

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像在诊断口腔恶性肿瘤及颈部转移淋巴结中的比较

林美燕¹ 陈珍英² 史继云³ 郑珂⁴ 缪蔚冰¹

¹福建医科大学附属第一医院核医学科,福州 350005;²福建医科大学附属第一医院滨海院区国家区域医疗中心核医学科,福州 350212;³中国科学院生物物理研究所生物大分子重点实验室,北京 100101;⁴福建医科大学附属第一医院病理科,福州 350005

通信作者:缪蔚冰, Email: miaoweibing@126.com

【摘要】 目的 比较 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -联脒尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体(3PRGD₂)SPECT/CT 与 ^{18}F -FDG PET/CT 在口腔恶性肿瘤及颈部转移淋巴结中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2019 年 10 月间在福建医科大学附属第一医院行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 和 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的 22 例口腔恶性肿瘤患者[男 16 例、女 6 例,年龄(56.9±9.8)岁]。以病理为诊断“金标准”,通过 McNemar 检验比较 2 种显像对颈部转移淋巴结的诊断价值。采用 ROC 曲线分析 2 种显像诊断转移淋巴结的效能;采用 Spearman 秩相关分析病灶整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 摄取的相关性。**结果** $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 和 ^{18}F -FDG PET/CT 均能检出所有原发灶。基于患者、颈侧、淋巴结分区及淋巴结病灶分析,2 种显像诊断颈部转移淋巴结的灵敏度、特异性及准确性差异均无统计学意义(χ^2 值:0~3.36,均 $P>0.05$)。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 和 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断颈部转移淋巴结的 SUV_{max} AUC 分别为 0.825 和 0.855,诊断灵敏度、特异性、准确性分别为 71.9%(23/32)、93.9%(92/98)、88.5%(115/130)和 78.1%(25/32)、93.9%(92/98)、90.0%(117/130),差异均无统计学意义(χ^2 值:0.05~0.10,均 $P>0.05$)。原发灶及颈部转移淋巴结 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SUV_{max} 与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达均呈正相关(r_s 值:0.58、0.51, P 值:0.019、0.013)。**结论** $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像对口腔恶性肿瘤和颈部淋巴结转移的诊断具有良好的价值,与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像相当。

【关键词】 口腔肿瘤;肽类;环;铈;淋巴转移;体层摄影术,发射型计算机,单光子;体层摄影术,X 线计算机

基金项目:福建省省级临床重点专科建设项目(2023SZDZK-HYXK);福建省科技创新联合基金项目(2021Y9134);福建医科大学启航基金(2021QH1097)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240714-00256

Comparison of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT and ^{18}F -FDG PET/CT imaging in the diagnosis of oral malignancy and cervical lymph node metastases

Lin Meiyang¹, Chen Zhenying², Shi Jiyun³, Zheng Ke⁴, Miao Weibing¹

¹Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China; ²Department of Nuclear Medicine, National Regional Medical Center, Binhai Campus of the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350212, China; ³Key Laboratory of Biomacromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; ⁴Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China

Corresponding author: Miao Weibing, Email: miaoweibing@126.com

【Abstract】 Objective To compare $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -hydrazinonicotinamide-(polyethylene glycol)₄-E((polyethylene glycol)₄-c((Arg-Gly-Asp)fK))₂(3PRGD₂) SPECT/CT with ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of patients with oral malignancy and cervical lymph node metastases. **Methods** From January 2019 to October 2019, 22 patients (16 males, 6 females; age (56.9±9.8) years) with oral malignancy who underwent both $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT and ^{18}F -FDG PET/CT at the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University were retrospectively analyzed. The pathology was used as the gold standard, and McNemar test was used to compare the diagnostic efficacy of the two imaging methods for cervical lymph node metastases. ROC curve analysis was performed to determine the diagnostic performance for lymph node metastases. The correlation between $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ uptake and integrin $\alpha_v\beta_3$ expression was analyzed by Spearman rank correlation analysis.

Results Both imaging modalities identified all primary tumors. Diagnostic efficiency analyses based on patient, neck side, nodal region and lymph node all showed that there were no significant differences in the sensitivity, specificity and accuracy between the two imaging modalities in diagnosing cervical metastatic lymph nodes (χ^2 values: 0–3.36, all $P>0.05$). The AUC of $\text{SUV}_{\max}$ in metastatic lymph nodes detected by $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ and ^{18}F -FDG imaging were 0.825 and 0.855, with the sensitivity, specificity and accuracy of 71.9% (23/32), 93.9% (92/98), 88.5% (115/130) and 78.1% (25/32), 93.9% (92/98), 90.0% (117/130), respectively (χ^2 values: 0.05–0.10, all $P>0.05$). $\text{SUV}_{\max}$ of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ in primary tumors and cervical metastatic lymph nodes were positively correlated with the expression of integrin $\alpha_v\beta_3$ (r_s values: 0.58, 0.51, P values: 0.019, 0.013). **Conclusion** $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT is a valuable diagnostic tool for oral malignancy and cervical lymph node metastases, which is comparable to ^{18}F -FDG PET/CT.

【Key words】 Mouth neoplasms; Peptides, cyclic; Technetium; Lymphatic metastasis; Tomography, emission-computed, single-photon; Tomography, X-ray computed

Fund program: Provincial Clinical Key Specialty of Fujian (2023SZDZK-HYXK); Joint Funds for the Innovation of Science and Technology of Fujian Province (2021Y9134); Startup Fund for Scientific Research of Fujian Medical University (2021QH1097)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240714-00256

口腔恶性肿瘤是头颈部最常见的恶性肿瘤,5 年存活率约为 50%~60%^[1]。颈部淋巴结转移是患者不良预后的最主要因素^[2]。准确的颈部淋巴结分期对患者确定合适治疗方法及预后评估至关重要。整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体显著表达于恶性肿瘤细胞表面和新生血管内皮细胞,正常细胞不表达或表达很低。靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -联胍尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体 {hydrazinonicotinamide-(polyethylene glycol)₄-E[(polyethylene glycol)₄-c((Arg-Gly-Asp)fk)]₂, 3PRGD₂} 被广泛应用于多种恶性肿瘤(如肺癌、乳腺癌等)的诊断及疗效评估^[3-4]。但目前国内外鲜有关于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 在口腔恶性肿瘤中的临床应用研究。 ^{18}F -FDG PET/CT 显像对口腔恶性肿瘤的诊断和分期具有较高的灵敏度和特异性^[5]。与 ^{18}F -FDG PET/CT 相比, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 配制条件简单, SPECT/CT 更加普及、经济。本研究通过与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像对比,探讨 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像对口腔恶性肿瘤及颈部淋巴结转移的诊断价值。

资料与方法

1. 研究对象。本研究为回顾性研究,收集 2019 年 1 月至 2019 年 10 月在福建医科大学附属第一医院行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 和 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的 22 例口腔占位患者,其中男 16 例、女 6 例,年龄(56.9±9.8)岁(范围:43~79 岁)。所有口腔病灶经手术或穿刺活组织检查(简称活检)病理确诊;淋巴结以手术病理为诊断标准。纳入标准:发现口腔占位并怀疑恶性肿瘤可能性大、计划手术及行颈部淋巴结清扫的患者;患者在治疗前 1 周(非同日)

行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 和 ^{18}F -FDG 显像。口腔恶性肿瘤定义根据国际疾病分类(international classification of diseases, ICD)肿瘤学编码(ICD-10)^[6],包括唇(C00)、舌底(C01)、舌的其他部位(C02)、牙龈(C03)、口底(C04)、腭(C05)、口腔(C06)的其他未具体说明的部位。排除标准:(1)口腔恶性肿瘤复发,或显像前已行放化疗;(2)显像前 3 d 内行口腔占位或颈部淋巴结穿刺活检者;(3)怀孕或哺乳期妇女。本研究获得福建医科大学附属第一医院伦理委员会批准(批件号:闽医大附一伦理医研[2018]213 号),患者均签署知情同意书。

2. 检查方法。(1) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像。3PRGD₂ 药盒由北京大学医学同位素研究中心提供。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 溶液的制备流程参考文献[7],其放化纯>95%。按体质量经静脉注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 11.1 MBq/kg 后 30 min,患者取仰卧位,双臂放于身体两侧,使用 Symbia Intevo 16 SPECT/CT 仪(德国 Siemens 公司)进行显像。全身平面显像:矩阵 1 024×256,扫描速度 15 cm/min。头颈部断层显像选用 SPECT/CT 定量采集模块,矩阵 256×256,放大倍数 1.0 倍,30 s/帧;CT 扫描的管电压为 130 kV,管电流为 2 mA。

(2) ^{18}F -FDG PET/CT 显像。 ^{18}F -FDG 购自南京江原安迪科正电子研究发展有限公司福州分公司。患者显像前禁食 6 h 以上,血糖<7.2 mmol/L。按体质量静脉注射 ^{18}F -FDG 3.7 MBq/kg 后嘱患者安静休息约 60 min,然后使用 Biography mCT(64) PET/CT 仪(德国 Siemens 公司)进行显像:低剂量 CT 扫描后,行 PET 扫描(每个床位 2 min,6~7 个床位),扫描范围为颅顶至股骨中段。

3. 图像分析。2 种显像图像分别由 2 名有 10 年

以上诊断经验的核医学科医师进行双盲分析,意见不一致时经协商达成共识。(1)视觉半定量分析。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂、 ^{18}F -FDG 显像口腔及颈部淋巴结存在显像剂摄取高于周围本底组织(或对侧颈部)且相应部位 CT 有明确病灶,视为阳性病灶。CT 见异常密度影,而未见显像剂异常摄取者,视为阴性病灶。(2)定量分析。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 图像分析:在 SPECT/CT 融合图像上对显像剂摄取异常增高的病灶进行定位,沿病灶摄取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 边缘勾画感兴趣体积(volume of Interest, VOI),通过 XSPECT Quant 定量软件(德国 Siemens 公司)计算 SUV_{max} 。 ^{18}F -FDG 图像分析:在 PET/CT 融合图像上对代谢异常增高的病灶进行定位,测定 ^{18}F -FDG SUV_{max} 。根据美国癌症联合委员会第 8 版对口腔癌进行 T 分期,参照文献[8]对颈部淋巴结进行分区。选取显像剂摄取较高的淋巴结进行分析,尽可能每个颈部区域测量至少 1 个淋巴结 SUV_{max} ,当可测量病灶较多时,每个颈部区域测量不超过 5 个。

4.组织病理学分析。由经验丰富的病理科医师判定口腔病灶的病理类型和颈部淋巴结的转移情况。对口腔病灶及颈部淋巴结的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达行免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)分析,表达强度 1 级(弱阳性)、2 级(中等强度阳性)和 3 级(强阳性)均为阳性,0 级为阴性^[9]。

5.统计学分析。应用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,2 组间比较采用 Wilcoxon 符号秩检验;定性资料以频数(百分比)表示。2 组间等级资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用 McNemar 检验比较 2 种显像诊断颈部淋巴结转移的灵敏度、特异性及准确性。采用 ROC 曲线分析 2 种显像的 SUV_{max} 最佳阈值及诊断效能,计算 AUC 并行 Delong 检验。采用 Pearson 相关或 Spearman 秩相关分析数据的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异或相关性有统计学意义。

结 果

1.患者一般情况。22 例患者共有 23 个口腔病灶,包括舌底 3 个、舌 6 个、牙龈 2 个、口底 6 个、腭部 2 个和颊部 4 个,病理均为恶性;原发灶临床 T 分期为 T1 0 个、T2 5 个、T3 3 个、T4 15 个。其中 19 例患者经手术确诊 20 个口腔原发灶,病理分别为 17 个鳞状细胞癌、1 个血管肉瘤和 2 个腺样囊性癌;共清

扫 96 个颈部区域、821 个颈部淋巴结,其中 9 例患者、19 个颈部区域共 45 个颈部淋巴结转移(I 区 24 个、II 区 16 个、III 区 5 个);阴性淋巴结共 77 个区域,776 个。另 3 例患者经穿刺活检确诊 3 个口腔原发灶,颈部淋巴结未行手术,不纳入淋巴结相关统计学分析。

2.原发灶显像结果。23 个原发灶的肿瘤长径为 (3.26 ± 1.22) cm(范围:1.22 ~ 6.10 cm)。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 和 ^{18}F -FDG PET/CT 显像均能显示所有原发灶(典型病例图像见图 1)。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 及 ^{18}F -FDG 的 SUV_{max} 分别为 5.94 ± 1.71 、 15.18 ± 5.87 ,二者无明显相关性($r = 0.19$, $P = 0.376$)。

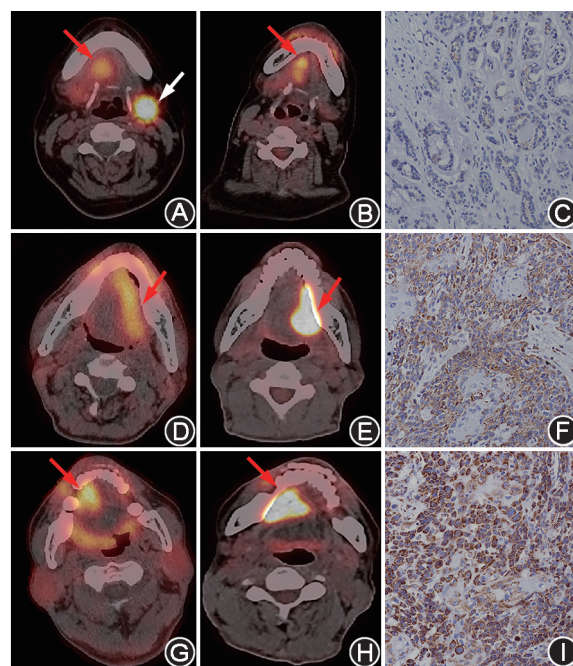


图 1 口腔恶性肿瘤患者 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -联胍尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体(3PRGD₂) SPECT/CT(A、D、G)和 ^{18}F -FDG PET/CT(B、E、H)显像图(红箭头示口腔肿瘤,白箭头示左侧颌下腺)及免疫组织化学检查图(EnVision 两步法 $\times 200$;C、F、I)。A~C.右口底腺样囊性癌患者(女,49 岁), $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像 SUV_{max} 为 4.96, ^{18}F -FDG PET/CT 显像 SUV_{max} 为 9.03,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达为 1 级;D~F.左舌高分化鳞状细胞癌患者(男,48 岁), $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像 SUV_{max} 为 5.27, ^{18}F -FDG PET/CT 显像 SUV_{max} 为 11.60,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达为 2 级;G~I.右口底浸润性高-中分化鳞状细胞癌患者(男,56 岁), $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像 SUV_{max} 为 6.54, ^{18}F -FDG PET/CT 显像 SUV_{max} 为 8.82,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达为 3 级

3.颈部淋巴结显像结果。(1)视觉半定量分析。基于患者分析, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 和 ^{18}F -FDG PET/CT 显像诊断颈部转移淋巴结的灵敏度、特异

性、准确性分别为 9/9、5/10、14/19 和 8/9、7/10、15/19; 基于颈侧分析, 2 种显像上述各诊断指标分别为 11/11、10/19、70.0% (21/30) 和 10/11、15/19、83.3% (25/30); 基于颈部淋巴结分区, 2 种显像上述各诊断指标分别为 18/19、81.8% (63/77)、84.4% (81/96) 和 17/19、87.0% (67/77)、87.5% (84/96); 基于淋巴结病灶判断时, 上述各诊断指标分别为 62.2% (28/45)、96.5% (749/776)、94.6% (777/821) 和 68.9% (31/45)、97.7% (758/776)、96.1% (789/821); 上述差异均无统计学意义 (χ^2 值: 0~3.36, 均 $P>0.05$)。典型病例图像见图 2。

(2) 定量分析。共测量 130 个颈部淋巴结 (转移 32 个, 阴性 98 个) 的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SUV_{max} 和 ^{18}F -

FDG SUV_{max}, 且两者在颈部转移淋巴结均高于阴性淋巴结 [$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂: 2.48 (1.57, 3.12) 和 1.33 (0.96, 1.82); ^{18}F -FDG: 5.15 (2.93, 8.70) 和 1.40 (0.99, 2.00)], 差异均有统计学意义 (Z 值: -5.51、-6.01, 均 $P<0.001$)。颈部转移淋巴结的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SUV_{max} 和 ^{18}F -FDG SUV_{max} 无明显相关性 ($r_s=0.32, P=0.079$)。ROC 曲线 (图 3) 示, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 和 ^{18}F -FDG 显像判断颈部淋巴结转移的 SUV_{max} 最佳界值分别为 2.32 和 2.85; AUC 分别为 0.825 (95% CI: 0.735~0.915) 和 0.855 (95% CI: 0.751~0.958), 差异无统计学意义 ($Z=0.55, P=0.583$); 诊断的灵敏度、特异性、准确性分别为 71.9% (23/32)、93.9% (92/98)、88.5% (115/130) 和

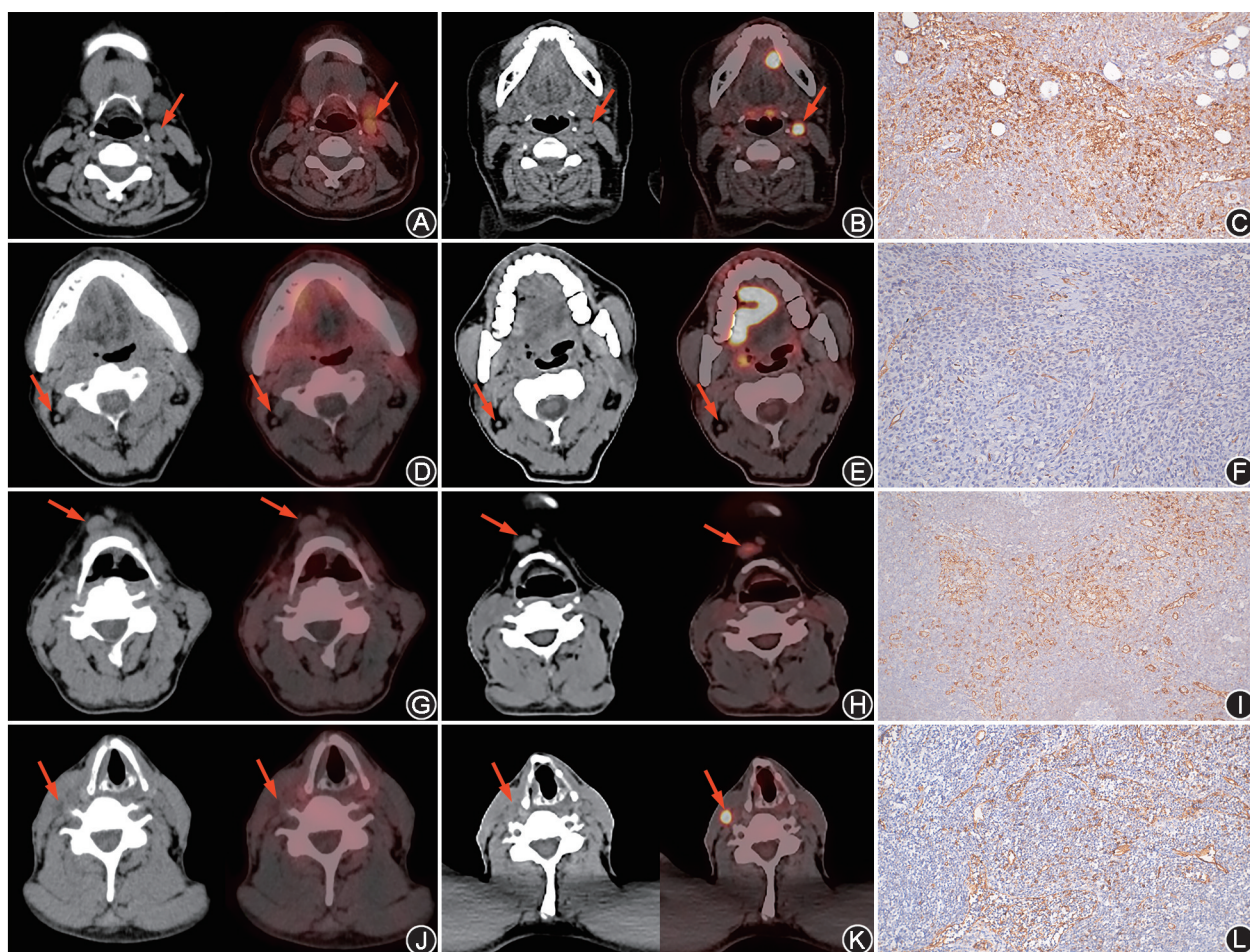


图 2 口腔恶性肿瘤患者颈部淋巴结 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -联胍尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体 (3PRGD₂) SPECT/CT (A、D、G、J; 箭头示颈部淋巴结) 和 ^{18}F -FDG PET/CT (B、E、H、K; 箭头示颈部淋巴结) 显像图及免疫组织化学检查图 (EnVision 两步法 $\times 200$; C、F、I、L)。A~C. 左舌高-中分化鳞状细胞癌患者 (女, 61 岁), 2 种显像左颈 II 区均见一显像剂异常高摄取的淋巴结, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 显像 SUV_{max} 为 3.97, ^{18}F -FDG 显像 SUV_{max} 为 9.40, 手术病理示转移淋巴结, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达为 2 级; D~F. 舌中分化鳞状细胞癌患者 (男, 52 岁), 2 种显像右颈 II 区均见一小淋巴结, 显像剂摄取均未见明显增高, 手术病理示阴性淋巴结, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达为 0 级; G~I. 舌中分化鳞状细胞癌患者 (男, 52 岁), 右颈 I 区淋巴结 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 摄取不高, ^{18}F -FDG 摄取异常增高, SUV_{max} 为 3.40, 手术病理示阴性淋巴结, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达为 1 级; J~L. 舌中分化鳞状细胞癌患者 (男, 52 岁), 右颈 III 区淋巴结 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 摄取不高, ^{18}F -FDG 摄取明显异常增高, SUV_{max} 为 9.91, 手术病理示转移淋巴结, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达为 1 级

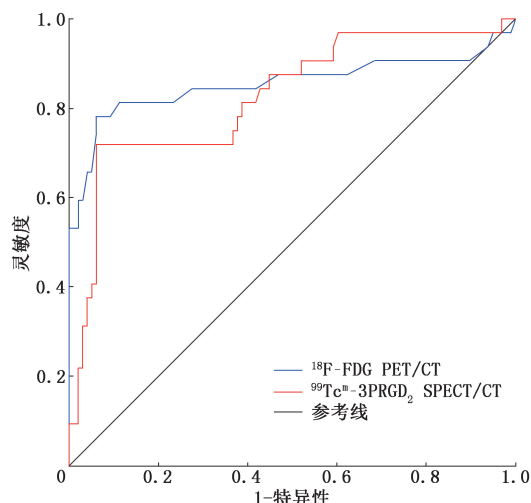


图3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -联肼尼克酰胺-3 聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体(3PRGD₂) SPECT/CT 与 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断 22 例口腔恶性肿瘤患者的 130 个颈部淋巴结转移的 ROC 曲线

78.1% (25/32)、93.9% (92/98)、90.0% (117/130), 差异均无统计学意义(χ^2 值: 0.05~0.10, 均 $P>0.05$)。

4. 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达。经手术切除的 20 个口腔原发灶整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达水平与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SUV_{max} 呈正相关($r_s=0.58, P=0.019$)。17 例患者的 57 个颈部淋巴结(转移 23 个, 阴性 34 个)行 IHC 检测整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的表达强度。颈部转移淋巴结 $\alpha_v\beta_3$ 表达强度与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SUV_{max} 呈正相关($r_s=0.51, P=0.013$)。转移淋巴结整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达 1~3 级分别为 10、10 和 3 个, 阴性淋巴结 0~3 级分别为 1、23、9 和 1 个, 二者差异有统计学意义($Z=-2.22, P=0.027$)。

讨 论

口腔恶性肿瘤颈部淋巴结转移是影响其复发率和生存率的最重要因素^[10]。整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在活化的血管内皮细胞高表达, 在调节肿瘤生长、侵袭及转移方面发挥关键作用^[3]。口腔鳞状细胞癌整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体高表达^[11], ^{68}Ga 标记的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)显像剂在口腔鳞状细胞癌的诊断中显示出良好的特异性和对比度^[12]。与 ^{68}Ga -RGD 相比, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 是一种更为经济且更易于配制的 SPECT/CT 探针。

本研究中, 口腔原发灶和颈部转移淋巴结的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SUV_{max} 与 ^{18}F -FDG SUV_{max} 无明显相关性($r_s=0.19, P=0.376; r_s=0.32, P=0.079$)。既往有 43 例乳腺癌患者的研究表明乳腺癌的 ^{68}Ga -RGD 与 ^{18}F -FDG 无显著相关性^[13]; 但另有研究发现肺癌、食管

癌的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 和 ^{18}F -FDG 呈正相关($r=0.40, P<0.001; r=0.66, P<0.001$)^[3,14]。研究结果存在差异的原因可能是: 第一, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 和 ^{18}F -FDG 的生物摄取机制存在差异, RGD 通过与肿瘤细胞及新生血管内皮细胞表达的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 特异性结合反映肿瘤新生血管的增殖情况, 而 FDG 反映肿瘤细胞摄取葡萄糖的程度; 第二, 不同部位、不同病理类型恶性肿瘤摄取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 与 ^{18}F -FDG 的程度可能不一致。因此, 口腔恶性肿瘤摄取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 与 ^{18}F -FDG 的相关性有待日后加大样本量、完善实验方案后进一步验证。

本研究视觉半定量分析及 ROC 曲线分析均显示, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 诊断颈部转移淋巴结的特异性与 ^{18}F -FDG PET/CT 无明显差异, 这与既往 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 和 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断肺癌淋巴结转移及乳腺癌腋窝淋巴结的研究相符^[3]。虽然差异无统计学意义, 但 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断颈部淋巴结转移的灵敏度数值高于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT (ROC 曲线分析: 78.1% 和 71.9%), 可能是由于 SPECT/CT 空间分辨率和灵敏度均不如 PET/CT。本研究 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断转移淋巴结的灵敏度、特异性分别为 68.9%、97.7% (基于淋巴结病灶), ROC 曲线示 ^{18}F -FDG SUV_{max} 最佳界值为 2.85, 与既往研究结果相符^[5,15]。本研究结果表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SPECT/CT 显像对口腔恶性肿瘤及颈部转移淋巴结的诊断具有良好的价值, 与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像相当。

本研究发现原发灶、颈部转移淋巴结 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SUV_{max} 与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达存在相关性($r_s=0.58, P=0.019; r_s=0.51, P=0.013$); 而转移淋巴结与阴性淋巴结整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达强度差异有统计学意义($Z=-2.22, P=0.027$)。上述结果表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ SUV_{max} 可能反映口腔恶性肿瘤细胞及肿瘤新生血管的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 表达强度, 验证了整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体在增殖的肿瘤细胞高度表达, 而在正常细胞表达很低。基于整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的分子显像可能是预测和评估口腔恶性肿瘤抗 $\alpha_v\beta_3$ 受体治疗或抗血管生成治疗的有效手段^[3]。

本研究具有以下几点局限性: 第一, 本研究系单中心回顾性研究, 样本量较小, 可能存在一定选择偏倚; 第二, 口腔恶性肿瘤患者可能因存在义齿等植入物或 PET/CT 显像时手臂上举, 导致测得的 SUV_{max} 受影响; 第三, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD₂ 溶液中含有少部分游

离 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4^-$,其被颈部腺体浓聚可能影响淋巴结显像剂摄取的判断。

综上所述,较低成本的 $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT/CT 诊断口腔恶性肿瘤及颈部淋巴结转移的灵敏度、特异性及准确性与 ^{18}F -FDG PET/CT 相当。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 感谢北京大学医学同位素研究中心提供 3PRGD₂ 试剂盒

作者贡献声明 林美燕:研究实施,论文撰写、数据整理;陈珍英:统计学分析、研究指导;史继云:研究指导与实施;郑珂:研究实施;缪蔚冰:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Brag F, Ferlay J, Soerjomatarm I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Sharma P, Shah SV, Taneja C, et al. A prospective study of prognostic factors for recurrence in early oral tongue cancer[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7 (11): 2559-2562. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6890.3611.
- [3] Xiao L, Xin J. Advances in clinical oncology research on ^{99m}Tc -3PRGD₂ SPECT imaging[J]. Front Oncol, 2022, 12: 898764. DOI:10.3389/fonc.2022.898764.
- [4] 陈珍英,傅芳萌,郑山,等. $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ SPECT 显像对乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解的预测价值及与 ^{18}F -FDG PET/CT 的对比研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(2): 96-103. DOI:10.3760/cma.j.cn 321828-20210906-00314. Chen ZY, Fu FM, Zheng S, et al. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using $^{99}\text{Tc}^m$ -3PRGD₂ imaging in comparison to ^{18}F -FDG imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(2): 96-103. DOI:10.3760/cma.j.cn 321828-20210906-00314.
- [5] Linz C, Brands RC, Herterich T, et al. Accuracy of 18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomographic/computed tomographic imaging in primary staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(4): e217083. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.7083.
- [6] Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors[J]. Cancer, 2000, 88(12): 2887. DOI:10.1002/1097-0142(20000615)88:12<2887::aid-cncr32>3.0.co;2-f.
- [7] 刘昭飞,贾兵,史继云,等. $^{99}\text{Tc}^m$ -RGD 环肽二聚体的制备及其体内外评价[J]. 中华核医学杂志, 2007, 27(4): 205-209. Liu ZF, Jia B, Shi JY, et al. Preparation of $^{99}\text{Tc}^m$ labeled cyclic RGDfK dimer and its *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. Chin J Nucl Med, 2007, 27(4): 205-209.
- [8] Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines[J]. Radiother Oncol, 2014, 110(1): 172-181. DOI:10.1016/j.radonc.2013.10.010.
- [9] Xiong Y, Bai Y, Leong N, et al. Immunohistochemical detection of mutations in the epidermal growth factor receptor gene in lung adenocarcinomas using mutation-specific antibodies[J]. Diagn Pathol, 2013, 8: 27. DOI:10.1186/1746-1596-8-27.
- [10] Voss JO, Freund L, Neumann F, et al. Prognostic value of lymph node involvement in oral squamous cell carcinoma[J]. Clin Oral Investig, 2022, 26(11): 6711-6720. DOI:10.1007/s00784-022-04630-7.
- [11] Montenegro CF, Casali BC, Lino RLB, et al. Inhibition of $\alpha_v\beta_3$ integrin induces loss of cell directionality of oral squamous carcinoma cells (OSCC) [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176226. DOI:10.1371/journal.pone.0176226.
- [12] Lobeek D, Rijpkema M, Terry S, et al. Imaging angiogenesis in patients with head and neck squamous cell carcinomas by [^{68}Ga] Ga-DOTA-E-[c(RGDfK)]₂ PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(11): 2647-2655. DOI:10.1007/s00259-020-04766-2.
- [13] Yoon HJ, Kang KW, Chun IK, et al. Correlation of breast cancer subtypes, based on estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2, with functional imaging parameters from ^{68}Ga -RGD PET/CT and ^{18}F -FDG PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(8): 1534-1543. DOI:10.1007/s00259-014-2744-4.
- [14] Zheng S, Chen Z, Huang C, et al. [^{99m}Tc] 3PRGD₂ for integrin receptor imaging of esophageal cancer: a comparative study with [^{18}F] FDG PET/CT[J]. Ann Nucl Med, 2019, 33(2): 135-143. DOI:10.1007/s12149-018-1315-3.
- [15] Niu L, Zheng D, Wang D, et al. Accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT in detection of neck metastases of oral squamous cell carcinoma in patients without large palpable lymph nodes[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2020, 129(4): 418-426. DOI:10.1016/j.oooo.2019.09.005.

(收稿日期:2024-07-14)