

放射肿瘤学中基于影像学的治疗适应

刘毅(译) 宋少莉(审校)

复旦大学附属肿瘤医院核医学科、复旦大学上海医学院肿瘤学系 200032

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2015, 56(12): 1922-1929

Imaging-based treatment adaptation in radiation oncology

Esther G.C. Troost^{1,2}, Daniela Thorwarth³, Wim J.G. Oyen^{4,5}

¹MAASTRO Clinic, GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands; ²Institute of Radiooncology, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden, Germany; ³Section for Biomedical Physics, Department of Radiation Oncology, Eberhard Karls University, Tübingen, Germany; ⁴Department of Radiology and Nuclear Medicine, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; ⁵Institute of Cancer Research and Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

Corresponding author: Esther G.C. Troost, Email: esther.troost@uniklinikum-dresden.de

原文 DOI:10.2967/jnumed.115.162529

【摘要】 为了提高肿瘤治疗效果并最大程度降低其毒性,研究人员针对多种类型肿瘤正在研究如何根据患者个体情况化进行适应性治疗。随着现代辐照技术(如调强放疗)的引入,结合功能显像技术能够更精准地描绘治疗靶区的性能,为治疗适应创造了多种机会。根据功能性 CT、MRI 和 PET 显像结果,在治疗过程中随时调整放疗靶区,或明确原发肿瘤内部的亚区以优化放疗剂量策略。此外,借助解剖或功能显像还能够预测正常组织发生并发症的概率,如使用 CT 或 PET 显像来预测放射性肺炎。PET 显像除了聚焦、监测实体肿瘤以辅助放疗,并调整治疗策略外,还能够验证质子束治疗的疗效。本文主要讨论放射肿瘤学中基于影像学的治疗适应的现状及其所面临的挑战。

【关键词】 PET/CT;功能 CT;功能 MRI;诊断治疗学

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210525-00176

现代肿瘤治疗方法包括外科手术、高精度放疗、化疗、靶向药物治疗、免疫治疗以及这些方法的结合运用。先进的影像技术是患者管理的前提基础。在放射肿瘤学中,PET 显像和 MRI 在肿瘤患者放疗前和放疗期间对个体化肿瘤病灶进行的无创性特征分析发挥着日益重要的作用,有助于促进适应性治疗的发展。患者接受无效治疗后,肿瘤病灶可能持续存在或在治疗后早期复发,导致患者承受了不必要的负担。此时患者的病情可能因先前的无效治疗而耽误,调整治疗方案也只能延缓病情。此外,鉴于现代肿瘤治疗的高额费用,长期无效治疗也给医疗保健系统带来了越来越大的负担。

传统治疗方案在给药后,甚至是整个治疗过程结束后,评估肿瘤治疗反应。相对而言,肿瘤治疗方案目前正朝着早期评估和预测疗效以及随后的适应性治疗转变。例如,增加或减少肿瘤病灶内生物学体系亚区所受辐射剂量;放疗过程中增加、调整或删减能够在增强辐射效果的同时带来不良反应的药物化疗;以及有针对性地选择靶向治疗,如选用单克隆抗体(简称单抗)和酪氨酸激酶抑制剂进行治疗。

此外,PET 显像可在肿瘤周围正常组织能否免受现代放射治疗技术的损伤方面提供宝贵的信息,能够筛选出患者利用放射性标记药物进行全身治疗,达到增强局部放射剂量的目的,并能够指导光子和质子联合辐照技术。最后,先进的图像分析(放射组学)及 PET 显像与功能性解剖影像[如动态对比增强(dynamic contrast-enhanced, DCE) CT、双能量 CT 和弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)]的结合,

将不可逆转地使肿瘤评估从单纯的大小测量向多模态靶区勾画和生物学表征方向转变。

一、目前可用的功能和分子显像模式

目前应用最广泛的 PET 放射性显像剂是用于显示肿瘤代谢的¹⁸F-脱氧葡萄糖(flurodeoxyglucose, FDG)。大量研究表明,¹⁸F-FDG 能够用于多种肿瘤分期、肿瘤靶区勾画、评估疗效以及监测肿瘤复发,且¹⁸F-FDG PET 显像能够影响患者的治疗策略,因此,¹⁸F-FDG 已成为肿瘤学生物显像的基石^[1-2]。虽然 Warburg 效应引起的代谢增高是反映肿瘤侵袭性的重要指标,但研究人员已开发出更特异且能够反映不同肿瘤特征的放射性显像剂。几十年前,研究者就已发现肿瘤细胞乏氧是导致肿瘤发生放疗抵抗的主要生物学因素之一。肿瘤乏氧可利用¹⁸F-氟硝基咪唑(fluroromisonidazole, FMISO)、¹⁸F-氟偶氮霉素阿拉伯糖(fluroazomycin arabinoside, FAZA)或¹⁸F-氟他尼啉(HX4)等特异性示踪剂的 PET 显像进行无创性观察^[3-7]。多种实体瘤及淋巴瘤组织病理学样本研究证实,肿瘤细胞增殖可利用胸苷类似物¹⁸F-氟代脱氧胸苷嘧啶(flurothymidine, FLT)借助 PET 进行无创性显像^[8-10]。除了用于描绘肿瘤生物代谢特征(如肿瘤血管生成和凋亡等),放射性显像剂越来越多地用于评估肿瘤受体表达,如人表皮生长因子受体 2(human epithelial growth factor receptor 2, HER2)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等^[11-14]。

除了新型放射性显像剂,硬件的发展也使医学影像发生

了革命性变革。PET/CT 的组合运用与独立的 PET 仪相比,提高了 PET 显像性能及其对肿瘤患者诊治的收益,并且拓展了分子影像在放疗中的运用^[15]。最近,PET/MR 的组合进一步提高了多模态显像对患者治疗的影响。随着 CT(如 DCE CT 和双能量 CT)和 MRI(如 DCE MRI 和 DWI)的功能性技术逐步就位,同时采集获取病灶图像可能进一步提高适应性治疗技术。

二、功能性 MRI 和 CT 在放疗中的应用

常规 MRI 具有良好的软组织分辨率,对多种肿瘤(如盆腔、头颈部、脑部肿瘤和肉瘤)的检测、局部分期和肿瘤边界勾画具有重要作用。将 MRI 纳入放疗计划时,可能需要专门的图像采集技术,并且可能会遇到其他技术问题,如几何畸变尤为显著(>10 mm)。在精准放疗时代,应当对这些问题加以关注并解决。随着 MRI 系统与线性加速器(MR Linac)的集成,在实际治疗过程中已实现对肿瘤部位的实时成像,从而有助于精确地将治疗射线集中于靶区,同时使周围正常组织免受放射性损伤^[16]。将 MR Linac 扩展应用于肿瘤放疗持续适应的趋势似乎是明确的,特别是对于受呼吸等内运动影响的肿瘤病灶。

与常规近距离放疗相比,MRI 引导下的近距离放疗能够提高宫颈癌的完全缓解率,降低局部复发率^[17]。Kharofa 等^[18]证明,MRI 能够优化靶区的覆盖范围,并减少周围器官的照射剂量,有助于促进宫颈癌的治疗适应。DWI 利用水分子在高细胞密度区域的扩散受限[用表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)表示]的原理进行成像,在适应性放疗中有广阔的应用前景。虽然对于许多类型肿瘤的诊断,MRI 已成为临床诊疗策略的一部分,但 DWI 对适应性放疗的作用是目前临床研究的主题。Kim 等^[19]的早期研究报道,头颈部鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of the head and neck, HNSCC)治疗 1 周后 ADC 值的变化可以预测放化疗的疗效。另一项关于 HNSCC 的研究显示,放疗 4 周后肿瘤 ADC 值较低的患者局部复发的风险较高^[20]。Schmid 等^[21]报道了 85 例宫颈癌患者放化疗后的 MRI 形态特征能够预测肿瘤治疗反应。

除了静态成像,MRI 能够无创地提供肿瘤相关功能性特征(无论有无对比增强)。DCE MRI 能够对检查部位的灌注情况和血管通透性进行成像。利用适当的药代动力学模型,DCE MRI 可获取体液在血流和血管外细胞外间隙间转移的半定量数据。血氧水平依赖性 MRI 能够提供血液中氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白比值^[22]。脱氧血红蛋白为顺磁性,而氧合血红蛋白为反磁性,因此血氧水平依赖性 MRI 能够提供肿瘤乏氧状态的信息。而借助以 MRI 为基础的技术,可利用氧依赖性 T₁ 弛豫时间评估肿瘤和组织的氧合状态。此外,MR 波谱能够用于研究肿瘤的代谢变化,评估肿瘤细胞代谢产物的相对浓度。有法国研究表明,放疗前 MR 波谱检查可以根据治疗结果对多形性胶质母细胞瘤患者进行分级^[23]。将功能性 MRI 提供的所有数据合并到 1 个多参数数据集集中,可以提供某些肿瘤(如前列腺癌)的普遍特征^[24]。

DCE CT 正逐步运用于临床研究中,以评估肿瘤灌注状态和治疗效果。Sahani 等^[25]在 1 项包括 15 例接受放化疗的直肠癌患者的初步研究中发现,治疗后肿瘤组织血流灌注减

少,平均血流通过时间增加,利用基线组织血流量和平均血流通过时间能够区分治疗反应者和治疗无反应者。1 项应用贝伐单抗或索拉非尼等拮抗血管内皮生长因子的药物治疗结直肠癌和肝细胞癌患者的研究也得出类似的结论^[26-27]。Sauter 等^[28]在 1 项包括 24 例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的研究中发现,DCE CT 参数(组织血流量、血容量、体积传递系数和标准化灌注值)与¹⁸F-FLT PET 显像参数[最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})、平均标准摄取值(mean standardized uptake value, SUV_{mean})和代谢肿瘤体积]和免疫组织化学分析结果(细胞增殖核抗原 Ki-67、微血管密度)广泛相关,研究显示¹⁸F-FLT PET 测量值与 Ki-67 相关,而微血管密度与血流量和体积及体积传递系数相关。最近,Tixier 等^[29]发现晚期结直肠癌患者¹⁸F-FDG PET 显像获取的肿瘤异质性相关信息与 DCE CT 得到的肿瘤血流信息具有相关性。双能量 CT 成像,即 2 次不同千伏电压的 CT 扫描,能够提高靶区勾画的准确性,改善肿瘤和正常组织表征(图 1)。

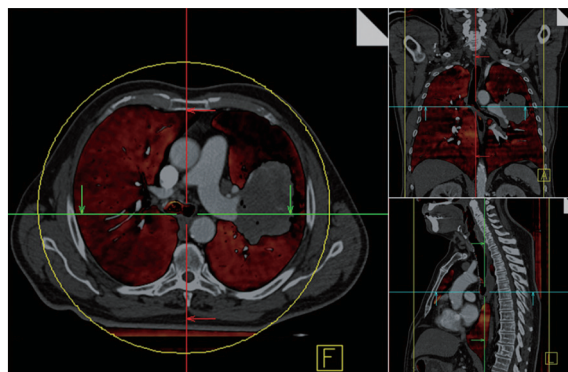


图 1 通过双能量 CT 增强扫描检测左肺非小细胞肺癌(NSCLC)患者肺灌注容积,图像包括横断面、冠状面和矢状面,灌注缺损区由伪彩覆盖。肿瘤周围可见大面积灌注缺损,可能是肺血管阻塞所致(图像由荷兰 Maastricht 大学医学中心放射肿瘤学系 MAASTRO 医院的 Wouter van Elmpt 和荷兰 Maastricht 大学医学中心放射科的 Marco Das 提供)

三、PET 在适应性放疗和正常组织表征中的应用

近年来,一些研究和荟萃分析表明,利用 PET、MRI 和功能 MRI 等现代分子和功能影像能够获取与放疗预后相关的参数^[4,30]。

一些研究以成像策略为研究对象,借以评估放疗或放化疗对肿瘤治疗的早期疗效。van Elmpt 等^[31]评估了 34 例晚期 NSCLC 患者治疗前和治疗 2 周后¹⁸F-FDG PET 显像肿瘤病灶对探针的摄取情况,并得出结论:2 次 PET 显像对比,如果后 1 次显像病灶摄取的¹⁸F-FDG 明显低于前 1 次,则预示着患者具有更高的总体生存率。在 1 项类似的荷兰研究中,Usmanij 等^[32]发现,在治疗的前 2 周,病变糖酵解总量降低超过 38%与无进展生存期的明显延长相关。

近期一些研究表明,PET 乏氧显像对多种实体瘤的放疗预后评估具有重要价值^[33-36]。Zips 等^[36]的 1 项包括 25 例 HNSCC 患者的研究显示,放疗或放化疗前及 2 周后¹⁸F-FMISO PET 显像对患者预后评估具有重要价值,而基线¹⁸F-FMISO PET 显像与治疗结果无相关性,此为 PET 乏氧显像在乏氧定

向剂量递增策略这一放疗计划制定中的应用提供了依据。丹麦的 1 项研究甚至发现, ^{18}F -FAZA PET 显像可以根据局部区域控制对肿瘤患者进行分组^[34]。在 1 个 15 例 HNSCC 患者的小型队列研究中,Dirix 等^[20]对放疗前和放疗中不同时间点的功能影像(^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FMISO PET、 T_1 和 T_2 加权 MRI、DWI 和 DCE MRI)进行了研究,发现 PET 乏氧显像对患者预后具有评估价值;研究人员还发现,在随访期间,放疗期间或放疗后,肿瘤发生局部或区域复发,复发病灶在 DWI 图像上 ADC 值明显降低,且局部复发的肿瘤与得到控制的肿瘤在 DCE MRI 上具有明显差异。因此,针对预后参数和生物学特性的分子影像是个体适应性治疗的重要前提。

Troost 等^[10]对 10 例口咽癌患者进行重复显像时,发现肿瘤增殖性示踪剂 ^{18}F -FLT PET 显像标准摄取值(standardized uptake value, SUV)的降低先于 CT 成像的容积变化。随后,Hoeben 等^[37]对 48 例晚期 HNSCC 患者进行了队列研究,发现在最初 2 周或 4 周内的 PET 显像上,病灶对 ^{18}F -FLT 摄取信号的明显降低与患者 3 年无病生存率相关(图 2)。关于 ^{18}F -FLT PET 显像对接受放疗结合抗 EGFR 抗体治疗的 HNSCC 患者的作用需要通过更大的干预性研究来证实^[38]。 ^{18}F -FLT 或许能够很好地对患者进行分层并相应地调整治疗策略(例如通过化疗或 EGFR 抑制剂进行增殖抑制治疗)。

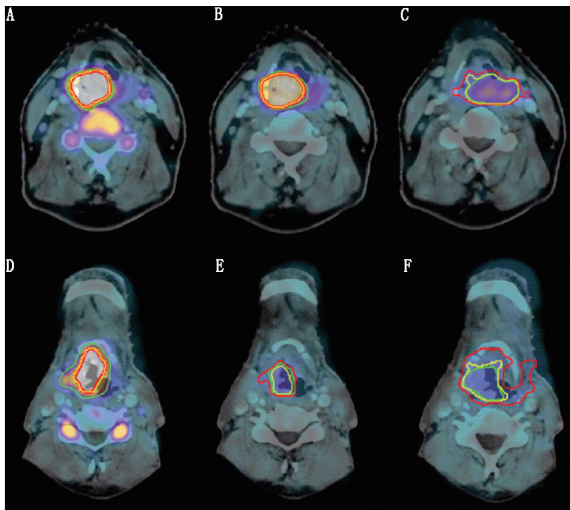


图 2 患者治疗前(A、D)、治疗第 2 周(B 和 E)、第 4 周(C 和 F) ^{18}F -氟代脱氧胸苷嘧啶(FLT)PET/CT 显像图。上排图像显示接受放疗、分型为 cT4N2bM0 的声门上型喉癌患者 ^{18}F -FLT PET 显像病灶对探针的摄取缓慢减少,该患者在治疗结束后 7 个月出现局部复发,并死于肿瘤转移;下排图像显示仅接受放疗、分型为 cT3N1M0 的声门上型喉癌患者 ^{18}F -FLT PET 显像病灶对探针的摄取快速减少,该患者于治疗后 32 个月的随访期间未发生肿瘤相关事件^[37]

受上述探索性影像学研究结论的影响,一些研究中心已经开始了 I 期或 II 期研究,调查以放疗前或放疗期间获得的功能影像信息为基础的个体化放疗策略的可能性和局限性^[31,39-41]。迄今为止,尽管生物适应策略尚需临床前研究结论的支持,该策略主要包括提高大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)内功能异常或发生辐射抵抗的亚区所受放射剂量。为了系统地研究放疗剂量递增策略用于 HNSCC 患者

治疗的临床可行性和毒性,Leclerc 等^[40]进行了 1 项 I 期临床试验,治疗计划靶区(planning target volumes, PTV)采用 3 种放疗剂量(69、72 或 75 Gy)按 30 分割进行治疗。该研究表明,以此数量级递增的放疗剂量对患者有效且安全,3 组间毒性差异没有统计学意义。第 1 项独立地以 ^{18}F -FDG PET 显像结果为依据调整治疗辐射剂量水平的研究由 Madani 等^[39]于 2007 年发表。在 I 期临床试验中,41 例 HNSCC 患者被分为 2 组,通过 ^{18}F -FDG PET 显像获取生物靶区,采用同步整合加量技术,分别接受 72.5 和 77.5 Gy 的照射剂量。试验组报道了 1 例治疗相关死亡,因此研究中止。2011 年,同一比利时小组报道了另 1 项放疗剂量雕刻法的相关研究^[42],将肿瘤靶区内 ^{18}F -FDG PET 图像中探针高摄取区域的辐射剂量提升至以 80.9 或 85.9 Gy 为中位数的照射剂量。该研究获得 3 个独立的适应性治疗方案:1~10 和 11~20 组的治疗计划以 ^{18}F -FDG PET 显像获取的生物靶区体积为基础,而 21~32 组按常规计划进行治疗。在招募的 21 例患者中,6 例观察到以黏膜溃疡为主的剂量限制性毒性,因此最大耐受剂量设定为 80.9 Gy(中位数)。迄今为止,2011 年 Madani 等^[42]的研究是唯一 1 项报道 HNSCC 患者的剂量递增策略的最大耐受剂量研究,这表明基于功能显像的个体化放疗策略附加剂量窗口很小(总剂量约 70~80 Gy)。为了在实现局部控制的前提下获得附加疗效,有必要添加其他强化治疗的策略。

2 个目前正在招募受试者的前瞻性 II 期临床试验(1 项关于 NSCLC 的研究^[31],另 1 项关于 HNSCC 的研究^[43])正在研究根据 ^{18}F -FDG PET 显像结果来逐步增加辐射剂量的可行性。进展期 NSCLC PET-boost 试验中,患者随机接受以下 2 种治疗策略:放疗增强剂量集中于整个原发肿瘤靶区;放疗增强剂量集中于肿瘤内 ^{18}F -FDG 显像热区,而受累淋巴结的照射剂量保持不变^[31]。研究人员更改了针对 HNSCC 患者的“基于提高肿瘤预后的适应性和创新性放疗(adaptive and innovative radiation treatment for improving cancer treatment outcome, ARTFORCE)”试验^[43]的设计,患者随机接受以下 2 种治疗策略:标准剂量放疗(70 Gy 35 分割);以 GTV 内 ^{18}F -FDG PET 显像 SUV 为 50% SUV_{max} 的区域内进行剂量雕刻放疗射线再分布,试验组患者 2% 大体肿瘤 PET 图像上的计划靶区接受的最大治疗剂量为 84 Gy,该策略与 ^{18}F -FDG PET 显像所示的肿瘤区扩张 3 mm 相当。

一项德国的单中心随机 II 期试验正在研究 HNSCC 患者乏氧剂量递增放疗策略的临床可行性^[41]。随机入试验组的患者接受 10% 放射剂量递增治疗策略,即根据动态 ^{18}F -FMISO PET 显像确定的病灶乏氧区接受的放射剂量为 77 Gy。对首先纳入该研究的 20 例患者的计划中期分析表明,以此数量级递增的放疗剂量是可耐受的^[41]。此外,该研究结果证实,将个体肿瘤控制概率与早期研究中建立的 ^{18}F -FMISO PET 显像数据相关联的预后评估模型具有可行性^[44]。

为了在临床上进行基于功能显像数据的个体化放疗,需考虑一些方法学问题。目前,放疗计划的制定和放射剂量计算主要以专业的 CT 扫描为基础。因此,一些功能显像数据必须使用功能强大、准确、先经验证过的算法进行配准。对于不同成像技术从不同解剖区域获取的数据配准,可能需要采用不同的算法和参数设置^[45]。为了最大限度地减少配准

误差,并保证将功能体素信息向放疗计划转换,应建议患者摆放放疗时的体位获取功能性 PET 或 MR 图像^[24,46]。针对放疗过程中的生物学和解剖变化,自适应治疗策略也有望应用于基于功能性 PET 或 MRI 的生物个体化放疗^[47]。

现代成像设备能在很短时间间隔内同时或依次获取多个功能图像。Houweling 等^[48]在研究 18 例 HNSCC 患者发现,通过¹⁸F-FDG PET 显像数据获取的信息与 DWI 中 ADC 图提供的信息不同,导致 2 种成像技术衍生的剂量雕刻策略具有不同靶区。另有研究提出了 1 项统计学模型,可将不同功能性 MRI 数据集结合起来,得出基于体素的肿瘤存在概率评估图,以实现更精确的自动轮廓勾画^[49],该模型的有效性在 87 例前列腺癌患者前列腺标本的病理学检查中得到了验证^[49]。随着 PET/MR 等组合扫描仪获取的多参数功能成像数据的实用性日益提高,将包含不同生物学信息(除靶区勾画外)的数据组合起来的方法似乎很有前景。因此,Alber 和 Thorwarth^[50]提出将基于体素的肿瘤存在概率评估直接集成到放疗计划的优化过程中。这种形式还考虑了不同成像方式的灵敏度和特异性,及其带来的其他不确定性因素,如患者位移。这一方法的扩展也将允许许多参数图像信息的结合,从而得出肿瘤靶区内发生放疗抵抗的概率图。图 3 提供了 1 个示例,其将¹⁸F-FMISO PET 显像数据和来自 DWI 的 ADC 图用于计算得出肿瘤内辐射敏感性分布图,该图随后作为体素层面的放疗抵抗概率图用于指导放疗剂量雕刻的剂量输入。这种方法需要几个不同功能成像数据集的有效分类数据,迄今为止,这些数据只能从临床前的研究中获取。

最近,放射组学作为 1 种利用影像信息进行患者分类和个体化治疗的方法,通过提取大量的定量图像特征来全面量化肿瘤表型^[51-52]。在最近的 1 项大规模研究中,Aerts 等^[51]对从 1 000 多例 NSCLC 患者和 HNSCC 患者的 CT 影像数据中提取的 440 个量化肿瘤图像的强度、形状和纹理等特征进行了分析,得出以下结论:基于与潜在基因表达模式相关的预后放射组学特征能够获取肿瘤的异质性,从而确定 2 组患者的一般预后表型。因此,将医学图像转换为可挖掘数据的新兴领域是放疗个体化潜在的强大工具。

除了肿瘤特征描述和肿瘤放疗靶区的确定外,PET 还可以探测非肿瘤组织中的辐射敏感亚区,例如易发生放射性肺炎的肺组织。Petit 等^[53]对 101 例招募的 NSCLC 患者进行回顾性分析,以研究治疗前肺组织对¹⁸F-FDG 的摄取、患者所受放疗剂量和患者发生放射性肺毒性(radiation-induced lung toxicity, RILT)间的关系。研究显示,患者发生 RILT 的风险随治疗前肺部¹⁸F-FDG 摄取增加而提高。因此,应用专门的放疗计划制定技术来避免对患者¹⁸F-FDG 高摄取的肺亚区的照射,可能降低其发生 RILT 的风险。有类似的研究探讨了 CT 成像预测患者发生 RILT 的可行性^[54],放疗前和放疗后 3 个月患者 CT 扫描肺亚容积内亨氏单位值的变化与其发生 RILT 相关。研究人员报道了肺亚容积的亨氏单位值的变化与其接受的放疗剂量呈线性相关,表明亨氏单位值的变化在连续、定量的程度上能够识别个体的辐射敏感性范围。此外,Nijkamp 等^[55]对 82 例同期进行放疗的 NSCLC 患者行¹⁸F-FDG PET 显像,发现患者食管对显像剂的摄取与其所患急性食管炎的严重程度呈正相关。因此,¹⁸F-FDG PET 显像可以评估正常

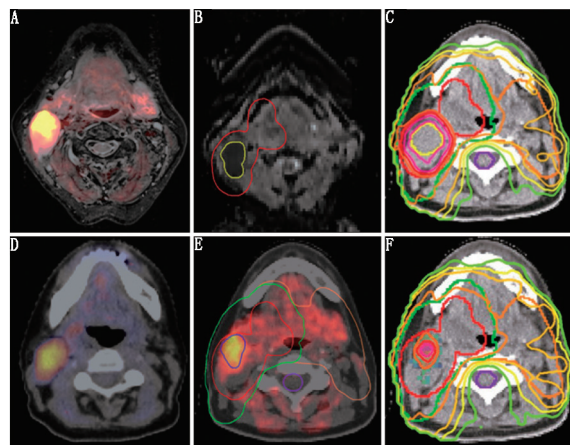


图 3 舌根部鳞状细胞癌患者(女,56 岁)放疗前多参数功能 PET/MR 检查图像。A. ¹⁸F-氟硝基咪唑(FMISO)注射后 3 h 行 PET/MR 成像(T_2 加权涡轮反转恢复幅度); B. ¹⁸F-FMISO PET 显像图与显示不同计划靶区的 CT 图像相匹配; C. 从弥散加权成像[包括一级计划靶区内含有低表观弥散系数(ADC)值的计划靶区]中导出的 ADC 图; D. 对低 ADC 值的计划靶区行以 20% 比例进行剂量递增的传统放疗计划; E. 通过¹⁸F-FMISO PET 显像与 ADC 图联合应用得出的肿瘤放疗耐药概率图; F. 剂量雕刻放疗计划直接对 E 图所示的概率图进行优化; 通过治疗计划系统 Hyperion 优化放疗计划,运用 2 个弧和 6 MV 光子进行优化容积增强放疗; 感兴趣的计划靶区(红色)接受 70 Gy 照射剂量、ADC 值低的计划靶区(黄色)、FMISO 高摄取区(蓝色)、接受 60 Gy 照射剂量的区域(绿色)、接受 54 Gy 照射剂量的区域(橙色)和脊髓(紫色); 等剂量线(从最低到最高)为 45、51、57.5、66.5、73、77 和 80 Gy

组织的辐射敏感性,以便更好地进行放疗计划的制定。

四、PET 显像在质子和碳离子在体治疗验证中的应用

质子和碳离子治疗是 1 种新兴的用于治疗各种实体肿瘤(如儿童肿瘤、软组织肉瘤、脊索瘤和神经肿瘤)的技术,该技术可以提高抗肿瘤效果,或者保护肿瘤周围正常组织免受辐射损伤,或者同时达到以上 2 个目的。然而,由于在分级粒子治疗过程中发生的组织密度变化(如黏液和质量减轻)严重影响放射剂量在肿瘤靶区聚集,验证辐射剂量是否在肿瘤靶区传递是个难题。

除了先前描述的基于功能显像的治疗计划调整的可行性外,PET 显像技术为粒子束验证提供了令人振奋的可行性^[56]。在强子辐照过程中, β^+ 发射源(如¹¹C 或¹⁵O)沿着束流路径产生,并可通过使用在线室内成像设备或在粒子照射后几分钟离线的 PET 显像进行观察^[57]。因此,在强子治疗中,PET 显像几乎是 1 种实时无创的利用图像引导治疗方法,其用于估计质子和碳离子束辐射范围的精确度在数毫米以下^[58]。然而,生物排泄和患者的位移影响了 PET 验证粒子束的准确性^[59]。近期已开发出一些方法,允许在粒子治疗计划制定过程中自动进行范围评估和不确定性评估^[60]。

第 1 个运用室内 PET 显像进行质子辐射范围验证的小型临床研究证明了其在肿瘤质子治疗中在体监测治疗的潜力^[61]。另 1 项更大的临床研究(MIRANDA 研究)目前正在德国招募受试者,目的是调查 PET 显像用于质量评估以提高

质子和碳离子治疗准确性的临床可行性和有效性^[62]。

粒子束治疗的剂量梯度很高,可能是基于功能性 PET 或 MRI 进行生物适应性治疗的理想方法。有计划性试验研究了质子束疗法在剂量雕刻方面的潜力,并能更好地保护受影响器官,从而提高了诸如增加局部放疗剂量的灵活性^[63-64]。此外,重离子的高线性能量转移对于克服肿瘤局部辐射抵抗(如肿瘤乏氧引起的辐射抵抗)可能具有重要价值^[65]。

最后,当光子质子联合照射时,PET 显像可能有助于决策制定^[66]。粒子治疗能使治疗射线的分布与治疗计划高度一致;另外,光子治疗能强有力地抵消位移和其他因素造成的干扰。因此,根据肿瘤实体和质子治疗设备的可用性,可将质子和光子结合运用于患者的适应性治疗^[66]。

五、分子影像在全身放疗和靶向治疗中的应用

全身放疗,即运用能与肿瘤细胞靶向特异结合的放射性药物治疗患者,将药物利用治疗性(发射 α 或 β 射线)或诊断性(发射 γ 射线或正电子)放射性核素进行标记,因此分子影像对其有着特殊的作用。治疗诊断学(theranostics)是个体化治疗的典型示例,因其可以对治疗药物的靶向性进行预测,且每例患者都有各自专属的诊断性显像药物。

¹³¹I 用于治疗分化型甲状腺癌已有 70 多年历史,是最早的治疗诊断学案例。¹³¹I 利用甲状腺癌细胞表面表达的钠/碘同向转运体检测和治疗甲状腺癌,即使对于转移灶,¹³¹I 治疗也可提供非常好的临床转归^[67-68]。治疗诊断学的另一个示例是用放射性核素标记的生长抑素类似物或放射性核素标记的间碘苯胍来检测和治疗转移性神经内分泌肿瘤^[69]。生长抑素类似物能够特异性结合不同亚型生长抑素受体,而间碘苯胍能够特异性结合过表达于神经内分泌肿瘤中的去甲肾上腺素转运体,并有很高的亲和力。

最近,利用放射性药物治疗转移性前列腺癌引起了研究人员相当大的兴趣^[70-71]。去势抵抗性前列腺癌骨转移患者可接受 α -放射性钙类似物²²³Ra 治疗,应用²²³Ra 和骨显像能够显示硬化性前列腺癌骨转移。尽管居里夫人在 1 个多世纪前就发现了同位素镭,但²²³Ra 仅在最近几年才被批准用于治疗转移性前列腺癌。正在研发的针对前列腺癌细胞表面表达的前列腺特异膜抗原表位的新型放射性药物不仅能够用于靶向性治疗前列腺骨转移瘤,还能够用于软组织肿瘤的靶向性治疗,该类放射性药物再次将分子影像与靶向治疗直接联系起来^[72]。⁹⁰Y 标记的抗 CD20 单抗,⁹⁰Y-替伊莫单抗(⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan),已获得美国食品与药品监督管理局和欧洲药品管理局批准,用于治疗复发性或难治性低级别或滤泡性非霍奇金淋巴瘤^[73]。在这一治疗方法的发展过程中,伴随诊断药物(用 γ -放射性核素¹¹¹In 标记的替伊默单抗)被用来评估药物对肿瘤的靶向性。

以上案例表明了分子影像在靶向治疗发展过程中的作用。利用放射性核素标记药物的分子影像不仅能够作为放疗的辅助手段,且已被广泛应用于药物作用机制、药物靶点表达的异质性和药物靶点的可及性等临床研究,如曲妥珠单抗在 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的运用^[74-75]。不必总是开发新的放射性药物来监测治疗和适应治疗,伊马替尼(imatinib)靶向的 c-KIT 突变型胃肠道间质瘤就是典型的例子。由于伊马替尼抑制促进¹⁸F-FDG 在肿瘤细胞内积聚的驱动

酶——己糖激酶,因此在建立容积反应前的数天或数月内,反应性胃肠道间质瘤在¹⁸F-FDG PET 显像上可能完全阴性^[76]。相反,对¹⁸F-FDG PET 显像阴性的胃肠道间质瘤的治疗策略可能需向手术或立体定向放疗转变,而其他¹⁸F-FDG PET 显像阳性的病灶应维持原治疗措施。此外,早期代谢反应,即治疗开始后早期¹⁸F-FDG 摄取减少,可能与临床转归的改善相关,正如 Demetri 等^[77]报道,胃肠道间质瘤患者伊马替尼治疗失败后,改用舒尼替尼治疗。这为那些无法显示代谢反应的患者提供了调整治疗剂量或改变治疗方法的途径。

放射性核素标记的特异性药物除了能产生全身性治疗反应,还能很好地与外照射治疗相结合。一个设想是对表达相关抗原的肿瘤病灶进行大剂量全身放疗,同时对肿瘤进行外照射治疗和靶向性治疗。因此,在不损害周围辐射敏感的正常组织的情况下,对肿瘤病灶的辐射剂量可大幅增加,从而拓宽治疗窗口。最近,Koi 等^[78]用⁹⁰Y 标记的抗 EGFR 抗体——西妥昔单抗联合外照射治疗 3 种人鳞状细胞癌模型(UT-SCC-5、UT-SCC-8 和 FaDu)(图 4),这些模型的治疗效果各不相同。与肿瘤切片免疫组织化学染色检测到的 EGFR 表达情况相反,⁸⁶Y-西妥昔单抗 PET 显像信号与放射性核素标记药物的靶向性治疗反应性相关。目前,外照射与靶向药物联合应用的临床研究已有 4 项于 www.clinicaltrials.gov 注册,涵盖实体瘤、NSCLC 和弥漫性固有脑桥胶质瘤的脑转移。

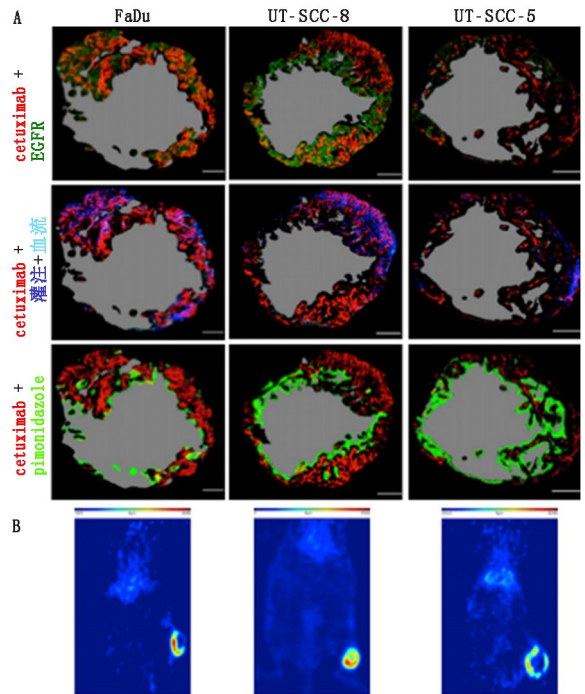


图 4 A.海军医学研究所(NMRI)小鼠上生长的肿瘤(FaDu、UT-SCC-8 和 UT-SCC-5)的代表性切片伪彩图像。红色代表西妥昔单抗抗体(cetuximab);深绿色代表表皮生长因子受体(EGFR);深蓝色代表灌注,Hoechst 33342;浅蓝色代表血管内皮,CD31;浅绿色代表乏氧,吡莫硝唑(pimonidazole);灰色代表坏死区;B.注射⁸⁶Y-西妥昔单抗后 PET 显像获取的代表性图像^[78](转载经许可)

利用分子影像技术在治疗前选择患者,并在治疗过程中

尽早确认对治疗无反应的患者,有助于临床医师尽早进行适应性治疗,避免无效药物使患者产生不良反应,并避免使社会产生经济负担。然而,为了合理地使用先进的成像技术,同时避免在没有临床指征时滥用,必须在早期和晚期临床试验中促进伴随诊断的发展,而不是在临床上直接非循证地引入成像技术。

六、结论

本文综述了在功能显像基础上适应性放疗的各个方面。随着图像融合、治疗方案总结、放射技术和新的联合治疗措施(放疗、化疗、单抗、酪氨酸激酶抑制剂和放射性核素标记靶向药物)的不断发展,适应性放疗的春天已经到来。

参 考 文 献

- [1] De Ruyscher D, Kirsch CM. PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *Radiother Oncol.* 2010;96:335-338.
- [2] Troost EG, Schinagl DA, Bussink J, et al. Innovations in radiotherapy planning of head and neck cancers: role of PET. *J Nucl Med.* 2010;51:66-76.
- [3] Grosu AL, Souvatzoglou M, Roper B, et al. Hypoxia imaging with FAZA-PET and theoretical considerations with regard to dose painting for individualization of radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:541-551.
- [4] Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, Busk M, Overgaard J. Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:674-687.
- [5] Thorwarth D, Eschmann SM, Paulsen F, Alber M. A kinetic model for dynamic [¹⁸F]-Fmiso PET data to analyse tumour hypoxia. *Phys Med Biol.* 2005;50:2209-2224.
- [6] Troost EG, Laverman P, Philippens ME, et al. Correlation of [¹⁸F] FMISO autoradiography and pimonidazole immunohistochemistry in human head and neck carcinoma xenografts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1803-1811.
- [7] Zegers CM, van Elmpt W, Wierts R, et al. Hypoxia imaging with [¹⁸F]HX4 PET in NSCLC patients: defining optimal imaging parameters. *Radiother Oncol.* 2013;109:58-64.
- [8] Buck AK, Herrmann K, Buschenfelde CM, et al. Imaging bone and soft tissue tumors with the proliferation marker [¹⁸F]fluorodeoxythymidine. *Clin Cancer Res.* 2008;14:2970-2977.
- [9] Idema AJ, Hoffmann AL, Boogaarts HD, et al. 3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine PET-derived proliferative volume predicts overall survival in high-grade glioma patients. *J Nucl Med.* 2012;53:1904-1910.
- [10] Troost EG, Bussink J, Hoffmann AL, Boerman OC, Oyen WJ, Kaanders JH. ¹⁸F-FLT PET/CT for early response monitoring and dose escalation in oropharyngeal tumors. *J Nucl Med.* 2010;51:866-874.
- [11] Aerts HJ, Dubois L, Perk L, et al. Disparity between *in vivo* EGFR expression and ⁸⁹Zr-labeled cetuximab uptake assessed with PET. *J Nucl Med.* 2009;50:123-131.
- [12] Corcoran EB, Hanson RN. Imaging EGFR and HER2 by PET and SPECT: a review. *Med Res Rev.* 2014;34:596-643.
- [13] Laking GR, Price PM. Positron emission tomographic imaging of angiogenesis and vascular function. *Br J Radiol.* 2014;76(suppl 1).
- [14] Murakami Y, Takamatsu H, Taki J, et al. ¹⁸F-labelled annexin V: a PET tracer for apoptosis imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:469-474.
- [15] Pichler BJ, Kolb A, Nagele T, Schlemmer HP. PET/MRI: paving the way for the next generation of clinical multimodality imaging applications. *J Nucl Med.* 2010;51:333-336.
- [16] Lagendijk JJ, Raaymakers BW, van Vulpen M. The magnetic resonance imaging-linac system. *Semin Radiat Oncol.* 2014;24:207-209.
- [17] Jürgenliemk-Schulz IM, Tersteeg RJ, Roesink JM, et al. MRI-guided treatment-planning optimisation in intracavitary or combined intracavitary/interstitial PDR brachytherapy using tandem ovoid applicators in locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2009;93:322-330.
- [18] Kharofa J, Morrow N, Kelly T, et al. 3-T MRI-based adaptive brachytherapy for cervix cancer: treatment technique and initial clinical outcomes. *Brachytherapy.* 2014;13:319-325.
- [19] Kim S, Loevner L, Quon H, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2009;15:986-994.
- [20] Dirix P, Vandecaveye V, De Keyzer F, Stroobants S, Hermans R, Nuyts S. Dose painting in radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: value of repeated functional imaging with ¹⁸F-FDG PET, ¹⁸F-fluoromisonidazole PET, diffusion-weighted MRI, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Nucl Med.* 2009;50:1020-1027.
- [21] Schmid MP, Fidarova E, Potter R, et al. Magnetic resonance imaging for assessment of parametrial tumour spread and regression patterns in adaptive cervix cancer radiotherapy. *Acta Oncol.* 2013;52:1384-1390.
- [22] Price JM, Robinson SP, Koh DM. Imaging hypoxia in tumours with advanced MRI. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;57:257-270.
- [23] Deviers A, Ken S, Filleron T, et al. Evaluation of the lactate-to-N-acetyl-aspartate ratio defined with magnetic resonance spectroscopic imaging before radiation therapy as a new predictive marker of the site of relapse in patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:385-393.
- [24] van der Heide UA, Houweling AC, Groenendaal G, Beets-Tan RG, Lambin P. Functional MRI for radiotherapy dose painting. *Magn Reson Imaging.* 2012;30:1216-1223.
- [25] Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology.* 2005;234:785-792.
- [26] Koukourakis MI, Mavani I, Kouklakis G, et al. Early antivascular effects of bevacizumab anti-VEGF monoclonal antibody on colorectal carcinomas assessed with functional CT imaging. *Am J Clin Oncol.* 2007;30:315-318.
- [27] Jiang T, Kambadakone A, Kulkarni NM, Zhu AX, Sahani DV. Monitoring response to antiangiogenic treatment and predicting outcomes in advanced hepatocellular carcinoma using image biomarkers, CT perfusion, tumor density, and tumor size (RECIST). *Invest Radiol.* 2012;47:11-17.
- [28] Sauter AW, Winterstein S, Spira D, et al. Multifunctional profiling of non-small cell lung cancer using ¹⁸F-FDG PET/CT and volume perfusion CT. *J Nucl Med.* 2012;53:521-529.
- [29] Tixier F, Groves AM, Goh V, et al. Correlation of intra-tumor ¹⁸F-FDG uptake heterogeneity indices with perfusion CT derived parameters in colorectal cancer. *PLoS One.* 2014;9:e99567.
- [30] Jaffray DA. Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:688-699.

- [31] van Elmpt W, Ollers M, Dingemans AM, Lambin P, De Ruyscher D. Response assessment using ^{18}F -FDG PET early in the course of radiotherapy correlates with survival in advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2012;53:1514-1520.
- [32] Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Troost EG, et al. ^{18}F -FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *J Nucl Med.* 2013;54:1528-1534.
- [33] Bollineni VR, Koole MJ, Pruijm J, et al. Dynamics of tumor hypoxia assessed by ^{18}F -FAZA PET/CT in head and neck and lung cancer patients during chemoradiation: possible implications for radiotherapy treatment planning strategies. *Radiother Oncol.* 2014;113:198-203.
- [34] Mortensen LS, Johansen J, Kallehauge J, et al. FAZA PET/CT hypoxia imaging in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy: results from the DAHANCA 24 trial. *Radiother Oncol.* 2012;105:14-20.
- [35] Servagi-Vernat S, Differding S, Hanin FX, et al. A prospective clinical study of ^{18}F -FAZA PET-CT hypoxia imaging in head and neck squamous cell carcinoma before and during radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1544-1552.
- [36] Zips D, Zophel K, Abolmaali N, et al. Exploratory prospective trial of hypoxia-specific PET imaging during radiochemotherapy in patients with locally advanced head-and-neck cancer. *Radiother Oncol.* 2012;105:21-28.
- [37] Hoeben BA, Troost EG, Span PN, et al. ^{18}F -FLT PET during radiotherapy or chemoradiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma is an early predictor of outcome. *J Nucl Med.* 2013;54:532-540.
- [38] Hoeben BA, Troost EG, Bussink J, van Herpen CM, Oyen WJ, Kaanders JH. ^{18}F -FLT PET changes during radiotherapy combined with cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Nuklearmedizin.* 2014;53:60-66.
- [39] Madani I, Duthoy W, Derie C, et al. Positron emission tomography-guided, focal-dose escalation using intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:126-135.
- [40] Leclerc M, Maingon P, Hamoir M, et al. A dose escalation study with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in T2N0, T2N1, T3N0 squamous cell carcinomas (SCC) of the oropharynx, larynx and hypopharynx using a simultaneous integrated boost (SIB) approach. *Radiother Oncol.* 2013;106:333-340.
- [41] Welz S, Pfannenber C, Reimold M, et al. Hypoxia dose-escalation with chemoradiation in head and neck cancer: planned interim analysis of a randomized study. *Radiother Oncol.* 2014;111 (suppl): S145.
- [42] Madani I, Duprez F, Boterberg T, et al. Maximum tolerated dose in a phase I trial on adaptive dose painting by numbers for head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2011;101:351-355.
- [43] Heukelom J, Hamming O, Bartelink H, et al. Adaptive and innovative Radiation Treatment FOR improving Cancer treatment outcome (ARTFORCE): a randomized controlled phase II trial for individualized treatment of head and neck cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:84.
- [44] Thorwarth D, Mönnich D, Wack LJ, et al. Validation of a hypoxia TCP model and dose painting in HNC: planned interim analysis of a phase II trial. *Radiother Oncol.* 2014;111 (suppl):S123-S124.
- [45] Leibfarth S, Monnich D, Welz S, et al. A strategy for multimodal deformable image registration to integrate PET/MR into radiotherapy treatment planning. *Acta Oncol.* 2013;52:1353-1359.
- [46] Thorwarth D, Beyer T, Boellaard R, et al. Integration of FDG-PET/CT into external beam radiation therapy planning: technical aspects and recommendations on methodological approaches. *Nuklearmedizin.* 2012;51:140-153.
- [47] Olteanu LA, Berwouts D, Madani I, et al. Comparative dosimetry of three-phase adaptive and non-adaptive dose-painting IMRT for head-and-neck cancer. *Radiother Oncol.* 2014;111:348-353.
- [48] Houweling AC, Wolf AL, Vogel WV, et al. FDG-PET and diffusion-weighted MRI in head-and-neck cancer patients: implications for dose painting. *Radiother Oncol.* 2013;106:250-254.
- [49] Groenendaal G, van den Berg CA, Korporaal JG, et al. Simultaneous MRI diffusion and perfusion imaging for tumor delineation in prostate cancer patients. *Radiother Oncol.* 2010;95:185-190.
- [50] Alber M, Thorwarth D. Multi-modality functional image guided dose escalation in the presence of uncertainties. *Radiother Oncol.* 2014;111:354-359.
- [51] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun.* 2014;5:4006.
- [52] Leijenaar RT, Carvalho S, Velazquez ER, et al. Stability of FDG-PET radiomics features: an integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol.* 2013;52:1391-1397.
- [53] Petit SF, van Elmpt WJ, Oberije CJ, et al. [^{18}F] fluorodeoxyglucose uptake patterns in lung before radiotherapy identify areas more susceptible to radiation-induced lung toxicity in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:698-705.
- [54] De Ruyscher D, Sharifi H, Defraene G, et al. Quantification of radiation-induced lung damage with CT scans: the possible benefit for radiogenomics. *Acta Oncol.* 2013;52:1405-1410.
- [55] Nijkamp J, Rossi M, Lebesque J, et al. Relating acute esophagitis to radiotherapy dose using FDG-PET in concurrent chemo-radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2013;106:118-123.
- [56] Parodi K, Paganetti H, Shih HA, et al. Patient study of *in vivo* verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:920-934.
- [57] Parodi K, Bortfeld T, Haberer T. Comparison between in-beam and offline positron emission tomography imaging of proton and carbon ion therapeutic irradiation at synchrotron- and cyclotron-based facilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:945-956.
- [58] Seravalli E, Robert C, Bauer J, et al. Monte Carlo calculations of positron emitter yields in proton radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2012;57:1659-1673.
- [59] Knopf A, Parodi K, Bortfeld T, Shih HA, Paganetti H. Systematic analysis of biological and physical limitations of proton beam range verification with offline PET/CT scans. *Phys Med Biol.* 2009;54:4477-4495.
- [60] Frey K, Unholtz D, Bauer J, et al. Automation and uncertainty analysis of a method for *in-vivo* range verification in particle therapy. *Phys Med Biol.* 2014;59:5903-5919.
- [61] Min CH, Zhu X, Winey BA, et al. Clinical application of in-room positron emission tomography for *in vivo* treatment monitoring in proton radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:183-189.
- [62] Combs SE, Bauer J, Unholtz D, et al. Monitoring of patients treat-

- ted with particle therapy using positron-emission-tomography (PET): the MIRANDA study. *BMC Cancer*. 2012;12:133.
- [63] Flynn RT, Bowen SR, Bentzen SM, Rockwell Mackie T, Jeraj R. Intensity-modulated x-ray (IMXT) versus proton (IMPT) therapy for theragnostic hypoxia-based dose painting. *Phys Med Biol*. 2008; 53:4153-4167.
- [64] Thorwarth D, Soukup M, Alber M. Dose painting with IMPT, helical tomotherapy and IMXT: a dosimetric comparison. *Radiother Oncol*. 2008;86:30-34.
- [65] Bassler N, Jakel O, Sondergaard CS, Petersen JB. Dose- and LET-painting with particle therapy. *Acta Oncol*. 2010;49:1170-1176.
- [66] Torres MA, Chang EL, Mahajan A, et al. Optimal treatment planning for skull base chordoma: photons, protons, or a combination of both? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:1033-1039.
- [67] Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, et al. Post-surgical use of radioiodine (^{131}I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:651-659.
- [68] Sherman SL. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361:501-511.
- [69] Wiseman GA, Kvols LK. Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled MIBG and somatostatin analogues. *Semin Nucl Med*. 1995;25:272-278.
- [70] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369:213-223.
- [71] Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 738-746.
- [72] D'Huyvetter M, Xavier C, Caveliers V, Lahoutte T, Muylldermans S, Devoogdt N. Radiolabeled nanobodies as theranostic tools in targeted radionuclide therapy of cancer. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014; 11:1939-1954.
- [73] Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. ^{90}Y trium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:308-313.
- [74] Mortimer JE, Bading JR, Colcher DM, et al. Functional imaging of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer using ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab PET. *J Nucl Med*. 2014;55: 23-29.
- [75] Janjigian YY, Viola-Villegas N, Holland JP, et al. Monitoring afatinib treatment in HER2-positive gastric cancer with ^{18}F -FDG and ^{89}Zr -trastuzumab PET. *J Nucl Med*. 2013;54:936-943.
- [76] Van den Abbeele AD, Gatsonis C, de Vries DJ, et al. ACRIN 6665/RTOG 0132 phase II trial of neoadjuvant imatinib mesylate for operable malignant gastrointestinal stromal tumor: monitoring with ^{18}F -FDG PET and correlation with genotype and GLUT4 expression. *J Nucl Med*. 2012;53:567-574.
- [77] Demetri GD, Heinrich MC, Fletcher JA, et al. Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of gastrointestinal stromal tumor patients treated with sunitinib malate after imatinib failure. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5902-5909.
- [78] Koi L, Bergmann R, Bruchner K, et al. Radiolabeled anti-EGFR-antibody improves local tumor control after external beam radiotherapy and offers theragnostic potential. *Radiother Oncol*. 2014;110:362-369.

(收稿日期:2021-05-25)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2021 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP (adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷

CI (confidence interval), 可信区间

CT (computed tomography), 计算机断层摄影术

CV (coefficient of variation), 变异系数

DNA (deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸

HAV (hepatitis A virus), 甲型肝炎病毒

Hb (hemoglobin), 血红蛋白

HBsAg (hepatitis B surface antigen), 乙型肝炎表面抗原

HBV (hepatitis B virus), 乙型肝炎病毒

HCV (hepatitis C virus), 丙型肝炎病毒

MRI (magnetic resonance imaging), 磁共振成像

PCR (polymerase chain reaction), 聚合酶链反应

PET (positron emission tomography), 正电子发射断层摄影术

PLT (platelet count), 血小板计数

RBC (red blood cells), 红细胞

RNA (ribonucleic acid), 核糖核酸

SPECT (single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机断层摄影术

WBC (white blood cells), 白细胞

WHO (World Health Organization), 世界卫生组织

本刊编辑部