· 临床研究 ·

^{18}F-FMISO PET/CT 显像评估甘氨双唑钠对食管癌的放疗增敏作用

陈灯运 徐慧琴 汪会 张丹 余文静 苏晓雨 谯凤
安徽医科大学第一附属医院核医学科,合肥 230022
通信作者:徐慧琴, Email: hfxuhuiqin@163.com

【摘要】 目的 采用^{18}F-硝基咪唑丙醇(FMISO) PET/CT 显像评估甘氨双唑钠(CMNa)对食管癌的放射增敏作用。**方法** 前瞻性选取 2016 年 12 月至 2017 年 12 月本院胸外科确诊的食管癌患者 60 例,按完全随机分组法分成对照组[男 21 例、女 9 例,年龄(56.6±10.0)岁]和试验组[男 20 例、女 10 例,年龄(59.3±9.0)岁];对照组采取单纯放疗,试验组在常规放疗时给予 CMNa 治疗。每组患者治疗前 1 周及治疗结束后 1 周均行^{18}F-FMISO PET/CT 显像,对显像结果行视觉分析和半定量分析,测得病灶最大标准摄取值(SUV_{max})。计算肿瘤与肌肉的摄取比值(T/M)、乏氧体积(HV)等参数。采用配对 t 检验、两样本 t 检验和χ^2 检验分析数据。**结果** 对照组治疗前后 T/M 为 3.92±0.57 和 1.66±0.35, HV 为(1.84±0.31)和(1.04±0.15) mm^3;试验组治疗前后 T/M 为 4.01±0.68 和 1.27±0.11,HV 为(2.01±0.22)和(0.90±0.09) mm^3;放疗后 2 组患者原发灶 T/M 和 HV 均明显小于放疗前(t 值:12.15~24.43,均 $P<0.05$),且试验组 T/M 和 HV 下降幅度明显大于对照组[ΔT/M: 2.77±0.60 和 2.25±0.49,ΔHV:(1.12±0.18)和(0.81±0.26) mm^3;t 值:3.00 和 1.80,均 $P<0.05$]。3 个月后随访,试验组食管癌的局部控制率高于对照组[80.0%(24/30)和 53.3%(16/30);$\chi^2=4.80$,$P<0.05$]。**结论** CMNa 对食管癌具有放射增敏作用,^{18}F-FMISO PET/CT 显像可对其进行评估。

【关键词】 食管肿瘤;放射疗法;辐射增敏药;硝基咪唑类;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;米索硝唑

基金项目:安徽省科技攻关项目(1704a0802164)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.006

Radiosensitization of sodium glycididazole in esophageal cancer evaluated by ^{18}F-FMISO PET/CT

Chen Dengyun, Xu Huiqin, Wang Hui, Zhang Dan, Yu Wenjing, Su Xiaoyu, Qiao Feng
Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China
Corresponding author: Xu Huiqin, Email: hfxuhuiqin@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility of sodium glycididazole (CMNa) on the radiosensitization of esophageal cancer (EC) by ^{18}F-fluoromisonidazole (FMISO) PET/CT. **Methods** A total of 60 patients with EC from December 2016 to December 2017 were enrolled prospectively and were divided into control group ($n=30$; 21 males, 9 females; age: (56.6±10.0) years) and experimental group ($n=30$; 20 males, 10 females; age: (59.3±9.0) years) using completely randomized grouping design. Patients in the control group received radiotherapy alone, and those in the experimental group were treated with conventional radiotherapy and CMNa. All patients underwent ^{18}F-FMISO PET/CT imaging 1 week before and after radiotherapy. The imaging results were visually and semi-quantitatively analyzed. The maximum standardized uptake value (SUV_{max}), tumor/muscle ratio (T/M), and hypoxia volume (HV) were calculated. Paired t test, two-sample t test and χ^2 test were used to analyze the data. **Results** T/M and HV in the control group before and after radiotherapy were 3.92±0.57 *vs* 1.66±0.35, (1.84±0.31) *vs* (1.04±0.15) mm^3, respectively; T/M and HV in the experimental group before and after radiotherapy were 4.01±0.68 *vs* 1.27±0.11, (2.01±0.22) *vs* (0.90±0.09) mm^3, respectively. The primary tumor T/M, HV after radiotherapy in 2 groups were significantly lower than those before radiotherapy (t values: 12.15-24.43, all $P<0.05$) and the amplitudes of T/M and HV in the experimental group were significantly higher than those in the control group (ΔT/M: 2.77±0.60 *vs* 2.25±0.49, ΔHV: (1.12±0.18) *vs* (0.81±0.26) mm^3; t values: 3.00 and 1.80, both $P<0.05$). Meanwhile, the local control rate of EC after 3 months in the experimental group was higher than that in the control group (80.0%(24/30) *vs* 53.3%(16/30); $\chi^2=4.80$, $P<0.05$). **Conclusion** CMNa has the radiosensitizing effect on EC and the ^{18}F-FMISO PET/CT can evaluate the radiosensitization effect.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Radiotherapy; Radiation-sensitizing agents; Nitroimidazoles; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Misonidazole

Fund program: Anhui Science and Technology Research Project (1704a0802164)
DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.006

我国食管癌发生率与死亡率均较高,多数患者在因进食哽噎就诊时已处于疾病的中晚期,失去手术机会,放疗成为其主要治疗方法。肿瘤细胞的放疗抵抗、放疗后局部复发和转移是影响食管癌患者预后的主要因素[1]。肿瘤内乏氧细胞的存在是放疗抵抗的关键,肿瘤放射增敏剂,特别是乏氧细胞增敏剂是解决肿瘤内乏氧抗拒性的有效途径之一。甘氨双唑钠(sodium glycididazole, CMNa)是我国自主研发的乏氧细胞放射增敏剂,属于硝基咪唑类化合物,本身几乎无治疗肿瘤的作用,但对乏氧细胞有放射增敏效果,且不良反应小,在肺癌、鼻咽癌、食管癌等肿瘤中均具有一定的放射增敏作用[2-3]。^{18}F-硝基咪唑丙醇(fluoromisonidazole, FMISO)能够较好地反映肿瘤组织内的乏氧情况,已广泛应用于临床研究[4],其能够选择性滞留在乏氧组织或细胞中,通过 PET/CT 显像无创性评价肿瘤组织的乏氧程度及范围。本研究拟通过^{18}F-FMISO PET/CT 显像观察食管癌放疗前后乏氧状况及局部控制率的改变,并观察 CMNa 对食管癌患者的放疗增敏作用。

资料与方法

1.研究对象。本研究为前瞻性研究,符合《赫尔辛基宣言》的原则。纳入 2016 年 12 月至 2017 年 12 月本院胸外科病理活组织检查证实为食管癌的患者 60 例,按完全随机分组分成对照组(单纯放疗)和试验组(CMNa+放疗),每组 30 例。对照组中,男 21 例、女 9 例,年龄 40~70(56.6±10.0)岁;试验组中,男 20 例、女 10 例,年龄 43~70(59.3±9.0)岁。

入选标准:年龄范围为 18~70 岁;新诊断的食管颈段或中上段癌患者,未经过任何系统治疗;2017 美国肿瘤联合会(American Joint Commission for Cancer, AJCC)分期Ⅱ~Ⅳ期;胃镜病理活组织检查为鳞状细胞癌;具有放射治疗的指征;能进半流质;取得患者及家属同意并签署知情同意书。

排除标准:确诊为食管癌后已行手术、放疗或化疗;食管穿孔或恶病质;伴有影响患者签署知情同意书的心理疾患。

2.研究流程(图 1)。每组患者治疗前 1 周及治疗结束后 1 周均行^{18}F-FMISO PET/CT 显像。(1)^{18}F-FMISO PET/CT 显像。^{18}F-FMISO 购自南京江原安迪科正电子研究发展有限公司,放化纯>95%;PET/CT 显像采用德国 Siemens Biograph Truepoint(52 环 64 排) PET/CT 仪,工作站为 MMWP。显像前无需空腹,按患者体质量静脉注射^{18}F-FMISO 370 MBq/kg,注射后 2、4 h 显像,检查体位与放疗体位相同。自患者颅顶至双侧股骨上段先行 CT 扫描(电压 120 kV,电流 100~250 mA),再行 PET 扫描,采集 5 个床位,1 min/床位。用 CT 图像进行衰减校正、迭代重建获得 PET 图像,进而获得 PET/CT 融合图像。

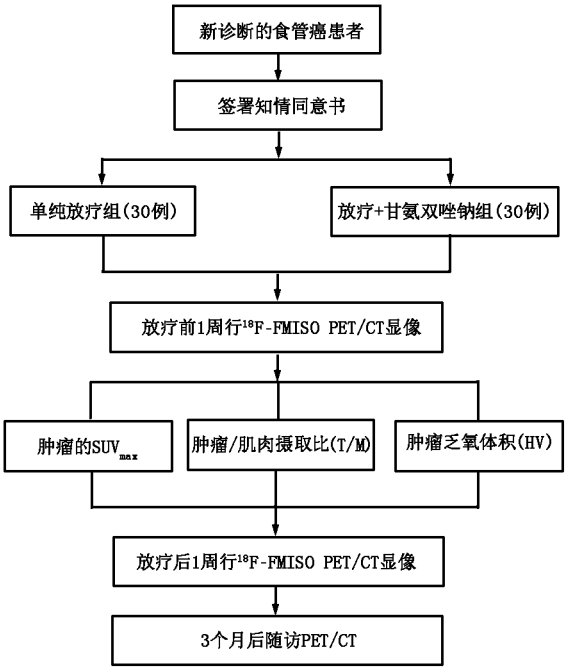

图 1　研究流程示意图。FMISO 为硝基咪唑丙醇,SUV_{max} 为最大标准摄取值

(2)图像分析及参数测量。由 2 位影像诊断经验丰富的核医学科医师双盲阅片,勾画原发病灶及阳性淋巴结作为感兴趣区(region of interest, ROI),选取自枕骨大孔至寰椎层面的枕后肌作为参考组织,勾画 5 mm×5 mm×5 mm 的区域,以评价肌肉中 FMISO 的滞留程度。测量标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)、肿瘤/肌肉摄取比(tumor/muscle ratio, T/M)和乏氧体积(hypoxia volume, HV),采用阈值勾画方式自动勾画肿瘤内 T/M>1.3 的 ROI(即乏氧区),其体积即为 HV。

(3)放疗计划及 CMNa 治疗。2 组患者均采用美国 Varian 23EX 医用直线加速器,使用 6 MV 电子线进行常规分割外照射治疗,200 cGy/次,5 次/周,累计剂量 60 Gy/6 周。试验组另外加用 CMNa(山东绿叶制药有限公司,生产批号H20080199),剂量

为按体表面积 800 mg/m^2，于每次放射治疗前加入至 100 ml 生理盐水中充分摇匀，30 min 内滴完。给药后 60 min 内进行放疗，3 次/周，隔日给药，直至放疗结束。

(4)疗效评价标准。参考 WHO 实体瘤疗效评价标准[5]，将疗效分为：完全缓解(complete remission, CR)，病灶消失，保持 4 周以上；部分缓解(partial remission, PR)，病灶最大单径之和减少 30%以上，保持 4 周以上；稳定(stable disease, SD)，达不到 PR 标准但尚未出现进展者；病情进展(progressive disease, PD)，最大单径之和增加 20%或出现新病灶。3 个月后对所有患者进行随访，评估病灶的局部控制率[(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD)×100%]。

3.统计学处理。采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，各组放疗前后比较采用配对 t 检验，2 组数据比较采用两样本 t 检验，局部控制率比较采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

放疗后，2 组患者 T/M 及 HV 均明显下降(图 2)。对照组放疗后的 T/M 明显低于放疗前(1.66±0.35 与 3.92±0.57；$t=17.86$，$P<0.05$)，肿瘤 HV 亦明显低于放疗前[(1.04±0.15)与(1.84±0.31) mm^3；$t=12.15$，$P<0.05$]；加入 CMNa 的试验组放疗后的 T/M 明显低于放疗前(1.27±0.11 与 4.01±0.68；$t=17.89$，$P<0.05$)，肿瘤 HV 亦明显低于放疗前[(0.90±0.09)与(2.01±0.22) mm^3；$t=24.43$，$P<0.05$]。不同治疗方法的 2 组间比较，试验组 T/M 及 HV 的降低幅度明显大于对照组，ΔT/M 为 2.77±0.60 与 2.25±0.49($t=3.00$，$P<0.05$)，ΔHV 为(1.12±0.18)与(0.81±0.26) mm^3($t=1.80$，$P<0.05$)。

3 个月后随访，试验组患者 CR、PR、SD 和 PD 分别有 8、16、4 和 2 例，对照组对应分别有 4、12、8 和 6 例，试验组局部控制率高于对照组[80.0%(24/30)与 53.3%(16/30)；$\chi^2=4.80$，$P<0.05$]。

讨　　论

中晚期食管癌预后很差，单纯放疗的 5 年生存率仅为 12%左右[6]。放疗作为一种传统的治疗方法，有较高的治疗失败比例，主要原因在于肿瘤内乏氧细胞对放疗有抵抗性，这也是导致肿瘤复发的主要原因[7]。因此，在放疗同时需探讨联合用药，以提高肿瘤对放疗的敏感性，从而提高疗效。

CMNa 是具有放射增敏作用的硝基咪唑类化合物，代谢快、不良反应小。CMNa 保留了决定增敏活性的硝基咪唑环，通过与亲水和亲肿瘤细胞的化学结构相连接，减少了药物通过血-脑屏障的能力，增加了增敏效果，解决了神经毒性问题[8]。CMNa 使用相对安全，不良反应小，本研究未见患者有除哽噎感以外的明显不适主诉。

目前已知氧电极测定法为检测肿瘤内乏氧状况的“金标准”，但其因有创且技术复杂而应用受限。临床研究证实，头颈部肿瘤^{18}F-FMISO 乏氧显像与氧微电极测定氧分压的结果有较好的一致性[9]。^{18}F-FMISO PET/CT 显像是一种无创性检测肿瘤乏氧区域的方法，具有良好的可重复性。^{18}F-FMISO 是一种硝基咪唑类乏氧显像剂，已被广泛应用于多种肿瘤的乏氧研究。在乏氧环境下，被硝基还原酶还原的^{18}F-FMISO 不能发生再氧化，并与细胞内生物大分子物质近乎不可逆结合，从而选择性滞留在乏氧组织中，其浓聚程度与肿瘤的乏氧程度成正比[10]。Murakami 等[11]对索拉非尼治疗 A498 肾癌裸鼠模型前后行^{18}F-FMISO PET/CT 显像，结果示^{18}F-FMISO 乏氧显像证实肿瘤存在乏氧，其摄取值与哌莫硝唑及 CD31 免疫组织化学表达呈正相关，从另外一个角度

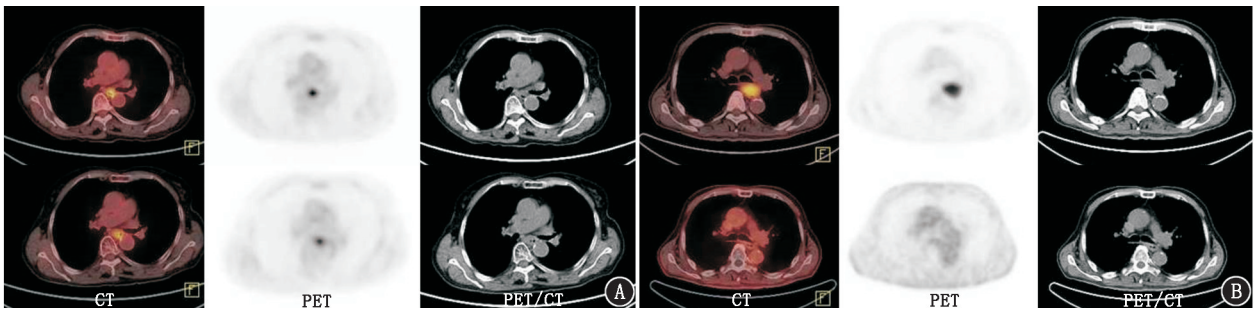

图 2　上段食管癌患者^{18}F-硝基咪唑丙醇(FMISO) PET/CT 显像图。A.对照组患者(男，60 岁)单纯放疗前(上排)和单纯放疗后(下排)显像图示：与治疗前相比，治疗后病灶稍缩小，代谢轻度减低；B.试验组患者(男，64 岁)治疗前(上排)和放疗+甘氨双唑钠(CMNa)治疗后(下排)显像图示：与治疗前相比，治疗后病灶明显缩小，代谢明显减低

证实了^{18}F-FMISO PET/CT 显像可以较真实地反映肿瘤内的乏氧情况。

临床研究表明,^{18}F-FMISO PET/CT 显像评价肿瘤组织乏氧指标中,T/M 与氧微电极法的结果较为接近[12]。故本研究采用 T/M 作为评价食管癌组织乏氧情况的指标,将 T/M>1.3 的 ROI 定为乏氧区。本研究中,^{18}F-FMISO PET/CT 显像提示放疗后 2 组食管癌患者原发灶的乏氧状态较放疗前明显降低(T/M 及 HV 均明显下降),试验组的 ΔT/M 和 ΔHV 均明显更高,且局部控制率更高,与单纯放疗相比,差异有统计学意义(t 值:3.00、1.80,均 $P<0.05$)。因此,单纯放疗可以缓解肿瘤组织的乏氧情况,而放疗增敏剂 CMNa 可以提高食管癌的放疗敏感性,进一步减少乏氧区域,提高放疗效果。同时,^{18}F-FMISO PET/CT 显像通过肿瘤组织摄取^{18}F-FMISO 的变化来评价食管癌放疗前后乏氧状态的改变情况,既能够评估 CMNa 对食管癌放射增敏疗效,用于临床新型放疗增敏剂的开发,又可以为临床放疗靶区的勾画提供参考依据。

本研究亦存在不足:食管癌患者局部控制率为随访 3 个月内所得,有待远期随访;评估方式仅有^{18}F-FMISO PET/CT 乏氧显像资料,未取得组织学上乏氧情况的变化,而无法进一步相互印证,上述情况需在以后的工作中进一步完善。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Ma C, Li D, Yin Y, et al. Comparison of characteristics of ^{18}F-fluorodeoxyglucose and ^{18}F-fluorothymidine PET during staging of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Nucl Med Commun, 2015, 36(12): 1181-1186. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000378.

[2] 陆小军,张晶晶.放射增敏剂甘氨双唑钠对鼻咽癌放射治疗的作用[J].中国医药导刊, 2014, 16(3): 457-458.
Lu XJ, Zhang JJ. Clinical study of radiosensitive effect of CMNa on the radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Med Guide, 2014, 16(3): 457-458.

[3] 林柏翰,黄利生,伍方财,等. 50 例甘氨双唑钠用于食管癌放疗增敏作用的安全性分析[J].医学理论与实践, 2015, 28(14): 1898-1900. DOI:10.19381/j.issn.1001-7585.2015.14.039.
Lin BH, Huang LS, Wu FC, et al. The safety analysis of 50 cases of sodium glycididazole used for sensitization of radiotherapy in esophageal cancer[J]. J Med Theor Pract, 2015, 28(14): 1898-1900. DOI:10.19381/j.issn.1001-7585.2015.14.039.

[4] Wijsman R, Kaanders JH, Oyen WJ, et al. Hypoxia and tumor metabolism in radiation oncology: targets visualized by positron emission tomography[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 57(3): 244-256.

[5] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. Cancer, 1981, 47(1): 207-214. DOI:10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::AID-CNCR2820470134>3.0.CO;2-6.

[6] 王明智,吴伟,吴刚,等.甘氨双唑钠对食管癌放疗增敏作用的临床观察[J].中国现代医药杂志, 2011, 13(10): 63-65. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2011.10.023.
Wang MZ, Wu W, Wu G, et al. The clinical study of CMNa on radiosensitivity-enhanced effect treating esophageal cancer[J]. MMJC, 2011, 13(10): 63-65. DOI:10.3969/j.issn.1672-9463.2011.10.023.

[7] Fleming IN, Manavaki R, Blower PJ, et al. Imaging tumour hypoxia with positron emission tomography[J]. Br J Cancer, 2015, 112(2): 238-250. DOI:10.1038/bjc.2014.610.

[8] 孙菁,王凤英,高红军,等.甘氨双唑钠(CMNa)对食管癌放射增敏作用的研究[J].现代肿瘤医学, 2004, 12(5): 397-399. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2004.05.005.
Sun J, Wang FY, Gao HJ, et al. The study of radiosensitizer metronidazole amino acidum natrium (CMNa) in patients with esophagus carcinoma[J]. Mod Oncol, 2004, 12(5): 397-399. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2004.05.005.

[9] Mönnich D, Troost EG, Kaanders JH, et al. Correlation between tumor oxygenation and ^{18}F-fluoromisonidazole PET data simulated based on microvessel images[J]. Acta Oncol, 2013, 52(7): 1308-1313. DOI: 10.3109/0284186X.2013.812796.

[10] 吕文天,于金明. PET/CT 显像在构建肿瘤放疗生物靶区中的作用[J].中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32(2): 158-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.02.022.
Lyu WT, Yu JM. Role of PET/CT functional imaging on constructing a tumor radiotherapeutic biological target volume[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 32(2): 158-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.02.022.

[11] Murakami M, Zhao S, Zhao Y, et al. Evaluation of changes in the tumor microenvironment after sorafenib therapy by sequential histology and ^{18}F-fluoromisonidazole hypoxia imaging in renal cell carcinoma[J]. Int J Oncol, 2012, 41(5): 1593-1600. DOI:10.3892/ijo.2012.1624.

[12] Bowen SR, van der Kogel AJ, Nordsmark M, et al. Characterization of positron emission tomography hypoxia tracer uptake and tissue oxygenation via electrochemical modeling[J]. Nucl Med Biol, 2011, 38(6): 771-780. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2011.02.002.

(收稿日期:2018-08-28)