

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2011. 01. 013

鼻咽癌 HK-Ⅱ 和 VEGF 表达与 PET/CT 显像¹⁸F-FDG 摄取的关系

石卫民¹, 范义湘², 宋维舒¹, 黎 静³, 尹吉林⁴

Relationship between Overexpression of Hexokinase-Ⅱ and Vascular Endothelial Growth Factor in Nasopharyngeal Carcinoma and Fluorodeoxyglucose Uptake of PET/CT

SHI Wei-min¹, FAN Yi-xiang², SONG Wei-shu¹, LI Jing³, YIN Ji-lin⁴

1. Department of Oncology, NO. 2 People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510317, China, 2. Department of Nuclear Medicine; 3. Department of Oncology, General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, 4. Department of Nuclear Medicine

Abstract: Objective To assess the relationships among the overexpression of hexokinase-Ⅱ (HK-Ⅱ) and vascular endothelial growth factor (VEGF) and fluorine-18 fluorodeoxyglucose (FDG) uptake of tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma. **Methods** From March 2005 to August 2006, 40 patients with nasopharyngeal carcinoma were imaged with FDG positron emission tomography (PET). Their maximum and mean standard uptake value (SUV_{max} and SUV_{mean}) were measured. The expression of HK-Ⅱ and vascular endothelial growth factor of 40 cases was studied in paraffin sections by SP immunohistochemistry. **Results** The FDG uptake of tumors in 40 patients with nasopharyngeal carcinoma were $(9.45 \pm 1.87) (SUV_{max})$ and $(6.04 \pm 1.09) (SUV_{mean})$ respectively. The tumor tissues in 40 patients were tested to be HK-Ⅱ positive and VEGF positive. The ratio of HK-Ⅱ positive cells were 68.33% and VEGF positive cells were 60.80%, respectively in the tumor tissues. There were correlations between HK-Ⅱ expression and tumors' FDG uptake ($r = 0.493, P = 0.001$) and between VEGF expression and tumors' FDG uptake ($r = 0.460, P = 0.03$). **Conclusion** Overexpression of HK-Ⅱ and VEGF correlates with FDG uptake in patients with nasopharyngeal carcinoma. **Key words:** Nasopharyngeal carcinoma; Radioactive tracers; Tomography; Emission-computed; Immunohistochemistry

摘要:目的 探讨鼻咽癌的¹⁸F-FDG摄取与肿瘤组织己糖激酶-Ⅱ(hexokinase-Ⅱ, HK-Ⅱ)及血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达的关系。**方法** 对2005年3月至2006年8月收治的40例鼻咽癌患者进行正电子发射断层显像(PET)检查,测定肿瘤最大和标准摄取值(SUV_{max} 和 SUV_{mean});应用标准链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶亲和(SP)免疫组织化学法检测40例患者肿瘤组织己糖激酶-Ⅱ和血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达。**结果** 40例鼻咽癌组织的 SUV_{max} 与 SUV_{mean} 分别为 (9.45 ± 1.87) 和 (6.04 ± 1.09) ;40例鼻咽癌组织 HK-Ⅱ阳性细胞率为68.33%,VEGF染色阳性细胞率为60.8%;鼻咽癌组织FDG摄取(SUV_{max})和HK-Ⅱ表达的细胞阳性率呈显著相关($r = 0.493, P = 0.001$),鼻咽癌组织FDG摄取(SUV_{max})和VEGF表达的细胞阳性率相关($r = 0.460, P = 0.03$)。**结论** 鼻咽癌组织FDG摄取与HK-Ⅱ和VEGF过度表达相关。**关键词:**鼻咽癌;放射性示踪剂;断层摄影术;发射型计算机;免疫组织化学
中图分类号:R739.63 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2011)01-0045-03

0 引言

¹⁸F-FDG的PET显像广泛应用于临床的恶性肿瘤诊断,原理就是恶性肿瘤的葡萄糖代谢较正常

组织显著增加^[1-2]。己糖激酶-Ⅱ(hexokinase-Ⅱ, HK-Ⅱ)作为细胞内葡萄糖代谢的重要转换酶,与多种实体瘤的FDG过度摄取和积聚有关^[3-5],而肿瘤组织¹⁸F-FDG的摄取也与肿瘤细胞旺盛代谢下的微环境乏氧有关。因此我们用免疫组织化学方法对40例鼻咽组织的HK-Ⅱ和血管内皮细胞生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)过度表达与FDG摄取的情况进行对照研究。

收稿日期:2009-11-27;修回日期:2010-07-12
作者单位:1. 510317 广州,广东省第二人民医院肿瘤一科,2. 核医学科;3. 中国人民解放军广州军区广州总医院肿瘤科,4. 核医学科
作者简介:石卫民(1971-),女,硕士,副主任医师,主要从事肿瘤放射治疗及肿瘤影像学研究

1 资料与方法

1.1 一般资料

40 例患者的肿瘤组织来自 2005 年 3 月至 2006 年 10 月鼻咽活检标本,检测 HK-II、VEGF 蛋白的表达。其中男 32 例,女 8 例,年龄 19~67 岁(平均年龄 46 岁)。所有病例均经我院病理证实,其中非角化分化型 20 例,非角化未分化型 20 例。完善分期检查(包括头颈部 MRI,胸部 X 片,腹部 B 型超声,骨 ECT 等)后按福州 92 分期确定分期:I 期 12 例,II 期 28 例。所有患者均于放疗前行 PET 检查,16 例行全身 PET 检查,24 例行头颈部局部 PET 检查。

1.2 PET 检查

采用德国西门子公司产 Biograph PET/CT 扫描仪。检查前禁食 6h 以上,按 150 μ Ci/kg 静脉给予 FDG,给药 1h 后开始采集。采用三维采集模式与全身 PET 采集程序,取 5~6 个床位,每个床位发射采集与透射扫描时间比例为 7:3。以迭代法重建图像,层厚 5 mm,测量肿瘤的最大标准摄取值(SUV_{max}),用感兴趣区(ROI)工具测量同一层面的平均摄取值(SUV_{mean})。

1.3 HK-II、VEGF 表达检测和判定

采用免疫组织化学方法。肿瘤标本经过 4% 甲醛固定,石蜡包埋,切片厚 4 μ m,应用标准链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶亲和 SP 法染色。多克隆兔抗人 HK-II 抗体或 VEGF 抗体,工作浓度 1:400。SP 染色试剂盒为福州迈新生物试剂公司产品。设立不加多克隆兔抗人 HK-II 或 VEGF 抗体(PBS 代替)染色组为阴性对照。结果判断:染色阳性细胞率:由有经验的病理医生分别在显微镜上随机选择 3 个低倍视野(10 $\times$ 10),计数每张切片上至少 100 个细胞中 HK-II 或 VEGF 染色阳性的细胞数,计算其阳性细胞的百分率,这样计数 3 次,取其平均值即为染色阳性细胞率,然后分为 5 级记录:1 级 0~20%,2 级 21%~40%,3 级 41%~60%,4 级 61%~80%,5 级 81%~100%。

1.4 统计学方法

结果以 $\bar{x} \pm s$ 或百分率表示。 SUV 比较采用 t 检验,HK-II、VEGF 表达阳性率比较采用卡方检验,鼻咽癌组织 FDG 摄取(SUV_{max})和 HK-II、VEGF 表达的细胞阳性率的比较采用 Spearman 相关分析。统计分析应用 SPSS 14.0 软件。

2 结果

2.1 PET 检查结果

40 例患者的鼻咽癌原发灶在 PET 检查中均显影。原发灶的 SUV_{max} 与 SUV_{mean} 分别为(9.45 ± 1.87)和(6.04 ± 1.09)。肿瘤 T1 期的原发灶

SUV_{max} 与 SUV_{mean} 分别为(8.95 ± 1.91)和(5.61 ± 1.08),T2 期的原发灶 SUV_{max} 与 SUV_{mean} 分别为(11.55 ± 1.70)和(7.98 ± 1.1),T1 期原发灶 SUV_{max} 低于 T2 期($t = 4.46, P < 0.001$),T1 期原发灶 SUV_{mean} 低于 T2 期($t = 6.763, P < 0.001$)。非角化分化型肿瘤原发灶 SUV_{max} 与 SUV_{mean} 分别为(9.74 ± 1.82)和(6.82 ± 1.23),非角化未分化型肿瘤原发灶 SUV_{max} 与 SUV_{mean} 分别为(10.44 ± 2.16)和(6.68 ± 1.35),非角化分化型和非角化未分化型肿瘤原发灶 SUV_{max} 比较,差异无统计学意义($t = 1.230, P > 0.05$);非角化分化型和非角化未分化型肿瘤原发灶 SUV_{mean} 比较,差异无统计学意义($t = 0.346, P > 0.05$)。

2.2 鼻咽癌细胞 HK-II 表达

40 例鼻咽癌组织 HK-II 染色均为阳性,阳性细胞率为 68.33%,其中染色阳性细胞率 1 级 3 例、2 级 5 例、3 级 6 例、4 级 16 例、5 级 10 例。鼻咽癌组织染色阳性细胞主要集中在 4~5 级。HK-II 阳性信号为棕黄色,定位于细胞质,见图 1a。

2.3 鼻咽癌细胞 VEGF 表达

40 例鼻咽癌组织 VEGF 染色均为阳性,阳性细胞率为 60.8%,其中染色阳性细胞率 1 级 4 例、2 级 6 例、3 级 10 例、4 级 16 例、5 级 4 例。VEGF 阳性表达部位在肿瘤细胞质,细胞膜也有轻度染色,在坏死组织周围和癌巢边缘的表达明显增强,并且在癌细胞向间质浸润最明显处表达最强,见图 1b。

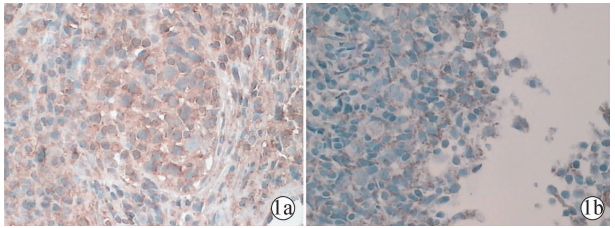


图 1 鼻咽癌的 HK-II 和 VEGF 表达
Figure 1 Expression of HK-II and VEGF in the tissues of nasopharyngeal carcinoma

2.4 鼻咽癌的 FDG 摄取和肿瘤 HK-II、VEGF 表达的关系

鼻咽癌组织 FDG 摄取(SUV_{max})和 HK-II 的阳性细胞率呈显著相关($r = 0.493, P = 0.001$),见图 2;鼻咽癌组织 FDG 摄取(SUV_{max})和 VEGF 的阳性细胞率相关($r = 0.460, P = 0.03$),见图 3。

3 讨论

^{18}F -FDG-PET 显像对鼻咽癌的诊断,分期均有重要价值。本研究发现,早期鼻咽癌的 SUV 值较高,高于其他头颈部恶性肿瘤的报道^[6-9],说明其高代谢和生长增殖的旺盛,肿瘤原发灶的 FDG 摄取与

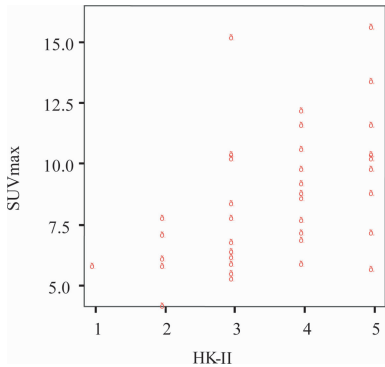


图 2 鼻咽癌组织 FDG 摄取(SUV_{max})和 HK-Ⅱ 的阳性细胞率

Figure 2 Correlations between tumors'FDG uptake (SUV_{max}) and the expression HK-Ⅱ in the tissues of nasophageal carcinoma

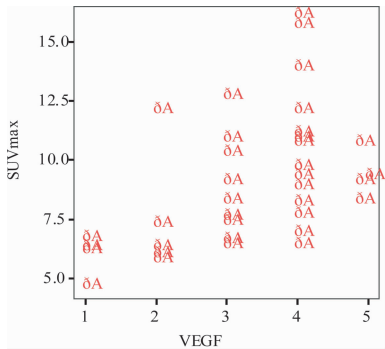


图 3 鼻咽癌组织 FDG 摄取(SUV_{max})和 VEGF 的阳性细胞率

Figure 3 Correlations between tumors'FDG uptake (SUV_{max}) and expression of VEGF in the tissues of nasophageal carcinoma

T 分期相关,与肿瘤分化程度无明显相关,与报道的头颈部肿瘤的 FDG 摄取情况相似^[6-9]。

葡萄糖的利用,首先是标记了¹⁸F 的脱氧葡萄糖转运到肿瘤细胞内,其次被己糖激酶磷酸化为¹⁸F-FDG-磷酸,不能继续参加代谢,堆积在细胞内,通过 PET 显像直接观察^[6],HK-Ⅱ 是最重要的己糖激酶^[4-5]。本研究发现,40 例鼻咽癌组织中 HK-Ⅱ 都有过表达,阳性细胞率为 68.33%,并且集中在 4~5 级,虽然本组病例均为早期,但鼻咽癌分化程度差,倍增时间短,因此代谢旺盛,能量需求高,与其他中晚期头颈癌的 HK-Ⅱ 表达程度相似^[3-4]。本组鼻咽癌组织 FDG 摄取(SUV_{max})和 HK-Ⅱ 的阳性细胞率显著相关,与部分头颈部恶性肿瘤的研究结果接近,说明肿瘤组织 HK-Ⅱ 的过度表达对摄取 FDG 起到重要作用^[4-5]。

VEGF 在肿瘤血管生成中处于核心地位,在多种实体瘤表达异常升高。缺氧诱导 VEGF 的合成,促进新生血管的形成,进而促进肿瘤的浸润发展和转移^[10]。本研究显示,40 例早期鼻咽癌组织 VEGF 染色均为阳性,阳性细胞率为 60.8%,其中染色阳

性细胞率集中于 3~4 级,与文献报道一致^[11]。

Pedersen 等^[12]研究小细胞肺癌发现,乏氧能够上调 VEGF mRNA,VEGF 蛋白表达增加,FDG 摄取增加。本研究显示,鼻咽癌组织 FDG 摄取(SUV_{max})和 VEGF 表达的阳性细胞率相关。

综上所述,早期鼻咽癌的 FDG 摄取与肿瘤组织的 HK-Ⅱ 和 VEGF 过度表达有关,¹⁸F-FDG 的 PET 显像得到的肿瘤 SUV 值反映了鼻咽癌组织的葡萄糖代谢情况,也在一定程度上反映了肿瘤组织乏氧的程度。

参考文献:

[1] Escott EJ. Positron emission tomography-computed tomography protocol considerations for head and neck cancer imaging[J]. Semin Ultrasound CT MR,2008,29(4):263-270.

[2] 杜欣,李群华,翁建宇,等. 18F-氟代脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描技术在恶性淋巴瘤诊治中的临床研究[J]. 肿瘤防治研究,2004,31(6):26-29.

[3] Li LF, Zhou SH, Zhao K, et al. Clinical Significance of FDG Single-Photon Emission Computed Tomography: Computed Tomography in the Diagnosis of Head and Neck Cancers and Study of Its Mechanism[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2008,23(6):701-714.

[4] Taylor MD, Smith PW, Brix WK, et al. Correlations between selected tumor markers and fluorodeoxyglucose maximal standardized uptake values in esophageal cancer[J]. Eur J Cardio thorac Surg,2009,35(4):699-705.

[5] Tohma T, Okazumi S, Makino H, et al. Relationship between glucose transporter, hexokinase and FDG-PET in esophageal cancer[J]. Hepatogastroenterology,2005,52(62):486-490.

[6] Machtay M, Natwa M, Andre J, et al. Pretreatment FDG-PET standardized uptake value as a prognostic factor for outcome in head and neck cancer[J]. Head Neck, 2009,31(2):195-201.

[7] Li SJ, Guo W, Ren GX, et al. Expression of Glut-1 in primary and recurrent head and neck squamous cell carcinomas, and compared with 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose accumulation in positron emission tomography[J]. Br J Oral Maxillofac Surg,2008,46(3):180-186.

[8] Nakamoto Y, Tamai K, Saga T, et al. Clinical value of image fusion from MR and PET in patients with head and neck cancer[J]. Mol Imaging Bio,2009,11(1):46-53.

[9] Ha PK, Hdeib A, Goldenberg D, et al. The role of positron emission tomography and computed tomography fusion in the management of early stage and advanced stage primary head and neck squamous cell carcinoma[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,2006,132(1):12-16.

[10] Mäkinen T, Veikkola T, Mustjoki S, et al. Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the EGFR-C/D receptor VEGFR-3[J]. EMBO J, 2001,20(17):4762-4773.

[11] 姜武忠,廖遇平,赵素萍,等. 鼻咽癌组织中转移抑制基因和血管内皮生长因子蛋白表达及其临床意义[J]. 中华耳鼻喉头颈外科杂志,2006,41(3):200-204.

[12] Pedersen MW, Holm S, Lund EL, et al. Coregulation of glucose uptake and vascular endothelial growth factor(VEGF) in two small cell lung cancer (sclc) sublines in vivo and in vitro[J]. Neoplasia,2001,3(1):80-87.