

PET/CT 评估 IA 期肺腺癌浸润程度及增殖活性的临床研究

匡敏¹, 文波², 刘先³成都市第二人民医院影像科¹、核医学科²、胸外科³, 四川 成都 610017

【摘要】 目的 探讨正电子发射计算机断层(PET/CT)显像半定量参数对 IA 期肺腺癌的诊断价值及与肿瘤增殖细胞核抗原(Ki-67)的相关性。方法 回顾性分析 2021 年 10 月至 2023 年 6 月成都市第二人民医院收治的 51 例 IA 期肺腺癌患者的 PET/CT 影像学及病理学资料,按浸润程度不同分为非浸润腺癌组 22 例和浸润性腺癌组 29 例,比较两组患者的病灶最大标准化摄取值(SUV_{max})及 Ki-67 表达值的差异,绘制受试者工作曲线(ROC)分析 SUV_{max}对浸润性腺癌的诊断效能,采用 Pearson 分析 SUV_{max}与 Ki-67 表达值的相关性。结果 浸润性腺癌组患者的平均 SUV_{max}为 6.65±1.17,明显大于非浸润腺癌组的 1.01±0.53,差异有统计学意义($P<0.05$);经 ROC 分析结果显示, SUV_{max}=1.75 为最佳诊断临界值,敏感度为 82.8%,特异度为 95.5%;浸润性腺癌组患者的平均 Ki-67 阳性表达值为 (23.34±3.7)%,明显高于非浸润腺癌组的 (1.36±0.65)%,差异有统计学意义($P<0.05$);经 Pearson 相关性分析结果显示, Ki-67 阳性表达值与 SUV_{max}呈正相关($r=0.725, P<0.05$)。结论 不同浸润程度的 IA 期肺腺癌 PET/CT 表现存在差异, SUV_{max}对诊断浸润性腺癌有一定帮助,并且与 Ki-67 表达值显著相关。

【关键词】 肺腺癌;计算机成像;肿瘤增殖细胞核抗原;最大标准摄取值

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2024)11-1639-04

A clinical study of PET/CT to evaluate the degree of invasion and proliferation activity of stage IA lung adenocarcinoma. KUANG Min¹, WEN Bo², LIU Xian³. Department of Radiology¹, Department of Nuclear Medicine², Department of Thoracic Surgery³, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610017, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic value of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) semi-quantitative parameters in stage IA lung adenocarcinoma and its correlation with tumor proliferating cell nuclear antigen (Ki-67). **Methods** PET/CT imaging and pathological data of 51 patients with stage IA lung adenocarcinoma treated in Chengdu Second People's Hospital from October 2021 to June 2023 were retrospectively analyzed. According to the degree of invasion, they were divided into non-invasive adenocarcinoma group (22 cases) and invasive adenocarcinoma group (29 cases). The maximum standardized uptake value (SUV_{max}) and Ki-67 expression were compared between the two groups, and the receiver operating curve (ROC) was drawn to analyze the diagnostic efficacy of SUV_{max} in invasive adenocarcinoma. Pearson analysis was used to analyze the correlation between SUV_{max} and Ki-67 expression value. **Results** The average SUV_{max} in invasive adenocarcinoma group was 6.65±1.17, which was significantly higher than 1.01±0.53 in non-invasive adenocarcinoma group ($P<0.05$). ROC analysis showed that SUV_{max} of 1.75 was the best diagnostic critical value, with the sensitivity of 82.8% and the specificity of 95.5%. The average expression of Ki-67 in the invasive adenocarcinoma group was (23.34±3.7)%, which was significantly higher than (1.36±0.65)% in the non-invasive adenocarcinoma group ($P<0.05$). According to Pearson correlation analysis, the positive expression value of Ki-67 is positively correlated with SUV_{max} ($r=0.725, P<0.05$). **Conclusion** PET/CT findings of stage IA lung adenocarcinoma with different degrees of invasion are different. SUV_{max} is helpful for the diagnosis of invasive adenocarcinoma and is significantly correlated with Ki-67 expression.

【Key words】 Lung adenocarcinoma; Computed tomography; Ki-67; Maximum standard intake value

肺癌是威胁人类生命健康的重要疾病之一,其中非小细胞肺癌中的肺腺癌是其最常见的组织类型,发病率最高^[1]。国际肺癌研究协会又进一步将肺腺癌分为浸润前病变、原位腺癌、微浸润腺癌及浸润性腺癌这几种类型^[2],其中浸润性腺癌肿瘤组织浸润程度最深,尽早识别尤为重要。目前诊断肺腺癌浸润深度的

“金标准”是穿刺或手术后病理活检,均属于有创检查方法,因此寻求一种相对无创的检查方法十分必要。正电子发射计算机断层成像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)能同时获取病变形态及代谢信息,较常规螺旋 CT 影像资料更加丰富,具有较高的敏感性及特异性^[3],目前在肺部疾病应用

基金项目:四川省成都市卫健委医学科研课题(编号:2021445)。

第一作者:匡敏(1990—),女,硕士,主治医师,主要从事影像医学与核医学诊断工作。

通讯作者:文波(1981—),男,副主任医师,主要从事肿瘤核医学诊断工作, E-mail: qazwsx_1231121@163.com。

越来越多,有望为浸润性肺腺癌早期诊断提供帮助。本研究通过比较不同浸润程度的IA期肺腺癌SUV_{max}差异,进一步分析其与肿瘤增殖细胞核抗原(Ki-67)表达值之间的相关性,探讨PET/CT定量评估早期肺腺癌浸润程度及肿瘤增殖活性的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2021年10月至2023年6月于成都市第二人民医院行全身PET/CT检查并经手术后病理证实的51例IA期肺腺癌患者的PET/CT影像学及病理学资料。纳入标准:(1)病灶最大径 ≥ 8 mm并且 < 30 mm,病灶无明显钙化、坏死及空洞;(2)PET/CT检查、手术及病理检查均在3个月之内完成;(3)手术前未任何治疗;(4)无其他肿瘤病史及重大疾病者。排除标准:(1)临床资料不完整者;(2)影像图像质量不达标者;(3)病灶SUV_{max}及直径难以准确测量者。术后按照浸润程度不同分为浸润性腺癌组(浸润性腺癌)29例,非浸润腺癌组(包括原位腺癌和微浸润腺癌)22例。非浸润性腺癌组中男性9例,女性13例,平均年龄(57.2 \pm 8.9)岁;浸润性腺癌组中男性14例,女性15例,平均年龄(62.1 \pm 7.7)岁,两组患者的年龄和性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核批准。

1.2 检查方法 采用西门子Biograph mCT PET/CT扫描设备。18F-FDG由四川中核高通药业有限公司提供(放化纯度 $>95\%$),注射剂量为3.70~5.55 MBq/kg (0.1~0.15 mCi/kg)。要求空腹检查,血糖小于10.0 mmol/L,检查前暗室休息1 h及排空小便。扫描范围从颅底到股骨中段。PET扫描采用3D模式,Continually Bed-Motion采集方式,床速1.5 mm/s,用CT图像衰减校正及西门子TrueX+TOF迭代重建获得PET图像。CT扫描参数:管电压120 kV,预设毫安秒250 mAs,开启西门子CARE Dose4D,层厚5 mm,增量3 mm,螺距0.8。胸部区域增加屏气扫描,采用西门子B70f滤波函数算法重建肺窗图像,层厚为1 mm,增量1 mm。PET/CT图像采用双盲分析与测值。由两名高年资核医学医师在胸部横断薄层肺窗图像上测量病灶最大径,在PET图像上测量病灶的SUV_{max},最后取两者平均值。

1.3 病理学检查 手术标本先用10%福尔马林溶液固定,再用石蜡包埋。石蜡标本经过切片、脱蜡、水化等一系列处理后,然后进行免疫组化染色。在显微镜下观察,呈棕褐色的为阳性细胞核。最后在高倍镜下($\times 400$)随机选择10个视野,每个视野至少计数100个细胞,获得Ki-67阳性细胞比例值。

1.4 观察指标 (1)比较两组患者的病灶最大径;(2)比较两组患者病变SUV_{max}及Ki-67阳性表达值;(3)分析SUV_{max}预测浸润性腺癌的最佳临界值及

敏感度、特异度;(4)分析Ki-67阳性表达值与SUV_{max}之间的相关性。

1.5 统计学方法 应用SPSS25.0统计软件进行数据统计分析。计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;利用受试者工作特征曲线(ROC)分析SUV_{max}对浸润性肺腺癌的诊断效能;相关性采用Pearson相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的病灶大小、成分及影像学特征比较 非浸润腺癌组患者病灶最大径为(10.95 \pm 3.14) mm,明显短于浸润性腺癌组的(19.45 \pm 5.32) mm,差异有统计学意义($t=6.650, P=0.041<0.05$)。非浸润腺癌组病灶为纯磨玻璃成分9例,亚实性成分13例。浸润性腺癌组亚实性12例,实性成分17例。浸润性腺癌组病灶的分叶、毛刺、血管集束征、空泡、胸膜牵拉征及空气支气管征等影像学特征较非浸润腺癌组常见。微浸润腺癌与浸润性腺癌PET/CT显像比较见图1。

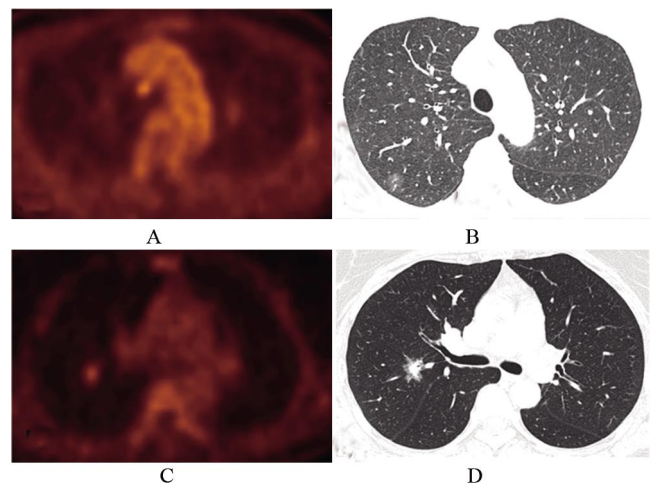


图1 微浸润腺癌与浸润性腺癌PET/CT显像比较

Figure 1 Comparison of PET/CT imaging between minimally invasive adenocarcinoma and invasive adenocarcinoma

注:A~B,微浸润腺癌PET/CT图像;C~D,浸润性腺癌PET/CT图像,相比之下,浸润腺癌直径较大,实性成分较多,SUV_{max}更高。

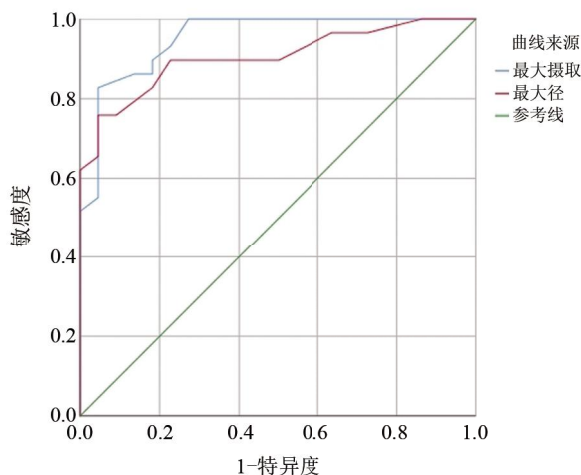
Note: A, B, PET/CT images of microinvasive adenocarcinoma; C, D, PET/CT images of invasive adenocarcinoma; In contrast, invasive adenocarcinoma has a larger diameter, more solid components, and a higher SUV_{max}.

2.2 两组患者病灶的SUV_{max}、Ki-67阳性表达值比较 浸润性腺癌组患者病灶的平均SUV_{max}和平均Ki-67阳性表达值明显高于非浸润腺癌组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 SUV_{max}预测浸润性腺癌的价值 经ROC分析结果显示,以两组患者病灶SUV_{max}进行ROC分析,曲线下面积(AUC)为0.95,最佳诊断临界值SUV_{max}为1.75时,敏感度为82.8%,特异度为95.5%,见图2。

表 1 两组患者病灶的 SUV_{max}、Ki-67 阳性表达值比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of SUV_{max} and Ki-67 positive expression values between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SUV _{max}	Ki-67 (%)
非浸润腺癌组	22	1.01±0.53	1.36±0.65
浸润性腺癌组	29	6.65±1.17	23.34±3.7
t 值		4.085	5.116
P 值		0.001	0.001

图 2 SUV_{max} 预测浸润性腺癌价值的 ROCFigure 2 ROC of SUV_{max} for predicting invasive adenocarcinoma

2.4 Ki-67 阳性表达与 SUV_{max} 的相关性 51 例患者中 35 例肺腺癌病灶 Ki-67 阳性表达。经 Pearson 相关性分析结果显示, Ki-67 阳性表达值与 SUV_{max} 呈正相关($r=0.725, P<0.05$)。

3 讨论

PET/CT 是目前唯一可在活体上显示分子代谢的影像技术, 常用 ¹⁸F-FDG 葡萄糖类似物作为显像剂, 既能无创反映组织的糖代谢变化, 也能半定量分析, SUV_{max} 是其最常用的半定量测量指标, 在肺癌的诊断、分期、疗效监测和随访等方面得到了广泛应用^[4]。相比于肺癌常见影像学诊断工具—CT 检查, PET/CT 不仅可以观察病变形态学特征, 而且可以获取病变处细胞代谢信息, 对一些疾病的诊断及治疗有很大帮助^[5-6], 已有指南建议对 ≥ 8 mm 的肺结节行 PET/CT 检查^[7]。目前随着 CT 检查的普遍应用, 我国早期肺癌发病率逐渐升高, 即使均为早期肺癌, 原位腺癌与微浸润性腺癌 5 年生存率约为 100%, 但浸润性肺癌的 5 年无瘤生存率却有不同程度下降^[8-10]。因此, 对于早期肺癌, 其浸润程度的判断十分重要, 术前如何更加准确识别浸润性肺癌对临床治疗意义重大, 有助于制定合理的治疗方案, 尽可能地改善患者总体预后情况, 具有临床研究价值。

浸润性腺癌相比原位腺癌和微浸润腺癌恶性程度更高, 浸润程度更深, 细胞增殖速度加快, 因此它的细胞糖代谢也较高。¹⁸F-FDG PET/CT 可以半定量反

应细胞葡萄糖代谢水平, 可能为临床诊治浸润性肺癌提供精确作证。因此本研究着重对早期浸润性肺癌组与非浸润性肺癌组的 PET/CT 表现进行了对比分析, 结果发现浸润性腺癌组的 SUV_{max}、最大径明显高于非浸润腺癌组, 并且以实性成分和亚实性成分为主。说明浸润性腺癌病灶相对较大, 实性成分相对较多, 需要更多的葡萄糖代谢来满足肿瘤细胞的快速增殖生长, 因此具有更高的 SUV_{max}。经 ROC 曲线分析结果提示, 当 SUV_{max} 为 1.75 时诊断效果最佳, 具有较好的敏感性和特异性。既往也有相关研究表明处于不同浸润阶段的肺腺癌 PET/CT 表现存在差异^[11-14], PET/CT 的代谢参数与早期肺癌病理浸润深度相关^[13], SUV_{max} 可作为预测浸润性肺腺癌独立危险因素^[12]。另外, 还有研究结果提示 SUV_{max} 在定性和半定量评估肺结节恶性的可能性方面也非常重要^[15-16], 而且不同病理亚型浸润性肺腺癌 SUV_{max} 亦存在差异, 提示 SUV_{max} 在不同病理类型的侵袭性肺腺癌也存在诊断价值^[17]。由上可知, PET/CT 成像在肺癌的诊治中有重要作用, 对术前准确识别浸润性腺癌有一定指导作用, 以期提高浸润性腺癌 5 年生存率偏低的现状。

此外, 本研究结果还发现不同浸润深度肺腺癌病灶的 Ki-67 阳性表达值也存在差异, 并且与 SUV_{max} 呈较显著正相关。众所周知, Ki-67 是染色体上发现的一种能准确反映肿瘤细胞的增殖活性的蛋白抗原, 与肿瘤细胞恶性程度高低密切相关, 在临床上可作为肿瘤预后的指标之一。但是 Ki-67 阳性表达值只能通过病理活检获得, 属有创性检查方法, 术前不能准确获得。随着分子影像学的发展, PET/CT 有望无创性评估肿瘤细胞增殖活性, 相关研究越来越多, 有利于临床治疗前准确评估肿瘤细胞分子特征, 提高治疗效果及改善预后。理论上, 肿瘤细胞 Ki-67 表达越高, 提示其增殖速度越快, 能量需求更多, 葡萄糖代谢越旺盛, 相应 PET/CT 半定量指标 SUV_{max} 也越高, 两者具有紧密内在联系。本研究结果也提示两者相关, 提示 SUV_{max} 能一定程度上无创间接反映肿瘤细胞增殖水平。目前已有一些研究多方证实了两者确实呈正相关联系^[18-21], 与本研究结果基本一致。例如, 郭丽娟等^[19]发现 I 期肺腺癌 Ki-67 阳性表达与 SUV_{max} 呈正相关, 而且也与肿瘤的实性成分比例呈正相关, 应用 SUV_{max} 可预测肿瘤细胞增殖水平及病变恶性程度高低。亦有荟萃分析结果显示 ¹⁸F-FDG 在肺癌病变中与 Ki-67 标记指数呈中度-显著相关, 可用于肺癌患者肿瘤细胞增殖活性的评估^[22]。由上可知, PET/CT 半定量 SUV_{max} 与 Ki-67 有一定相关性, SUV_{max} 可在一定程度上无创性反映肿瘤细胞增殖速度, 对于早期肺腺癌患者, 应用 PET/CT 有望为临床提供更多的分子影像学信息, 有助于术前综合评估病情及预测预后。

综上所述,不同浸润程度的 IA 期肺腺癌的 PET/CT 的代谢特征存在差异,浸润性肺腺癌较其他早期肺腺癌具有更高的 SUV_{max} , 并且与 Ki-67 表达值显著正相关,有重要临床应用价值。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(2): 244-285.
- [3] Li ZZ, Huang YL, Song HJ, et al. The value of ^{18}F -FDG-PET/CT in the diagnosis of solitary pulmonary nodules: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(12): e0130.
- [4] 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.
- [5] Budak E, Cok G, Akgun A. The contribution of fluorine ^{18}F -FDG PET/CT to lung cancer diagnosis, staging and treatment planning [J]. Mol Imaging Radionucl Ther, 2018, 27(2): 73-80.
- [6] Ma W, Wang M, Li XF, et al. Quantitative ^{18}F -FDG PET analysis in survival rate prediction of patients with non-small cell lung cancer [J]. Oncology letters, 2018, 16(4): 4129-4136.
- [7] MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the fleischner society 2017 [J]. Radiology, 2017, 284(1): 228-243.
- [8] Huang C, Wang T, Qiu ZX, et al. Clinical and imaging characteristics of lung adenocarcinoma of different pathological types and analysis for prognosis [J]. J Mod Oncol, 2022, 30(14): 2548-2553.
黄超, 王涛, 邱志新, 等. 不同病理类型肺腺癌临床和影像特征及预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(14): 2548-2553.
- [9] Shen LL, Lin JX, Wang BL, et al. Computed tomography findings, clinicopathological features, genetic characteristics and prognosis of in situ and minimally invasive lung adenocarcinoma [J]. Journal of Southern Medical University, 2019, 39(9): 1107-1112.
申磊磊, 林吉兴, 王柏霖, 等. 肺原位腺癌和微浸润性腺癌的影像学表现与临床病理学、分子基因特征及预后[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(9): 1107-1112.
- [10] Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases [J]. Mod Pathol, 2011, 24(5): 653-664.
- [11] Wang P. Comparison of PET/CT findings of pulmonary adenocarcinoma ground glass nodules at different pathological stages [J]. Journal of Imaging Research and Medical Applications, 2019, 3(14): 125-126.
王萍. 不同病理阶段肺腺癌性磨玻璃结节 PET/CT 表现差异对比 [J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(14): 125-126.
- [12] Su Y, Zhou H, Huang WH, et al. The value of preoperative positron emission tomography/computed tomography in differentiating the invasive degree of hypometabolic lung adenocarcinoma [J]. BMC Med Imaging, 2023, 23(31): 1-7.
- [13] Iwano S, Ito S, Kamiya S, et al. Utility of metabolic parameters on FDG PET/CT in the classification of early-stage lung adenocarcinoma prediction of pathological invasive size [J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(7): 560-565.
- [14] Son BY, Cho S, Yum SW, et al. The maximum standardized uptake value of preoperative positron emission tomography/computed tomography in lung adenocarcinoma with a ground-glass opacity component of less than 30 mm [J]. J Surg Oncol, 2018, 117(3): 451-456.
- [15] Corica F, Feo MSD, Stazza ML, et al. Qualitative and semiquantitative parameters of ^{18}F -FDG-PET/CT as predictors of malignancy in patients with solitary pulmonary nodule [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(4): 1000.
- [16] Wang XY, Zhao YF, Liu Y, et al. Prognostic value of metabolic variables of ^{18}F FDG PET/CT in surgically resected stage I lung adenocarcinoma [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(35): e7941.
- [17] Liu Y, Chen P, Sun ZG, et al. Role of SUV_{max} in the evaluation of solitary pulmonary nodules using ^{18}F -FDG PET/CT [J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(19): 2525-2528.
刘永, 陈鹏, 孙振国, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 参数 SUV_{max} 在孤立性肺结节诊断中的应用[J]. 海南医学, 2020, 31(19): 2525-2528.
- [18] Deng SM, Zhang W, Zhang B, et al. Correlation between the uptake of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) and the expression of proliferation-associated antigen Ki-67 in cancer patients: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129028.
- [19] Guo LJ, Zhang HJ, Zhao ZY, et al. Correlation of ^{18}F -FDG PET/CT appearances and the expression of Ki-67 in stage I Lung adenocarcinoma [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2021, 37(1): 71-75.
郭丽娟, 张会杰, 赵志勇, 等. I 期肺腺癌 ^{18}F -FDG PET/CT 表现与 Ki-67 表达的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(1): 71-75.
- [20] Liao XH, Liu M, Wang RF, et al. Relationship Between SUV_{max} in ^{18}F -FDG PET/CT and Expression of Ki-67 in Patients with Non-small Cell Lung Cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2019, 25(9): 788-792.
廖翎鹤, 刘萌, 王荣福, 等. 非小细胞肺癌患者葡萄糖代谢显像半定量指标与肿瘤增殖指数相关性[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(9): 788-792.
- [21] Wang P, Feng YQ, Dai WL, et al. Correlation between the maximum standardized uptake and Ki-67 or metabolic tumor volume in lung cancer [J]. Bachu Medical Journal, 2019, 2(4): 39-43.
王朋, 冯亚琪, 代文莉, 等. 肺癌最大标准化摄取值与 Ki-67 及肿瘤代谢体积的相关性研究[J]. 巴楚医学, 2019, 2(4): 39-43.
- [22] Shen GH, Ma H, Pang F, et al. Correlations of ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT uptake on PET with Ki-67 expression in patients with lung cancer: a meta-analysis [J]. Acta Radiol, 2018, 59(2): 188-195.

(收稿日期:2023-11-21)