 的相关性最高(图 2)。

由表 5 可知, 贴壁、腺泡和乳头状为主型腺癌的 Ki-67 增殖指数与 SUV_{max} 、TLG 呈线性正相关(均 $P < 0.05$), 但与 TLG 的相关性相对较低。实体为主型腺癌的 Ki-67 增殖指数与 MTV、TLG 呈线

性相关(均 $P < 0.01$); 微乳头状为主型腺癌的 Ki-67 增殖指数与 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数均无相关性。根据 Nakamura 等^[10]的研究结果进一步对有相似生物学行为的浸润型腺癌的病理亚型再归类分组分析后发现, 高分化型腺癌(贴壁为主型)的 SUV_{max} 和 TLG、中分化型腺癌(腺泡+乳头状为主型)的 SUV_{max} 与 Ki-67 增殖指数呈中度线性正相关(均 $P < 0.05$); 低分化型腺癌(实体+微乳头状为主型)的 SUV_{max} 、MTV、TLG 均与 Ki-67 增殖指数呈中度线性正相关(均 $P < 0.05$), 且 MTV、TLG 较 SUV_{max} 与 Ki-67 增殖指数相关性更高。在 SCC 的 2 个亚型中, 角化型 SCC 仅 SUV_{max} 与 Ki-67 增殖指数呈中度线性正相关($r=0.552$, $P=0.005$); 而非角化型 SCC 的 SUV_{max} 、MTV、TLG 与 Ki-67 增殖指数均无相关性($r=-0.041$ 、 -0.033 、 -0.066 , $P=0.869$ 、 0.894 、 0.789)。由于样本量较小, 未能对 4 例变异型腺癌患者和 2 例基底样 SCC 患者进行分析。

3 讨论

NSCLC 的精准治疗, 尤其是术前的准确评估以及术后是否需要相应的辅助化疗与准确的病理分

表 2 85 例浸润型腺癌患者不同病理亚型的 Ki-67 增殖指数、 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Ki-67 proliferation index and ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters in different pathological subtypes of 85 patients with invasive adenocarcinoma ($\bar{x} \pm s$)

病理亚型	Ki-67(%)	SUV_{max}	MTV(cm^3)	TLG(g)
贴壁为主型($n=22$)	9.0 \pm 7.0	3.9 \pm 3.7	7.5 \pm 4.2	16.8 \pm 20.4
腺泡为主型($n=28$)	24.0 \pm 21.9	8.4 \pm 5.4	12.2 \pm 14.2	66.5 \pm 105.3
乳头状为主型($n=12$)	18.0 \pm 13.0	7.4 \pm 4.1	8.9 \pm 7.1	46.4 \pm 55.3
微乳头状为主型($n=9$)	41.0 \pm 19.0	16.0 \pm 8.9	17.1 \pm 16.9	257.0 \pm 444.6
实体为主型($n=14$)	36.0 \pm 18.9	13.5 \pm 5.5	15.7 \pm 12.2	153.4 \pm 150.3
Z值	26.403	32.372	6.837	0.870
P值	<0.001	<0.001	0.145	0.929

注: Ki-67 为细胞增殖核抗原; FDG 为氟脱氧葡萄糖; PET 为正电子发射断层显像术; CT 为计算机体层摄影术; SUV_{max} 为最大标准化摄取值; MTV 为肿瘤代谢体积; TLG 为糖酵解总量

表 3 85 例不同分化程度浸润型腺癌患者的 Ki-67 增殖指数、 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of Ki-67 proliferation index and ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters in different differentiation degrees of 85 patients with invasive adenocarcinoma ($\bar{x} \pm s$)

分化程度	Ki-67(%)	SUV_{max}	MTV(cm^3)	TLG(g)
高分化型($n=22$, 贴壁为主型)	9.0 \pm 7.0	3.9 \pm 3.7	7.5 \pm 4.2	16.8 \pm 20.4
中分化型($n=40$, 腺泡+乳头状为主型)	22.1 \pm 20.2	8.1 \pm 5.1	11.2 \pm 12.8	60.5 \pm 94.9
低分化型($n=23$, 实体+微乳头状为主型)	37.5 \pm 19.7	14.4 \pm 7.3	16.3 \pm 14.6	194.0 \pm 312.9
Z值	21.074	21.410	1.903	13.983
P值	<0.001	<0.001	0.386	0.001

注: Ki-67 为细胞增殖核抗原; FDG 为氟脱氧葡萄糖; PET 为正电子发射断层显像术; CT 为计算机体层摄影术; SUV_{max} 为最大标准化摄取值; MTV 为肿瘤代谢体积; TLG 为糖酵解总量

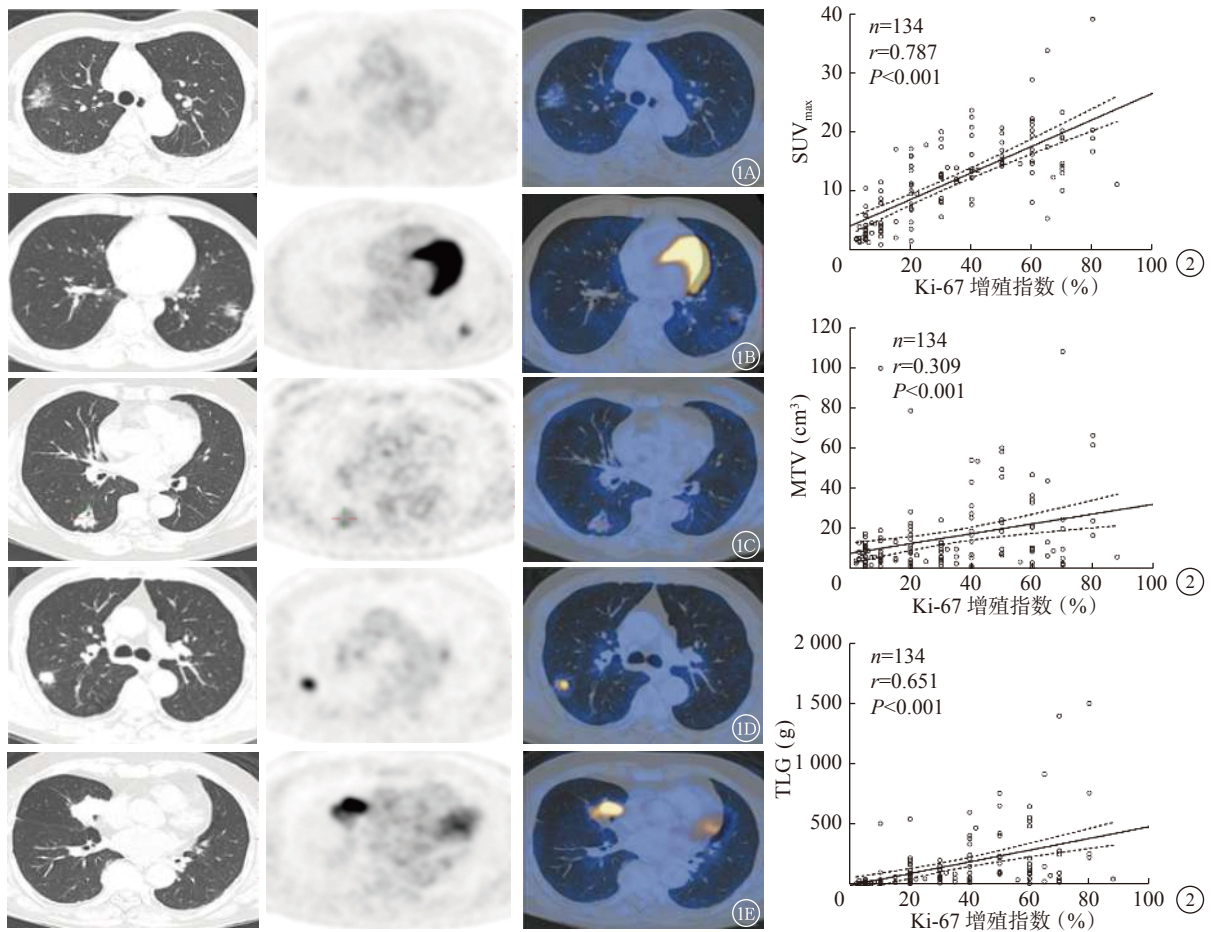


图 1 浸润型腺癌不同病理亚型的¹⁸F-FDG PET/CT 显像图 1A 为贴壁为主型腺癌(女性, 62 岁), SUV_{max}=1.9, Ki-67 增殖指数为 5%; 1B 为腺泡为主型腺癌(女性, 68 岁), SUV_{max}=4.5, Ki-67 增殖指数为 25%; 1C 为乳头状为主型腺癌(男性, 55 岁), SUV_{max}=3.9, Ki-67 增殖指数为 19%; 1D 为实体为主型腺癌(女性, 59 岁), SUV_{max}=8.7, Ki-67 增殖指数为 50%; 1E 为微乳头状为主型腺癌(男性, 68 岁), SUV_{max}=12.1, Ki-67 增殖指数为 87%。1A~1E 从左到右依次为高分辨率 CT、PET、PET/CT 显像图。FDG 为氟脱氧葡萄糖; PET 为正电子发射断层显像术; CT 为计算机断层摄影术; SUV_{max} 为最大标准化摄取值; Ki-67 为细胞增殖核抗原 **图 2** 134 例非小细胞肺癌患者的 Ki-67 增殖指数与¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数的相关性 Ki-67 为细胞增殖核抗原; FDG 为氟脱氧葡萄糖; PET 为正电子发射断层显像术; CT 为计算机断层摄影术; SUV_{max} 为最大标准化摄取值; MTV 为肿瘤代谢体积; TLG 为糖酵解总量

Figure 1 ¹⁸F-FDG PET/CT images of different pathological subtypes of invasive adenocarcinoma **Figure 2** Correlation between Ki-67 proliferation index and ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in 134 patients with non-small cell lung cancer

表 4 45 例鳞状细胞癌患者不同病理亚型的 Ki-67 增殖指数、¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of Ki-67 proliferation index and ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in different pathological subtypes of 45 patients with squamous cell carcinoma ($\bar{x} \pm s$)

病理亚型	Ki-67(%)	SUV _{max}	MTV(cm ³)	TLG(g)
非角化型(n=19)	50.0±15.0	18.1±5.5	33.4±20.3	386.2±276.6
角化型(n=24)	43.0±18.0	14.7±5.6	19.1±23.3	189.9±222.6
基底样(n=2)	-	-	-	-
Z值	2.096	1.736	2.177	2.494
P值	0.036	0.082	0.030	0.013

注: Ki-67 为细胞增殖核抗原; FDG 为氟脱氧葡萄糖; PET 为正电子发射断层显像术; CT 为计算机断层摄影术; SUV_{max} 为最大标准化摄取值; MTV 为肿瘤代谢体积; TLG 为糖酵解总量。-表示无此项数据

型、肿瘤分期、Ki-67 等指标密切相关。虽然 Ki-67 是 NSCLC 细胞增殖的生物标志物, 但是侵入性 Ki-67 的检测存在一定的局限性, 包括重复性差、

异质性和样本误差等^[4]。由于 Ki-67 在组织病理学检查和穿刺细胞学检查时可能存在偏差, 本研究只纳入原发肺肿瘤病灶经手术切除的 NSCLC 患者。

表5 85例浸润型腺癌患者不同病理亚型和分化程度的Ki-67增殖指数与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数的相关性Table 5 Correlation of Ki-67 proliferation index and ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in different pathological subtypes and differentiation degrees of 85 patients with invasive adenocarcinoma

Ki-67增殖指数	SUV _{max}		MTV		TLG	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
不同病理亚型浸润型腺癌						
贴壁为主型(n=22)	0.568	0.006	0.042	0.852	0.576	0.005
腺泡为主型(n=28)	0.719	<0.001	-0.289	0.136	0.491	0.008
乳头状为主型(n=12)	0.795	0.002	0.212	0.508	0.477	0.017
微乳头状为主型(n=9)	0.179	0.645	0.409	0.275	0.230	0.552
实体为主型(n=14)	0.408	0.148	0.722	0.004	0.682	0.007
不同分化程度浸润型腺癌						
高分化型(n=22, 贴壁为主型)	0.568	0.006	0.042	0.852	0.576	0.005
中分化型(n=40, 腺泡+乳头状为主型)	0.671	<0.001	-0.106	0.515	0.083	0.612
低分化型(n=23, 实体+微乳头状为主型)	0.492	0.017	0.652	0.001	0.603	0.002

注: Ki-67为细胞增殖核抗原; FDG为氟脱氧葡萄糖; PET为正电子发射断层显像术; CT为计算机体层摄影术; SUV_{max}为最大标准化摄取值; MTV为肿瘤代谢体积; TLG为糖酵解总量

本研究结果显示,除年龄、性别的MTV外,NSCLC患者不同临床特征的¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数、Ki-67增殖指数间的差异均有统计学意义。本研究纳入患者的临床特征能在一定程度上反映肿瘤的恶性程度,而¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数水平、Ki-67增殖指数的高低与肿瘤细胞的增殖能力亦有关,因此具有明显的组间差异性。有研究者发现,在¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数水平、Ki-67增殖指数方面SCC高于腺癌^[1],较大病灶高于较小病灶^[2],Ⅲ期肿瘤患者高于Ⅰ期或Ⅱ期^[3],有淋巴结转移的患者高于无淋巴结转移的患者^[4],这些研究结果均与本研究结果相符。值得关注的是,不同性别间的SUV_{max}、TLG和Ki-67增殖指数存在差异,这可能与女性以腺癌多见,而男性以SCC多见有关。

有些关于NSCLC的SUV_{max}与Ki-67增殖指数相关性研究结果相互矛盾(SUV_{max}与Ki-67明显相关^[8-9]、SUV_{max}与Ki-67增殖指数的相关性较低^[15]),甚至为阴性^[16]。本研究结果显示,SUV_{max}、MTV、TLG与Ki-67增殖指数均呈线性正相关,且SUV_{max}与Ki-67增殖指数的相关性更好,然而这与Park等^[7]的研究结果(MTV和TLG能更好的反映肿瘤代谢活性,较SUV_{max}更有优势)不同。

我们进一步分析了NSCLC不同病理亚型的Ki-67增殖指数与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数的相关性后发现,高、中分化型腺癌(贴壁、腺泡+乳头状为主型腺癌及角化型SCC)的SUV_{max}与Ki-67增殖指数的相关性较好,可能原因是MTV和TLG

以42% SUV_{max}为临界值进行容积自动分割,导致¹⁸F-FDG摄取值较低且病灶形态以磨玻璃或混合磨玻璃形态为主的高、中、低分化型腺癌,尤其是贴壁为主型腺癌的MTV和TLG比实际大,从而影响其与Ki-67增殖指数的相关性,实体为主型腺癌的MTV、TLG与Ki-67增殖指数均有相关性,而微乳头状为主型腺癌的¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数与Ki-67增殖指数均无相关性;将二者纳入低分化型腺癌(实体+微乳头状为主型腺癌)分析发现,SUV_{max}、MTV、TLG均与Ki-67增殖指数存在相关性。出现以上差异的可能原因:(1)低分化型腺癌的恶性程度高、肿瘤异质性更大,导致¹⁸F-FDG摄取值和Ki-67增殖指数在不同患者间差异较大,可能会影响二者之间的相关性;(2)实体和微乳头状为主型腺癌相对较少见,纳入研究的病例数也有限,可能会影响统计结果。

我们对NSCLC不同病理亚型的Ki-67增殖指数与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数的相关性进行深入研究后发现,不同病理亚型间二者的相关性存在差异,但是由于病例数有限,结论还有待进一步验证。另外,由于本研究某些病理亚型数量少,并未纳入统计学分析,存在一定局限性。

综上,NSCLC的Ki-67增殖指数与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数(SUV_{max}、MTV和TLG)具有较好的相关性,且与SUV_{max}的相关性最高。NSCLC不同病理亚型间,高分化型腺癌(贴壁为主型腺癌)的SUV_{max}和TLG与Ki-67增殖指数存在相关性;中分化型腺癌(腺泡+乳头状为主型腺癌)仅SUV_{max}

与 Ki-67 增殖指数存在相关性；低分化型腺癌(实体+微乳头状为主型)的 SUV_{max} 、MTV 和 TLG 均与 Ki-67 增殖指数存在相关性，且 MTV 和 TLG 较 SUV_{max} 与 Ki-67 增殖指数的相关性更高。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 冯洪燕负责研究过程的实施、数据的收集与统计、论文的撰写与修改；李雪蓉、涂宁负责命题的完善、数据的分析；王超、肖雄、洪正源负责数据的收集与统计；卜丽红负责命题的提出、论文的审阅

参 考 文 献

- [1] Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 1–24. DOI: [10.1016/j.ccm.2019.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001).
- [2] Mengoli MC, Longo FR, Frassetto F, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: new entities since the 2004 classification[J]. *Pathologica*, 2018, 110(1): 39–67.
- [3] Xu J, Liu PP, Da J, et al. Prognostic value of Ki-67 in stage I non-small-cell lung cancer: a meta-analysis involving 1931 patients[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(5): 855–860. DOI: [10.1016/j.prp.2019.02.020](https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.02.020).
- [4] Antunovic L, Gallivanone F, Sollini M, et al. [^{18}F]FDG PET/CT features for the molecular characterization of primary breast tumors[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(12): 1945–1954. DOI: [10.1007/s00259-017-3770-9](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3770-9).
- [5] Jacobsen F, Kohsar J, Gebauer F, et al. Loss of p16 and high Ki67 labeling index is associated with poor outcome in esophageal carcinoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2020, 11(12): 1007–1016[2021-08-23]. <https://www.oncotarget.com/article/27507/text>. DOI: [10.18632/oncotarget.27507](https://doi.org/10.18632/oncotarget.27507).
- [6] Sauter AW, Winterstein S, Spira D, et al. Multifunctional profiling of non-small cell lung cancer using ^{18}F -FDG PET/CT and volume perfusion CT[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(4): 521–529. DOI: [10.2967/jnumed.111.097865](https://doi.org/10.2967/jnumed.111.097865).
- [7] Park S, Lee E, Rhee S, et al. Correlation between semi-quantitative ^{18}F -FDG PET/CT parameters and Ki-67 expression in small cell lung cancer[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 50(1): 24–30. DOI: [10.1007/s13139-015-0363-z](https://doi.org/10.1007/s13139-015-0363-z).
- [8] 许莉, 李素平. ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数与非小细胞肺癌 EGFR、ALK、KRAS 突变的相关性研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44(8): 515–521. DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201906035-00066](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906035-00066).
- Xu L, Li SP. Research progress on the correlation between ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters and mutations of EGFR, ALK and KRAS in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2020, 44(8): 515–521. DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201906035-00066](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906035-00066).
- [9] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243–1260. DOI: [10.1097/JTO.0000000000000630](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630).
- [10] Nakamura H, Saji H, Shinmyo T, et al. Close association of IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes with glucose-uptake in positron emission tomography[J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(1): 28–33. DOI: [10.1016/j.lungcan.2014.11.010](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.11.010).
- [11] Grant L, Banerji S, Murphy L, et al. Androgen receptor and Ki67 expression and survival outcomes in non-small cell lung cancer[J]. *Horm Cancer*, 2018, 9(4): 288–294. DOI: [10.1007/s12672-018-0336-7](https://doi.org/10.1007/s12672-018-0336-7).
- [12] Vesselle H, Salskov A, Turcotte E, et al. Relationship between non-small cell lung cancer FDG uptake at PET, tumor histology, and Ki-67 proliferation index[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(9): 971–978. DOI: [10.1097/JTO.0b013e31818307a7](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818307a7).
- [13] Wang Y, Zhao N, Wu ZB, et al. New insight on the correlation of metabolic status on ^{18}F -FDG PET/CT with immune marker expression in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1127–1136. DOI: [10.1007/s00259-019-04500-7](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04500-7).
- [14] Nakamura H, Saji H, Marushima H, et al. Standardized uptake values in the primary lesions of non-small-cell lung cancer in FDG-PET/CT can predict regional lymph node metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(Suppl 3): S1388–1393. DOI: [10.1245/s10434-015-4564-6](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4564-6).
- [15] Nguyen XC, Lee WW, Chung JH, et al. FDG uptake, glucose transporter type 1, and Ki-67 expressions in non-small-cell lung cancer: correlations and prognostic values[J]. *Eur J Radiol*, 2007, 62(2): 214–219. DOI: [10.1016/j.ejrad.2006.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.12.008).
- [16] van Baardwijk A, Dooms C, van Suylen RJ, et al. The maximum uptake of ^{18}F -deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1 α and GLUT-1 in non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(9): 1392–1398. DOI: [10.1016/j.ejca.2007.03.027](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.03.027).

(收稿日期: 2021-08-24)