

## $^{99m}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈 SPECT 评价非小细胞肺癌化疗疗效

姚立新 付占昭 顾涛 郭雷鸣 华海侠 张庆怀

**【摘要】目的** 探讨  $^{99m}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈 ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) SPECT 评估非小细胞肺癌 (NSCLC) 化疗疗效的价值。**方法** 71 例 NSCLC 患者根据胸部 CT 分为化疗有效组 (完全缓解+部分缓解) 和无效组 (病情稳定+疾病进展), 于化疗前行  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT, 静脉注射  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 740 MBq 后 10~30 min 及 2~3 h 分别行早期及延迟显像, 在  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像图上用感兴趣区 (ROI) 的方法勾画出病灶, 然后选取镜像 ROI 于健侧肺的相应部位, 由此分别获得早期相肿瘤/正常肺组织摄取比值 (ER) 和延迟相肿瘤/正常肺组织摄取比值 (DR), 并计算滞留指数 (RI)。采用  $t$  检验及秩和检验分析化疗有效组与化疗无效组 ER、DR 和 RI 之间的差别。**结果**  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像结果中, 化疗有效组的 ER、DR 分别为  $2.39\pm 0.21$ 、 $2.50\pm 0.19$ , 均显著高于化疗无效组的  $1.89\pm 0.19$ 、 $2.05\pm 0.21$ , 统计学差异有意义 ( $t=8.311$ 、 $8.480$ ,  $P<0.05$ )。化疗有效组的 RI 中位值为 6.63%, 高于化疗无效组的 5.13%, 统计学差异有意义 ( $Z=2.416$ ,  $P<0.05$ )。**结论**  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像在评估 NSCLC 化疗疗效方面具有重要的临床价值。

**【关键词】** 癌, 非小细胞肺癌;  $^{99m}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 药物疗法

### $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile SPECT imaging evaluate chemotherapy of non-small cell lung cancer

YAO Li-xin<sup>1</sup>, FU Zhan-zhao<sup>2</sup>, GU Tao<sup>2</sup>, GUO Lei-ming<sup>1</sup>, HUA Hai-xia<sup>2</sup>, ZHANG Qing-huai<sup>2</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, 2. Department of Oncology, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China)

**【Abstract】 Objective** To discuss  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) imaging evaluation of the value of chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Seventy-one patients with NSCLC were studied with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT before chemotherapy. The patients were classified by a follow-up CT as good responders (complete or partial remission) and poor responders (stable disease or progressive disease). Following injection vein administration of 740MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, SPECT imaging at 10-30 min (early) and 2-3 h (delayed) were performed. Regions of interests were placed over the tumors and contralateral normal tissue on one transverse section. The  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI uptake ratio of the lesion to that in the contralateral normal lung was obtained from early images (ER) as well as delayed images (DR). The retention index (RI) was measured as:  $RI = (DR - ER) / ER \times 100\%$ .  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI tumor uptake parameters were compared with the chemotherapeutic response. **Results**  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI uptake was significantly higher in responders than in non-responders:  $2.39\pm 0.21$  vs  $1.89\pm 0.19$  and  $2.50\pm 0.19$  vs  $2.05\pm 0.21$  for ER and DR, respectively ( $t=8.311$ ,  $8.480$ ,  $P<0.05$ ). The median of RI in good response group was significantly higher than that in poor response group (6.63% vs 5.13%,  $Z=2.416$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** ER, DR and RI of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT may benefit to evaluating chemotherapy response NSCLC.

**【Key words】** Carcinoma, non-small cell lung; Technetium Tc 99m sestamibi; Tomography, emission-computed, single-photon; Drug therapy

化疗是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer,

NSCLC) 的主要治疗手段之一, 如何简便、无创、客观、准确地判定 NSCLC 的化疗敏感性, 预测及评估化疗疗效已为临床所关注。本研究通过测定  $^{99m}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈 ( $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.05.005

作者单位: 1.066000, 秦皇岛市第一医院核医学科 (姚立新, 郭雷鸣), 2.肿瘤科 (付占昭, 顾涛, 华海侠, 张庆怀)

通信作者: 姚立新 (E-mail: yaolixin158@sina.com)

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) 早期和延迟期 NSCLC 摄取比值的变化, 了解  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT 在评估 NSCLC 化疗疗效中的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2005 年 6 月至 2009 年 2 月在我院不能接受手术的 NSCLC 患者 71 例, 其中男性 49 例、女性 22 例, 中位年龄 62 岁。71 例患者中, 鳞癌 51 例, 腺癌 20 例, 全组 Karnofsky 评分  $\geq 70$  分。所有病例入选标准为: 经组织学或细胞学确诊的原发性 NSCLC; CT 扫描可见明显肿块, 无胸腔积液、锁骨上淋巴结及远处转移, 行化疗初治。

### 1.2 仪器

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像采用西门子公司 E.CAM 型双探头 SPECT 进行采集, 配以低能高分辨准直器。肺癌 CT 扫描采用日本 Toshiba 公司 300EZ 型 CT, 扫描层间距为 5 mm, 一般采集 40~50 帧图像。

### 1.3 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT

患者于化疗前 1 周内行  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT, 静脉注射  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 740 MBq 后 10~30 min 和 2~3 h 分别行早期相和延迟相显像。采集平面显像及 360° 体层显像, 采集矩阵 64×64, 每帧 30 s, 放大倍数 1.0, 采集 64 帧。应用滤波反投影法(梯度因子=7.0, 截止频率=0.40, 经计算机三维重建获得肺横断面、矢状面和冠状面的图像。

### 1.4 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 摄取的半定量分析

参照化疗前后 CT 所显示的病灶, 显像结果由 2 名核医学科医师共同阅读。在  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像图上用感兴趣区(region of interest, ROI)方法, 勾画出病灶, 获得计数 T, 然后采用镜像 ROI 于健侧肺的相应部位, 获得计数为 N。由此分别获得早期相肿瘤/正常肺组织摄取比值(early ratio, ER)和延迟相肿瘤/正常肺组织摄取比值(delayed ratio, DR), 并计算出滞留指数(retention index, RI),  $RI=(DR-ER)/ER \times 100\%$ 。

### 1.5 化疗方案及疗效评价

化疗方案采用吉西他滨+顺铂方案(顺铂 80 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 日; 吉西他滨 1000 mg/m<sup>2</sup>, 第 1、第 8 日)或采用紫杉醇+顺铂方案(紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 日; 顺铂 80 mg/m<sup>2</sup>, 第 2 日)。按照胸部 CT 扫描结果进行疗效评估, 其中完全缓解: 肿瘤完全

消失; 部分缓解: 肿瘤最大直径与其最大垂直直径的乘积减少 50% 以上; 病情稳定: 肿瘤最大直径与其最大垂直直径的乘积减少 50% 内, 或增加 25% 内; 疾病进展: 肿瘤最大直径与其最大垂直直径的乘积增加 25% 以上。完全缓解+部分缓解者为有效病例, 病情稳定+疾病进展者为无效病例。全部患者均在化疗前一周初查, 第 2 周期化疗结束后 4 周复查。

### 1.6 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计学软件进行分析, 采用 *t* 检验(两独立样本)和秩和检验(两独立样本 Mann-Whitney U),  $P < 0.05$  为统计学差异有意义。

## 2 结果

### 2.1 NSCLC $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像与病理类型的关系

鳞癌、腺癌患者  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像的 ER、DR、RI 结果见表 1, 两组各项指标均无统计学差异(二者 ER 的  $t=1.352$ ,  $P=0.181$ ; DR 的  $t=1.010$ ,  $P=0.316$ ; RI 的  $Z=1.547$ ,  $P=0.122$ )。

表 1 NSCLC  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像检测指标与病理类型的关系

病理类型	病例数	ER	DR	RI(中位值%)
鳞癌	51	2.26±0.27	2.39±0.24	5.43
腺癌	20	2.36±0.32	2.46±0.31	4.88

注: ER 为早期相肿瘤/正常肺组织摄取比值,  $t=1.352$ ,  $P=0.181$ ; DR 为延迟相肿瘤/正常肺组织摄取比值,  $t=1.010$ ,  $P=0.316$ ; RI 为滞留指数,  $Z=1.547$ ,  $P=0.122$ 。

### 2.2 NSCLC $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像与化疗疗效的关系

化疗有效组及无效组  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像的 ER、DR 的结果见表 2, 化疗有效组 ER、DR 均显著高于化疗无效组, 有统计学差异( $t=8.311$ 、 $8.480$ ,  $P < 0.05$ )。化疗有效组的 RI 中位值低于化疗无效组, 亦有统计学差异( $Z=2.416$ ,  $P=0.016$ )。

表 2 NSCLC  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像检测指标与化疗疗效的关系

组别	病例数	ER	DR	RI(中位值%)
化疗有效组	15	2.39±0.21	2.50±0.19	6.63
化疗无效组	36	1.89±0.19	2.05±0.21	5.13

注: ER 为早期相肿瘤/正常肺组织摄取比值,  $t=8.311$ ,  $P < 0.05$ ; DR 为延迟相肿瘤/正常肺组织摄取比值,  $t=8.311$ ,  $P < 0.05$ ; RI 为滞留指数,  $Z=2.416$ ,  $P=0.016$ 。

## 3 讨论

研究证实, 恶性肿瘤由于其自身的生物化学及病理学特性, 新生血管增多、血流灌注增加、细胞增殖及代谢旺盛所形成的负性跨膜电位扩大, 故

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像可见病灶内呈现出明显的放射性浓聚影,即显像呈阳性<sup>[1]</sup>。近年来,国外对于 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像最热门的研究集中在监测肺癌化疗效果中的作用。虽然 PET 在此方面有同样的作用,但因其价格昂贵,国内临床上很难推广,而 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 因其价廉、安全、有效,目前应用较为普及。

目前研究认为,导致肿瘤化疗失败的主要原因是肿瘤存在对化疗药物的耐受性。现已证实,多药耐药的 HL60 细胞 P-糖蛋白的高表达是多药耐药形成的主要原因<sup>[2]</sup>。 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像早期相主要反映肺癌组织血流灌注和细胞摄取 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 数量,延迟相主要反映被 P-糖蛋白清除后线粒体内残留的 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI,计算早期相(10~30 min)和延迟相(2~3 h)肺癌 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 放射性摄取比值能反映癌细胞膜 P-糖蛋白密度和活力,对预测肺癌多药耐药、化疗疗效方面有一定的指导作用<sup>[3,4]</sup>。

Yuksel 等<sup>[3]</sup>对 37 例 NSCLC 患者在化疗前行 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像,计算其靶/非靶比值(ER、DR),结果显示,若靶/非靶比值高,则化疗效果好,ER、DR 大于 3 者比小于 3 者生存时间长;但他们同时发现,无论 P-糖蛋白阴性或阳性,ER、DR 之间均无差异。Nishiyama 等<sup>[5]</sup>对 38 例 NSCLC 化疗前行 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像,计算其靶/非靶比值及 RI,并将化疗效果分为应答组(肿块缩小>50%)、非应答组(肿块缩小<50%),结果显示 DR 及 RI 在应答组显著高于非应答组。但是,Dirlik 等<sup>[6]</sup>对 23 例 NSCLC 患者化疗前行 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 检查,化疗后根据结果分为部分缓解、完全缓解及无缓解组,结果显示 ER、DR 在三组中无统计学差异。Yamamoto 等<sup>[7]</sup>也得出了同样的结论,而且他们认为 RI 在各组之间无统计学差异。本研究发现,NSCLC 化疗有效组和无效组平均 ER、DR 和 RI 中位值三者均有统计学差异。这提示 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像的 ER、DR、RI 具有评估 NSCLC 患者化疗疗效的可能,结果不一致的现象可能与化疗方案的不同、样本数有限、显像参数的设定不同等有关。另外, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 在体内被肿瘤组织摄取和排出的机制是非常复杂的,其生物学分布与药代动力学参数受多种体内生物因素的影响,例如肿瘤组织内的血供情况、血流速度、肿瘤内有否坏死以及肿瘤细胞周围的炎性反应情况等。因此, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 肺癌显像的结果可以受到这

些因素的影响而改变。另外,显像时间的差异也对摄取比值及清除指数有影响,即使对同一患者进行检查,由于显像时间的差异,所获得的结果也会不同<sup>[8]</sup>。

Nishiyama 等<sup>[9]</sup>认为,鳞癌的靶非比值较腺癌低。但是不少作者认为靶/非靶比值与组织学分型无相关性。本实验研究结果尽管可以看出鳞癌的靶/非靶比值较低,但可能由于病例数较少,未能显示出统计学意义。

综上所述, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像在无创性评估 NSCLC 化疗疗效方面具有重要的临床价值,可为客观准确地判定 NSCLC 的化疗敏感性、预测化疗疗效、制定合适的化疗方案提供重要信息。

#### 参 考 文 献

- [1] Lumachi F, Ferretti G, Povolato M, et al. Usefulness of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi scintimammography in suspected breast cancer and in axillary lymph node metastases detection. *Eur J Surg Oncol*, 2001, 27(3): 256-259.
- [2] Pauwels O, Gozy M, Van Houtte P, et al. Cross resistance and collateral sensitivity between cytotoxic drugs and radiation in two human bladder cell lines. *Radiother Oncol*, 1996, 39(1): 81-86.
- [3] Yuksel M, Cermik TF, Doğanay L, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPET in non-small cell lung cancer in relationship with Pgp and prognosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(7): 876-881.
- [4] Hsu WH, Yen RF, Kao CH, et al. Predicting chemotherapy response to paclitaxel-based therapy in advanced non-small cell lung cancer (stage IIIb or IV) with a higher T stage (>T2). Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile chest single photon emission computed tomography and P-glycoprotein expression. *Oncology*, 2002, 63(2): 173-179.
- [5] Nishiyama Y, Yamamoto Y, Satoh K, et al. Comparative study of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and Tl-201 SPECT in predicting chemotherapeutic response in non-small-cell lung cancer. *Clin Nucl Med*, 2000, 25(5): 364-369.
- [6] Dirlik A, Burak Z, Goksel T, et al. The role of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi imaging in predicting clinical response to chemotherapy in lung cancer. *Ann Nucl Med*, 2002, 16(2): 103-108.
- [7] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Fukunaga K, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT in small cell lung cancer patients before chemotherapy and after unresponsive chemotherapy. *Ann Nucl Med*, 2001, 15(4): 329-335.
- [8] 马冬,李彬,罗耀武.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像预测非小细胞肺癌化疗疗效的应用研究. *广东医学*, 2005, 26(1): 67-68.
- [9] Nishiyama Y, Kawasaki Y, Yamamoto Y, et al. Technetium-99m-MIBI and thallium-201 scintigraphy of primary lung cancer. *J Nucl Med*, 1997, 38(9): 1358-1361.