

非霍奇金淋巴瘤患者 PET/CT 标准摄取值 与血清乳酸脱氢酶、 β 2 微球蛋白 及 Ki-67 阳性率的相关性

黄海彬¹ 罗晓丹¹ 陈保荣¹ 覃鹏飞¹ 郑润辉¹ 刘丹¹ 王春燕¹ 黄振倩¹ 谭获¹

[摘要] 目的:探讨非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者 PET/CT 标准摄取值(SUV)与血清乳酸脱氢酶(LDH)、血清 β 2 微球蛋白(S- β 2M)及 Ki-67 阳性率的相关性。方法:统计分析 50 例初诊 NHL 患者 SUV 与 LDH、S- β 2M、Ki-67 阳性率表达之间的相关性。结果:SUV 与 LDH($r=0.400, P<0.05$)和 S- β 2M($r=0.406, P<0.01$)均呈正相关。追踪分析其中 23 例患者治疗后的变化发现,SUV、LDH 和 S- β 2M 均明显下降(均 $P<0.01$)。SUV 与 Ki-67 阳性率也有相关性($P=0.000$)。受试者工作曲线结果提示,SUV、LDH 和 S- β 2M 能较准确反映 NHL 的侵袭性,曲线下面积分别为 0.800、0.780 和 0.785。结论:SUV、LDH 和 S- β 2M 均可作为 NHL 恶性程度及评价疗效的参考指标。

[关键词] 非霍奇金淋巴瘤;正电子发射断层现象;标准摄取值;乳酸脱氢酶; β 2 微球蛋白

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)07-0477-03

Correlation of PET/CT standardized uptake value and lactic dehydrogenase, β 2-microglobulin and Ki-67 positive rate in non-Hodgkin's lymphoma

HUANG Haibin LUO Xiaodan CHEN Baorong QIN Pengfei ZHENG Runhui
LIU Dan WANG Chunyan HUANG Zhenqian TAN Huo

(Center of Hematology & Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou, 510230, China)

Corresponding author: TAN Huo, E-mail: tanhuo.2008@163.com

Abstract Objective: To explore the correlation of PET/CT standardized uptake value (SUV) and serum lactic dehydrogenase (LDH), β 2-microglobulin (S- β 2M) and Ki-67 positive rate in non-Hodgkin's lymphoma (NHL) patients. **Method:** We analyzed the relationship between SUV and LDH, S- β 2M, Ki-67 in 50 cases diagnosed with NHL in the first time. **Result:** SUV was positively correlated with LDH ($r=0.400, P<0.05$) and S- β 2M ($r=0.406, P<0.01$). Tracking analysis of the changes after treatment of 23 patients showed that SUV, LDH and S- β 2M were significantly decreased (all $P<0.01$). SUV and Ki-67 positive rate was also relevant ($P=0.000$). SUV, LDH and S- β 2M could accurately reflect the invasiveness of the NHL, and the area under the curve was 0.800, 0.780 and 0.785. **Conclusion:** SUV, LDH and S- β 2M can be used as the reference indicators for evaluating the degree of malignancy and the efficacy of treatment in NHL.

Key words non-Hodgkin's lymphoma; PET/CT; standardized uptake value; lactic dehydrogenase; β 2-microglobulin

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是一种常见的恶性肿瘤^[1],其诊断主要依据组织病理学检查,而 PET/CT 检查对其临床分期、肿瘤负荷判断、肿瘤侵袭能力及疗效评估具有重要意义。本文对 50 例初诊 NHL 患者的¹⁸F-FDG PET/CT 的标准摄取值(SUV)、血清乳酸脱氢酶(LDH)、血清 β 2 微球蛋白(S- β 2M)及肿瘤组织 Ki-67 阳性率表达等指标间的相关性进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

2009-01—2012-10 初次在我院住院并行 PET/CT 检查的 NHL 患者 50 例,男 31 例,女 19 例,年龄 14~31 岁,平均年龄 48.2 岁;治疗前均行 LDH、S- β 2M 检查;病理类型分布:弥漫大 B 细胞淋巴瘤 26 例, NK/T 细胞淋巴瘤 4 例, T 淋巴瘤 4 例,滤泡细胞淋巴瘤 3 例,小 B 细胞淋巴瘤 4 例,边缘区淋巴瘤 1 例,黏膜相关性淋巴瘤 3 例,间变大细胞型淋巴瘤 2 例,套细胞淋巴瘤 1 例,伯基特淋巴瘤 1 例,免疫母细胞淋巴瘤 1 例。上述

¹ 广州医学院第一附属医院血液肿瘤中心(广州,510230)
通信作者:谭获, E-mail: tanhuo.2008@163.com

病理组织均行 Ki-67 阳性率表达的免疫组织化学检查。

1.2 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像

PET/CT 机为 GE Discovery ST 8 PET/CT 仪,分辨率为 CT:孔径 500 mm,矩阵 512×512,层厚 3.75 mm;PET:FWHM 6.9 mm。全部患者行 PET/CT 检查前禁食 6~8 h,平静休息 10 min,肘静脉注射 F-FDG 186~370 MBq,45 min 后开始发射和透射显像。患者取仰卧位,一般采集范围自颅顶至耻骨联合下方 10 cm,2D 采集,每个床位 3.5 min,迭代法重建,采用肉眼分析(肺、纵膈、肝、脑)及半定量法进行分析,¹⁸F-FDG 为本院 PET/CT 中心或者购买广州原子高科公司的产品,放化纯度>98%。

1.3 LDH 及 S-β2M 检测

全部患者均清晨空腹经静脉采血,立即分离血清检测,LDH 正常值为 109~255 U/L,S-β2M 正常值为 1~3 mg/ml。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件处理。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用配对样本 T 检验;受试者工作曲线(ROC)评价 SUV、LDH 和 S-β2M 应用的准确度;SUV、S-β2M 和 LDH 的相关性采用 Spearman 秩相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初诊 NHL 患者的 SUV、LDH 和 S-β2M 水平与临床病理特征的关系

经 Wilcoxon W 检验,LDH 与 B 症状 ($P = 0.038$)、分期 ($P = 0.024$)、骨髓浸润 ($P = 0.018$)、Ki-67 阳性率 ($P = 0.011$) 及肿瘤侵袭性 ($P = 0.005$) 密切相关,S-β2M 亦与 B 症状 ($P = 0.019$)、分期 ($P = 0.039$)、骨髓浸润 ($P = 0.003$)、Ki-67 阳性率 ($P = 0.016$) 及肿瘤侵袭性 ($P = 0.003$) 密切相关,而 LDH 和 S-β2M 均与年龄无关 ($P = 0.223$ 、 $P = 0.652$)。SUV 与 Ki-67 阳性率 ($P = 0.000$) 及恶性程度 ($P = 0.002$) 有关,详见表 1。

2.2 SUV、LDH 和 S-β2M 在侵袭性淋巴瘤中的诊断价值

SUV 对侵袭性淋巴瘤的诊断效能结果为:曲线下面积 (AX) = 0.800,标准误为 0.068,95% CI 为 0.622~0.928 ($P = 0.002$),根据 ROC 计算最佳临界 SUV 值为 7.9 (敏感度 63.2%,特异度 75.0%)。LDH 对侵袭性淋巴瘤诊断效能结果为:AX = 0.780,标准误为 0.077,95% CI 为 0.620~0.922 ($P = 0.005$),根据 ROC 计算最佳临界 LDH 值为 277 (敏感度 63.2%,特异度 75.0%)。S-β2M 对侵袭性淋巴瘤诊断效能结果为:AX = 0.785,标准误为 0.084,95% CI 为 0.620~0.950 ($P =$

0.003),根据 ROC 计算最佳临界 S-β2M 值为 3.5 (敏感度 63.0%,特异度 83.3%)。

表 1 SUV、LDH、S-β2M 与临床病理特征的关系

临床参数	例	$\bar{x} \pm s$		
		SUV /MBq	LDH /($U \cdot L^{-1}$)	S-β2M /($mg \cdot ml^{-1}$)
年龄/岁				
≤60	33	11.5±8.3	375±215	4.0±2.2
>60	17	11.8±10.1	305±162	3.5±1.3
B 症状				
有	20	11.1±10.8	402±241	4.5±2.1
无	30	12.1±8.6	280±111	3.2±1.1
分期				
I + II	19	10.0±10	261±114	3.0±1.1
III + IV	31	12.7±8.9	376±205	4.1±1.9
骨髓浸润				
有	11	14.9±12.2	438±229	5.2±2.4
无	39	10.8±8.4	298±157	3.3±1.1
Ki-67 阳性率				
>25%	33	14.7±9.9	371±203	4.1±1.7
≤25%	17	5.9±4.5	246±94	3.1±1.5
恶性程度				
侵袭性	39	13.7±9.8	362±193	4.0±1.7
惰性	11	5.3±3.6	223±85	2.8±1.6

2.3 SUV 与 LDH、SUV 及 S-β2M 的相关性分析

采用 Spearman 秩相关分析,SUV 与 LDH ($r = 0.400$, $P < 0.05$) 和 S-β2M ($r = 0.406$, $P < 0.01$) 均呈正相关。

2.4 治疗前后部分 NHL 患者的 SUV、LDH 及 S-β2M 的变化

50 例 NHL 患者中,23 例经过化学治疗后,SUV[(8.0+8.7) MBq : (14.5±10.1) MBq]、LDH[(200±72) U/L : (360±226) U/L] 和 S-β2M[(2.6±1.0) mg/ml : (3.6±1.4) mg/ml] 均明显下降(均 $P < 0.01$)。

3 讨论

¹⁸F-FDG PET/CT 是集核素扫描和 CT 扫描于一身的显影技术,现已广泛应用于淋巴瘤的诊断、分期和疗效评价中^[2]。¹⁸F 脱氧葡萄糖是目前最常用的 PET 显像药物,其代谢途径与葡萄糖相似,通过载体传递转运系统进入组织细胞内,在己糖激酶作用下催化磷酸化,生成 6-磷酸-¹⁸F 脱氧葡萄糖。由于氟代脱氧葡萄糖不能进一步参与代谢,而是较长时间滞留在组织细胞内,故可对肿瘤细胞进行分子水平显像。淋巴瘤是来源于 B 系或 T 系单克隆性肿瘤^[3]。淋巴瘤的生物学特性呈高度异质性,表现为不同增殖活性。因此,不同患者的病灶¹⁸F-FDG 摄取程度各异。临床上常将 SUV>2.

5(以纵膈显像值为标准)作为恶性病变的判定标准。有研究证明,SUV 值越高,肿瘤的恶性程度越高^[4]。SUV 对淋巴瘤组织糖代谢活跃程度的判断具有重要的参考价值。本研究对 50 例初诊 NHL 患者进行统计学分析发现,SUV 与淋巴瘤的恶性程度具有相关性($P=0.002$);SUV 对侵袭性淋巴瘤诊断效能 $AX=0.800(P=0.002)$,说明 SUV 与淋巴瘤恶性程度具有较好的相关性,根据 ROC 获得最佳临界值,当 $SUV>7.9$ 时,侵袭性淋巴瘤的可能性较大。

研究还发现,SUV 与 Ki-67 阳性表达率有关,本研究根据 Ki-67 阳性率将 50 例 NHL 患者分为 $>25\%$ 组和 $\leq 25\%$ 组,经 Wilcoxon 检验提示 SUV 值在前组比后组高。Ki-67 是一种与细胞分裂增殖有关的蛋白,有研究表明,由于肿瘤细胞增殖程度高,所需底物腺苷增高,而糖酵解是生成腺苷的主要通路。因此,肿瘤细胞的糖酵解过程加强,所摄取底物葡萄糖(或¹⁸F-FDG)水平则越高,体现出其 SUV 值也相应升高,所以 Ki-67 可反映肿瘤细胞的增殖状态。而本研究发现,侵袭性淋巴瘤中 SUV 升高尤其明显^[5-7]。

LDH 在淋巴瘤的诊断、治疗及预后中有特殊的意义。1992 年 SHIPP 等提出了淋巴瘤国际预后指数(IPI),包括年龄、行为状态评分、结外病灶、分期和血清 LDH 值 5 个预后因素,其中 LDH 值被认为是最具有独立性的重要预后因素之一。LDH 在细胞内主要与糖无氧酵解有关,而肿瘤细胞的生长需要大量的能量,在氧供缺乏的情况下,只能通过无氧酵解提供能量,诱发 LDH 升高。Yang 等^[8]对 65 例 NHL 患者进行回顾性分析发现,LDH 与有无 B 症状、分期早晚、有无骨髓侵犯相关。在本次研究中也证实,有 B 症状者比无 B 症状者 LDH 高,有骨髓浸润者比无骨髓浸润者 LDH 高,并与 Ki-67 阳性率、恶性程度有关。LDH 对侵袭性淋巴瘤诊断效能 $AX=0.780$,说明 LDH 对淋巴瘤恶性程度具有较好的诊断价值,根据 ROC 获得最佳临界值,当 $LDH>277$ 时,侵袭性淋巴瘤的可能性较大。

S- β 2M 是一种与 HLA 抗原相关的细胞膜蛋白,主要由淋巴细胞产生,淋巴瘤患者的 S- β 2M 浓度往往升高,且与肿瘤负荷相关,广泛病变者 S- β 2M 高于局限性病变者^[9]。LDH 和 S- β 2M 水平随病理组织学分型的恶性程度增大而增加,且与临床分期与骨髓侵犯程度相关,而尿微球蛋白水平也

与恶性程度及是否发生淋巴瘤细胞白血病有关。本研究也证实,S- β 2M 与骨髓侵犯、恶性程度密切相关。

23 例患者化疗治疗后进行跟踪复查后发现,SUV、LDH 和 S- β 2M 都有明显下降,也证实了 SUV 与 LDH、S- β 2M 有一定的相关性。采用 Spearman 秩相关分析方法发现,SUV 与 LDH($r=0.400,P<0.05$)和 S- β 2M($r=0.406,P<0.01$)均呈正相关。

实际应用中,PET/CT 在确定分期、判断恶性程度及疗效评价等方面具有较好临床价值。本研究提示,SUV 与 LDH、S- β 2M 有较好的相关性,进一步证实 SUV 可作为 NHL 初诊时恶性程度判断及治疗后疗效评估的可靠参考指标。

参考文献

- [1] ZELENITZ A D, ABRAMSON J S, ADVANI R H, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8: 288-334.
- [2] CHESON B D. Role of functional imaging in the management of lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 1844-1854.
- [3] BRAGG D G, OKUNO W, HRICAK H. Hodgkin's disease, lymphomas and the lymphoproliferative disorders [M] // Bragg D G, Rubin P, Hricak H. Oncologic Imaging. 2nd ed. Philadelphia: WS Saunders, 2002: 855-883.
- [4] JUWEID M E, CHESON B D. Role of positron emission tomography in lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 4577-4580.
- [5] 吕方芳, 陆洪芬, 印季良, 等. Survivin、bcl-2 及 Ki-67 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义 [J]. 肿瘤, 2006, 26(10): 930-934.
- [6] 刘勇, 路名芝, 张文书. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤不同免疫类型中 bcl-2、Ki-67 的表达及相互关系 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2007, 23(3): 369-370.
- [7] 尚晋, 陈志忠, 魏天男, 等. Ki-67 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后评估的意义 [J]. 临床血液学杂志, 2012, 25(4): 445-448.
- [8] YANG L, XU X H, PENG C L, et al. Prognostic values of serum LDH and β 2-MG in patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. Chin-German J Chin Oncol, 2009, 8: 353-355.
- [9] 江红, 李佩章, 劳明. 血清 LDH 和 β 2-MG 水平与非霍奇金淋巴瘤的预后关系 [J]. 医学研究杂志, 2008, 37(10): 91-92.

(收稿日期: 2013-01-10)