

## 鼻咽癌乏氧程度与放疗中期肿瘤退缩关系的初步研究

薛咏 刘生 张弘 陈少雄 刘幸光 卢献平 梁九根 蒋宁一

**【摘要】目的** 探讨4, 9-二氮-3,3,10,10-四甲基十二烷-2,11-二酮肟 ( $^{99m}\text{Tc}$ -HL91) 乏氧显像评价鼻咽癌病灶的乏氧程度与放疗中期肿瘤退缩程度的关系。**方法** 对接受根治性、连续性放疗的34例Ⅱ~Ⅳa期鼻咽癌初治患者在放疗前一周内进行头颈部 $^{99m}\text{Tc}$ -HL91 SPECT及同机CT图像融合,分别计算原发病灶和颈淋巴结转移灶与大脑、颈部肌肉的平均放射性活度比值和测量放疗中期鼻咽癌原发病灶与颈部转移淋巴结的退缩程度。**结果** ①乏氧阳性鼻咽癌病灶直径[(1.70±0.68)cm]与原发病灶/颈部肌肉和原发病灶/大脑的放射性比值呈正相关,相关系数分别为0.607和0.640,  $P$ 值分别为0.001和0.000。②放疗中期鼻咽癌原发肿瘤退缩程度Ⅰ级和Ⅲ级的原发病灶/颈部肌肉和原发病灶/大脑的放射性比值差异有显著性,  $P$ 值分别为0.001、0.004,Ⅰ级与Ⅱ级、Ⅱ级与Ⅲ级比值无显著性差异;放疗中期鼻咽癌原发灶退缩程度与原发病灶/颈部肌肉和原发病灶/大脑的放射性比值呈负相关,相关系数分别为-0.602和-0.643,  $P<0.01$ 。③ $^{99m}\text{Tc}$ -HL91乏氧显像检出颈部转移淋巴结28处,淋巴结转移灶/颈部肌肉和淋巴结转移灶/大脑的放射性比值与其大小、中期放疗退缩程度无明显的线性趋势。**结论** 鼻咽癌病灶越大,其乏氧程度越高,中期放疗退缩越小;颈部转移淋巴结乏氧程度与其直径、放疗中期退缩程度无明显关系。

**【关键词】** 鼻咽肿瘤;放射疗法;细胞低氧;  $^{99m}\text{Tc}$ -HL91

**【中图分类号】** R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)04-0232-03

### The relationship between tumor regression degree and its hypoxia degree in patients with nasopharyngeal carcinoma

XUE Yong<sup>1</sup> LIU Sheng<sup>2</sup> ZHANG Hong<sup>2</sup> CHEN Shao-xiong<sup>2</sup> LIU Xing-guang<sup>2</sup> LU Xian-ping<sup>2</sup> LIANG Ju-gen<sup>2</sup> JIANG Ning-yi<sup>2</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, Panyu People's Hospital; 2. Department of Nuclear Medicine, the Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, 510120)

**【Abstract】 Objectives** To investigate the relationship between nasopharyngeal carcinoma hypoxia degree evaluated by imaging of the marker ( $^{99m}\text{Tc}$ )technetium-labeled 4, 9-diaza-3, 3, 10, 10-tetramethyl-dodecan-2,11-dione dioxime ( $^{99m}\text{Tc}$ -HL91) and tumor regression in medium-term radiotherapy. **Methods** 34 patients with nasopharyngeal carcinoma staging from Ⅱ~Ⅳa underwent  $^{99m}\text{Tc}$ -HL91 SPECT imaging, integrated CT scan and its image fusion one week before receiving radical and continuous radiotherapy. Tumor/muscle, tumor/cerebra of the nasopharyngeal carcinoma and lymph node/muscle, lymph node/cerebra of the neck lymph node metastases were calculated, and lesion regression degree was measured in medium-term radiotherapy. **Results** ①The diameter of nasopharyngeal carcinoma with positive hypoxia imaging was (1.70±0.68)cm. There was a positive relationship with tumor/muscle and tumor/cerebra ( $r$  was 0.607 and 0.640,  $P$  was 0.001 and 0.000). ②There was significant difference between tumor/muscle and tumor/cerebra ( $P$  was 0.004 and 0.001) of nasopharyngeal carcinoma with grade I and grade III regression. The regression degree of nasopharyngeal carcinoma in medium-term radiotherapy was negative correlated to the hypoxic degree (tumor/muscle:  $r = -0.602$ ; tumor/cerebra:  $r = -0.643$ ,  $P<0.01$ ). ③ $^{99m}\text{Tc}$ -HL91 imaging detected 28 neck metastasis lymph nodes. There was no significant line trend between lymph node/muscle, lymph node/cerebra of lymph node metastases and its size, lesion regression degree in medium-term radiotherapy. **Conclusions** The larger the nasopharyngeal carcinoma, the higher the hypoxia degree of lesion, and the less regression in medium-term radiotherapy. There was no significant relationship between hypoxia of neck lymph node metastases and its size and medium-term

regression.

**[Key words]** Nasopharyngeal neoplasms; Radiotherapy; Cell hypoxia;  $^{99m}\text{Tc}$ -HL91

鼻咽癌是南方常见的恶性肿瘤,易浸润性生长和发生远处转移。放疗是鼻咽癌的主要治疗方法,其5年生存率为31%~53%,其中肿瘤细胞的乏氧是影响预后的重要因素。无创性估测鼻咽癌的乏氧情况,可对建立个体化放疗方案以提高其放疗效果提供可靠的依据。本研究通过 $^{99m}\text{Tc}$ -4,9-diaza-3,3,10,10-tetramethyldodecan-2,11-dione dioxime( $^{99m}\text{Tc}$ -HL91)乏氧显像,评价鼻咽癌病灶的乏氧程度与放疗中期肿瘤退缩程度的关系,初步研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集2002年12月至2006年1月依照“92福州分期法”临床确诊的鼻咽癌Ⅱ~Ⅳa期患者34例,年龄24~69岁,平均48岁,其中男性25例、女性9例。病理分类:分化型非角化癌3例,未分化非角化癌31例。所有病例均行鼻咽部MR或CT,放疗前血常规中血红蛋白、红细胞均达正常范围,排除严重贫血者。放疗方式均采用直线加速器的根治、连续方式,原发灶部位放疗剂量68~72 Gy,平均70 Gy,区域淋巴结放疗剂量50~72 Gy,平均65 Gy。患者在进行 $^{99m}\text{Tc}$ -HL91显像时签署知情同意书。

### 1.2 仪器与显像剂

美国GE公司的Millennium VG with Hawkeye双探头SPECT,配用低能高分辨平行孔狭缝准直器,eNTEGRA工作站。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 由成都中核高通同位素股份有限公司提供,HL-91试剂盒由北京欣科斯达医药科技有限公司提供。一步法标记,放化纯度>95%。

### 1.3 显像方法

静脉注射显像剂740 MBq后4 h显像并同机CT扫描。矩阵为128×128,放大倍数为1.105倍,采集360°,双探头各旋转180°,步进6°,每帧50 s,

约30 min完成。同机CT扫描参数按本科常规<sup>[1]</sup>。用预先分组最大期望值体层成像的方法对SPECT图像进行图像重建,产生层厚为4 mm的人体横断面图像,同时获得相对应横断面、冠状面、矢状面图像。重建后的SPECT图像与同机CT图像融合。

图像分析有两种,目测法:由两位经验丰富的医生阅片,在多个融合的体层面,与周围组织及对侧相应部位的差异超过2个色阶、排除血管因素考虑为阳性。半定量方法:通过感兴趣区技术计算原发病灶和转移淋巴结与大脑、颈部肌肉平均放射性计数的比值。

### 1.4 治疗效果的观察

根据鼻咽镜和或MR检查结果和临床触诊的情况,评价放疗剂量达到预定总剂量一半时鼻咽部病灶和颈部淋巴结退缩的程度。将病灶退缩情况分为3个等级:Ⅰ级:体积无明显变化,<10%;Ⅱ级:体积轻度减小,范围10%~50%;Ⅲ级:体积明显减小,≥50%。

### 1.5 统计分析

应用SPSS11.5软件进行方差分析、*t*检验、等级相关分析等分析方法, $P<0.05$ 为有显著性统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 放疗中期原发肿瘤退缩情况与 $^{99m}\text{Tc}$ -HL91乏氧显像的关系

34例鼻咽癌患者中,乏氧阳性病灶直径为 $(1.70\pm 0.68)$ cm,0.96~3.53 cm,原发病灶/颈部肌肉和原发病灶/大脑的平均放射性计数比值与直径呈正相关,Pearson相关系数分别为0.607和0.640。放疗中期鼻咽癌病灶退缩程度Ⅰ级4例(9.1%)、Ⅱ级9例(27.3%)、Ⅲ级21例(63.6%),三组原发病灶/颈部肌肉的放射性值分别为 $1.77\pm 0.02$ 、 $1.41\pm 0.22$ 、 $1.24\pm 0.18$ ,原发病灶/大脑的放射性值分别为 $4.47\pm 0.34$ 、 $4.09\pm 0.37$ 、 $3.39\pm 0.85$ ;Ⅰ级和Ⅲ级比值的有统计学差异, $P$ 值分别为0.004和0.001,Ⅰ级与Ⅱ级、Ⅱ级与Ⅲ级比值的总体均数无差别。

放疗过程中鼻咽癌原发灶退缩程度与乏氧显像原发病灶/颈部肌肉和原发病灶/大脑的平均放射性

作者单位:1.511400广州市番禺区人民医院核医学科(薛咏);2.510120广东广州,中山大学附属第二医院核医学科(刘生,张弘,陈少雄,刘幸光,卢献平,梁九根,蒋宁一)

通讯作者:刘生(E-mail:sheng-liu@tom.com)

计数比值呈负相关, Spearman 相关系数分别为 -0.602、-0.643,  $P$  值均小于 0.01, 有统计学意义。

## 2.2 颈部淋巴结转移灶放疗中期的退缩情况与 $^{99m}\text{Tc}$ -HL91 乏氧显像的关系

34 例患者  $^{99m}\text{Tc}$ -HL91 乏氧显像共检出颈部转移淋巴结 28 枚, 直径为 0.93~3.32 cm。放疗中期颈淋巴结退缩 I 级 7 枚 (25.0%), II 级 5 枚 (17.9%), III 级 16 枚 (57.1%)。三组的淋巴结转移灶/颈部肌肉的放射性比值分别为  $1.54 \pm 0.13$ 、 $1.31 \pm 0.19$  和  $1.38 \pm 0.15$ , 淋巴结转移灶/大脑的放射性比值分别为  $4.30 \pm 0.78$ 、 $4.02 \pm 0.40$  和  $3.91 \pm 0.67$ , 方差分析三组比值总体均数无显著差异, 无线性趋势。

## 3 讨论

鼻咽癌生长类型、T 分期、N 分期、颅骨破坏数目和原发灶剂量等被认为是影响放疗后肿瘤消退主要因素<sup>[2]</sup>, 较少考虑到生物学方面的影响因素。而调强适形放疗的实现有赖于准确识别靶区的范围及靶区内不同辐射敏感性的细胞群体 (如乏氧细胞等)<sup>[3]</sup>。鼻咽癌乏氧细胞对化疗药物的耐受和对射线抵抗的特性是其降低治疗效果重要因素, 因此, 在治疗前正确评价个体鼻咽癌患者的乏氧情况, 有利于制定个体化、最优化的治疗方案。随着  $^{99m}\text{Tc}$ -HL91 乏氧显像剂的成功合成, 使常规 SPECT 估测肿瘤的乏氧成为可能, 能够提供其他常规影像方法不能提供的肿瘤生物学特征。

已有研究表明, 乏氧细胞的等效致死量是富氧细胞的 3 倍, 相同的放疗剂量, 含乏氧细胞多的肿瘤的放疗效果就会比含乏氧细胞少的肿瘤效果差, 可能的原因有: ①肿瘤乏氧时, 肿瘤内的血管内皮生长因子表达增多, 促使肿瘤血管增生, 乏氧期间的 S 期细胞再氧合, 引起 DNA 复制, 放射抗拒基因的表达增多而使肿瘤对放射治疗的抗拒性增加<sup>[4]</sup>; ②乏氧通过降低细胞凋亡潜在作用而引起对放射治疗的抗拒<sup>[5]</sup>。本研究中, 在放疗中期 (放疗剂量约 30Gy), 鼻咽癌原发病灶退缩程度与乏氧显像原发病灶/颈部肌肉和原发病灶/大脑放射性比值存在显著负相关, 表明肿瘤乏氧程度越高, 鼻咽癌对放疗的抵抗能力就越强, 这与理论结果相一致。Suzuki

等<sup>[6]</sup>认为, 放疗后连续显影, 若  $^{99m}\text{Tc}$ -HL91 持续摄取提示放疗效果差, 无变化或摄取较放疗前减低, 提示治疗有效。

转移淋巴结的乏氧情况与放疗敏感性关系的研究较少, 有报道认为, 放射治疗对鼻咽癌颈部淋巴结疗效的分析中, 影响因素最大的是淋巴结的 N 分期<sup>[7]</sup>。本研究中, 淋巴结的退缩程度、乏氧程度、N 分期三者均无明显相关, 但已存在乏氧明显退缩程度轻的趋势。可能原因: ①“92 分期法”与淋巴结大小、发生部位和与周围组织的关系有关, 而转移淋巴结乏氧的产生机制主要与淋巴结大小有关; ②样本量较小, 未真正反映淋巴结放疗敏感性与乏氧程度的关系。

本研究采用  $^{99m}\text{Tc}$ -HL91 乏氧显像初步分析放疗中期的鼻咽癌及其转移灶的退缩情况与病灶的乏氧程度关系, 结果表明鼻咽癌病灶越大, 其乏氧程度越高, 中期放疗退缩越小。至于肿瘤乏氧、退缩速度、远期疗效这三者之间的关系如何, 需要进一步研究。

## 参 考 文 献

- 1 刘生, 蒋宁一, 肖亦明, 等.  $^{18}\text{F}$ -FDG 符合线路显像与同机 CT 融合在肿瘤诊断中的初步应用. 中山大学学报 (医学版), 2003, 26(3): 263-269.
- 2 崔巍, 胡国清. 鼻咽癌放疗后肿瘤消退相关因素临床分析. 肿瘤防治研究, 2004, 31(5): 301-303.
- 3 惠周光, 徐国镇. 鼻咽癌调强适形放疗的临床应用. Practi Oncol 2004, 19(2): 104-106.
- 4 Hockel M, Schlenger K, Mitze M, et al. Hypoxia and radiation response in human tumors. Semin Radiat Oncol, 1996, 6(1): 3-9.
- 5 Ciaccia AJ. Hypoxia stress proteins: survival of the fittest. Semin Radiat Oncol, 1996, 6(1): 46-58.
- 6 Suzuki T, Nakamura K, Kawase T, et al. Monitoring of response to radiation therapy for human tumor xenografts using  $^{99m}\text{Tc}$ -HL91 (4,9-diaza-3,3,10,10-tetramethyldecane-2,11-dione dioxime). Ann Nucl Med, 2003, 17(2): 131-138.
- 7 Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Outpatients weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: high complete response and low toxicity rates. Br J Cancer, 2003, 88(2): 187-194.

(收稿日期: 2006-12-14)