

^{99m}Tc -HL91 乏氧显像评价 30 例鼻咽癌患者放疗疗效

苏新辉 吴华 黄劲雄 俞浩 何小江 俞丹 陈贵兵 罗作明 孙龙

【摘要】 目的 探讨 ^{99m}Tc -4, 9-二氮杂-3, 3, 10, 10-四甲基十二烷-2, 11-二酮二肟(^{99m}Tc -HL91) 乏氧显像评价鼻咽癌放疗疗效的临床价值。方法 鼻咽癌患者 30 例, 放疗前经肘静脉注射 ^{99m}Tc -HL91 1110 MBq 后 1 h、4 h, 分别进行头颈部 SPECT, 用感兴趣区技术求出肿瘤组织/头皮本底(T/B) 比值, 放疗结束后 4 周按 WHO 标准进行放疗疗效评价。结果 ① 30 例鼻咽癌患者 ^{99m}Tc -HL91 显像 1 h 和 4 h 的 T/B 比值均值分别为 1.370 ± 0.207 和 1.883 ± 0.358 , 具有统计学差异($t=6.794$, $P<0.001$)。② 放疗有效组与无效组的 1 h 和 4 h T/B 比值均值分别为 1.273 ± 0.196 与 1.498 ± 0.147 和 1.679 ± 0.232 与 2.152 ± 0.318 , 也具有统计学差异。结论 ^{99m}Tc -HL91 显像可探测鼻咽癌病灶乏氧状态, 在预测放疗疗效方面有一定的应用价值。

【关键词】 鼻咽肿瘤; 放射疗法; 乏氧显像; ^{99m}Tc -HL91

The application of ^{99m}Tc -HL91 hypoxic imaging in detecting radiotherapy response in 30 patients with nasopharyngeal carcinoma

SU Xin-hui, WU Hua, HUANG Jing-xiong, YU Hao, HE Xiao-jiang, YU Dan, CHEN Gui-bing, LUO Zuo-ming, SUN Long

(Department of Nuclear Medicine, Xiamen First Hospital, Fujian Medical University, Xiamen 361003, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of ^{99m}Tc -4, 9-diaz-3, 3, 10, 10-tetramethyldodecan-2, 11-dione dioxime(^{99m}Tc -HL91) hypoxia imaging in detecting radiotherapy response of nasopharyngeal carcinoma. **Methods** Thirty patients with nasopharyngeal carcinoma who will receive radiotherapy underwent ^{99m}Tc -HL91 imaging at 1h and 4 h post-injection of ^{99m}Tc -HL91. Region of interest technique was used to calculate the tumor-to-background ratios of scalp(T/B). The effects of radiotherapy were evaluated 4 weeks later by the radiotherapists according to the standard of WHO. **Results** ① The ^{99m}Tc -HL91 uptake ratios of T/B in thirty patients at 1 h and 4 h imaging were 1.370 ± 0.207 and 1.883 ± 0.358 , respectively. There was a significant difference between T/B value of the two phases($t=6.794$, $P<0.001$). ② The follow-up results demonstrated that the average T/B value at 1h and 4 h phase in the group of effective radiotherapy and ineff effective radiotherapy were 1.273 ± 0.196 and 1.498 ± 0.147 , 1.679 ± 0.232 and 2.152 ± 0.318 , respectively. There was a significant difference between T/B value of the two group. **Conclusion** The hypoxia status can be observed by ^{99m}Tc -HL91 imaging which has certain clinical value in forecasting the effects of radiotherapy.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Radiotherapy; Hypoxic imaging; ^{99m}Tc -HL91

放射疗法是治疗肿瘤最主要的手段之一。实体瘤中普遍存在乏氧细胞, 由于乏氧细胞对辐射不敏感, 影响放疗的疗效, 因此测定肿瘤的乏氧程度对指导临床治疗具有重要意义。 ^{99m}Tc -4, 9-二氮杂-3, 3, 10, 10-四甲基十二烷-2, 11-二酮二肟(^{99m}Tc -4, 9-diazd-3, 3, 10, 10-tetramethyldodecan-2, 11-dione dioxime, ^{99m}Tc -HL91) 是近年来研制的一种新型乏氧

显像剂, 它对肿瘤乏氧组织具有良好的亲和力^[1-3]。本研究对 30 例鼻咽癌患者在放疗前行 ^{99m}Tc -HL91 乏氧显像, 以探讨其评价鼻咽癌放疗疗效的临床价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2005 年 5 月至 2006 年 12 月在我院经病理证实、拟行放射治疗的初治鼻咽癌患者 30 例, 其中男性 17 例、女性 13 例, 年龄 36~65 岁, 平均年

基金项目: 厦门市科技基金资助项目 (3502Z20052017)

作者单位: 361003, 福建医科大学附属厦门第一医院核医学科

通讯作者: 吴华 (E-mail: wuhuaa@hotmail.com)

龄(45.09±9.02)岁。病理分型按世界卫生组织标准均为低分化鳞癌,临床分期为Ⅱ期。全部患者用卡式功能状态评分≥90分,肝、肾功能和血液、尿液常规正常。检查均征患者同意并签署知情同意书。

1.2 试剂及仪器

HL91由北京欣科思达新技术发展公司提供, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 由中国原子能科学研究院同位素研究所提供,显像仪器为飞利浦 FORTA 型双探头 SPECT 仪,治疗用直线加速器为西门子 MEVATRON 型。

1.3 标记方法与放化纯度

在无菌操作条件下,将 1110 MBq(2.0 ml)新鲜 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 淋洗液加入 HL91 冻干品中,摇匀,使其全部溶解,室温放置 10 min。采用纸层析法测定标记后 ^{99m}Tc -HL91 的放化纯:新华一号层析纸支持,甲醇展开,该体系中 ^{99m}Tc -HL91 的比移值(早期相)为 0.8~1.0,测得放化纯大于 90%。

1.4 显像方法与影像分析

患者静脉注射 1110 MBq ^{99m}Tc -HL91 后 1 h(早期相)、4 h(延迟相)分别进行头颈部 SPECT。采用低能高分辨准直器,矩阵 128×128,放大倍数 1.5,重建滤波函数为 Butterworth,截止频率为 0.51,权重因子为 7,行横断、矢状及冠状面三个层面影像重建。影像由两名有经验核医学科医师阅片,目测分析以病灶(T)的放射性分布高于头皮本底(B)为阳性,等于或低于 B 为阴性。对显像阳性者利用感兴趣区技术分别勾画 T 和 B,计算 T/B 比值。

1.5 放疗方案

根据临床、影像学所见及鼻咽癌可能扩展、侵犯的区域确定照射靶区,照射靶区包含原发灶区、受累淋巴结区和亚临床病灶区。采用直线加速器 6 MV X 射线照射。面颈联合大野放疗,照射剂量至 36~40 Gy 后,改用小面颈联合野,照射剂量推至 56~60 Gy 时,复查 CT 和鼻咽镜,再酌情修改照射野至根治剂量 70~74 Gy,照射周期 6~8 周。

1.6 疗效评价

放疗结束后 4 周,采用世界卫生组织实体瘤疗效评价标准评价其放疗疗效。测量 CT 图像上二维最大直径,放疗后与放疗前片比较,完全缓解:肿瘤完全消失,并至少维持 4 周以上;部分缓解:肿块缩小 50%以上,维持 4 周以上,无新病灶出现;无变化:肿块缩小 50%以下或增大 25%以下,无新病灶出现;进展加重:1 个或多个病变增大 25%

以上或出现新病灶。其中完全缓解+部分缓解者为有效,无变化+进展加重者为无效。

1.7 统计学处理

数据统计用 SPSS 13.0 软件进行,不同时间点的 T/B 比值比较采用配对 t 检验,放疗有效组与无效组两组 T/B 比值比较采用 t 检验,以 $\alpha=0.05$ 作为检验基准。

2 结果

对 30 例鼻咽癌患者行 ^{99m}Tc -HL91 显像,1 h 早期相和 4 h 延迟相的 T/B 比值均值分别为 1.370 ± 0.207 和 1.883 ± 0.358 ,具有统计学意义($t=6.794$, $P<0.001$),且 4 h 延迟相图像质量较 1 h 早期相好,病灶分辨率也较 1 h 早期相高,本研究中有 3 例患者在 1 h 早期相呈阴性,而在 4 h 延迟相呈阳性。

30 例鼻咽癌患者放疗后,完全缓解 1 例,部分缓解 16 例,无变化 12 例,进展加重 1 例,放疗有效组(完全缓解+部分缓解)与放疗无效组(无变化+进展加重)在给予 ^{99m}Tc -HL91 后 1 h 早期相和 4 h 延迟相的 T/B 比值均值见表 1。经统计学分析,两组 1 h 和 4 h 的 T/B 比值均值均具有统计学差异。

表 1 鼻咽癌放疗有效组与无效组 ^{99m}Tc -HL91 显像的 1 h 和 4 h 的肿瘤/头皮本底(T/B)比值($\bar{x}\pm s$)

	例数	T/B 比值	
		1 h	4 h
放疗有效组	17	1.273 ± 0.196	1.679 ± 0.232
放疗无效组	13	1.498 ± 0.147	2.152 ± 0.318
t 值		5.033	6.587
P 值		<0.001	<0.001

3 讨论

在临床上,肿瘤乏氧可以增加其对放射治疗和化学治疗的耐受性,并伴有不良的预后。因此,治疗前对肿瘤乏氧状况的检测,有利于治疗方案的制定、疗效预测和预后。能与乏氧组织亲和的新型乏氧显像剂 ^{99m}Tc -HL91 能选择性滞留于肿瘤的乏氧组织,为肿瘤乏氧显像提供了可能。

Yutani 等^[3]发现,癌灶低氧区明显摄取 ^{99m}Tc -HL91,其摄取率与病灶的血流灌注负相关; ^{99m}Tc -HL91 主要浓聚于肿瘤乏氧组织,而不浓聚于血流丰富区及坏死区。本研究结果表明, ^{99m}Tc -HL91 主要浓聚在鼻咽癌的乏氧病灶中,不浓聚在病灶周围

(下转第 117 页)

- immune functions via induction of glutathione and delay tumor growth[J]. J Radiat Res(Tokyo), 2004, 45(1): 33-39.
- [11] 刘树峰. 辐射免疫学研究的回顾与展望[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 25(2): 193-200.
- [12] Safwat A, Aggerholm N, Roitt I, et al. Low-dose total body irradiation augments the therapeutic effect of interleukin-2 in a mouse model for metastatic malignant melanoma[J]. J Exp Ther Oncol, 2003, 3(4): 161-168.
- [13] Kroger LA, DeNardo GL, Gumerlock PH, et al. Apoptosis-related gene and protein expression in human lymphoma xenografts(Raji) after low dose rate radiation using ^{67}Cu -21T-BAT-Lym-1 radioimmunotherapy[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2001, 16(3): 213-225.
- [14] Mirzaie-Joniani H, Eriksson D, Sheikholvaezin A, et al. Apoptosis induced by low-dose and low-dose-rate radiation[J]. Cancer, 2002, 94(4 Suppl): 1210-1214.
- [15] Mirzaie-Joniani H, Eriksson D, Johansson A, et al. Apoptosis in Hela Hep2 cells is induced by low-dose, low-dose-rate radiation [J]. Radiat Res, 2002, 158(5): 634-640.
- [16] Szostak MJ, Kaur P, Amin P, et al. Apoptosis and bcl-2 expression in prostate cancer:significance in clinical outcome after brachytherapy[J]. J Urol, 2001, 165(6pt1): 2126-2130.
- [17] Winthrop MD, DeNardo SJ, Muenzer JT, et al. p53-independent response of a human breast carcinoma xenograft to radioimmunotherapy[J]. Cancer, 1997, 80 (12 Suppl): 2529-2537.
- [18] Brantley MA Jr, Worley L, Harbour JW. Altered expression of Rb and p53 in uveal melanomas following plaque radiotherapy[J]. Am J Ophthalmol, 2002, 133(2): 242-248.
- [19] 李涛, 郎锦义, 卢轴, 等. 低剂量分次照射脾脏对食管癌放疗患者细胞免疫功能的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(3): 173-175.
- [20] Safwat A, Bayoumi Y, Akkoush H, et al. A phase II trial of adjuvant low-dose total body irradiation in non-Hodgkin's lymphoma patients following standard CHOP[J]. Acta Oncol, 2004, 43(5): 480-485.

(收稿日期: 2008-01-10)

(上接第100页)

正常组织, 其乏氧显像能清楚显示鼻咽癌病灶的乏氧状态, 乏氧病灶定位清晰。

Ballinger 等^[4]报道, 给予 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 后 1 h 就浓聚于肿瘤乏氧组织, 但随着显像时间的延长, 它在肿瘤乏氧组织的滞留量也逐渐增多, T/B 比值不断提高, 乏氧病灶的影像就更清晰, 同时也可提高病灶的检出率。本研究结果表明, 4 h 延迟相的 T/B 比值明显高于 1 h 早期相 ($P < 0.001$), 且影像质量较 1 h 早期相的好, 病灶分辨率也较 1 h 早期相高, 能提高病灶检出率。这可能是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 进入细胞后, 在细胞色素 P450 还原酶的作用下有效基团发生还原, 在具有正常氧水平的细胞中, 还原基团可重新被氧化为原有物质, 排出细胞外; 而在乏氧细胞中, 由于缺氧而不能发生再氧化, 还原产物与细胞内物质不可逆结合, 滞留在乏氧组织中。肿瘤处于相对缺氧状态, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 从肿瘤中清除的速度低于正常组织, 并随着时间的延长, 肿瘤乏氧组织的放射性摄取量逐渐增多, 而血池放射性却逐渐减少, 导致 T/B 比值逐渐增高。这提示, 临床上可以通过延迟显像提高肿瘤病灶检出率。

肿瘤乏氧状态与辐射敏感性密切相关。Suzuki 等^[5]研究表明, 肿瘤细胞的乏氧程度与其对放疗的响应密切相关。本研究报道的 30 例接受放疗的鼻咽癌患者, 其放疗前 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 显像 1h 和 4 h

的 T/B 比值分别在放疗有效组与放疗无效组之间的差异均具有统计学意义 ($P < 0.001$), 说明 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 显像所显示的鼻咽癌细胞乏氧程度与放疗疗效有关, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 浓聚越高, 即 T/B 比值越高, 肿瘤乏氧程度越严重, 放疗疗效就越差, 这与乏氧细胞的生物特性一致, 提示 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 乏氧显像有助于预测肿瘤患者的放疗敏感性, 从而有助于制订个体化治疗方案, 改善放射治疗的疗效。

参 考 文 献

- [1] Zheng YJ, Fan W, Zhao C, et al. Clinical application of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 hypoxia imaging in nasopharyngeal carcinoma[J]. Ai Zheng, 2006, 25(3): 378-381.
- [2] Li L, Yu JM, Xing LG, et al. Hypoxic imaging with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 single photon emission computed tomography in advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Chin Med J(Engl), 2006, 119 (17): 1477-1480.
- [3] Yutani K, Kusuoka H, Fukuchi K, et al. Applicability of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91, a putative hypoxic tracer to detection of tumor hypoxia[J]. J Nucl Med, 1999, 40(5): 854-861.
- [4] Ballinger JR. Imaging hypoxia in tumors[J]. Semin Nucl Med, 2001, 31(4): 321-329.
- [5] Suzuki T, Nakamura K, Kawase T, et al. Monitoring of response to radiation therapy for human tumor xenografts using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HL91 (4,9-diaza-3,3,10,10-tetramethyldecane-2,11-dione dioxime) [J]. Ann Nucl Med, 2003, 17(2): 131-138.

(收稿日期: 2007-12-01)