

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2009.12.016

# 卵巢癌<sup>99m</sup>Tc-MIBI 显像与化疗疗效的相关性

刘楠楠<sup>1</sup>, 申东兰<sup>1</sup>, 陈晓秋<sup>1</sup>, 何艳玲<sup>1</sup>, 高 宙<sup>2</sup>, 胡 疏<sup>2</sup>

## Correlation Between <sup>99m</sup>Tc-MIBI Scintigraphy of Ovarian Cancer and Efficacy of Chemotherapy

LIU Nan-nan<sup>1</sup>, SHEN Dong-lan<sup>1</sup>, CHEN Xiao-qi<sup>1</sup>, HE Yan-ling<sup>1</sup>, GAO Zhou<sup>2</sup>, HU Shu<sup>2</sup>

1. Department of Oncology Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China, 2. Department of Nuclear Medicine

Corresponding Author: SHEN Dong-lan, E-mail: sz-sdl@yahoo.com.cn

**Abstract: Objective** To evaluate the relationship between the <sup>99m</sup>Tc-MIBI Scintigraphy of ovarian cancer and the efficacy of chemotherapy. **Methods** Twenty-eight patients with advanced ovarian cancer underwent <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigraphy. Static planar images were taken at 10 min and 60 min after scintigraphy. Meanwhile technique of region-of-interest (ROI) was used to calculate T/ N and retention indices of <sup>99m</sup>Tc -MIBI. Each patient received chemotherapy of TP. **Results** The patients with low T/N and low retention indices had poor efficacy of chemotherapy. The patients with high T/N and high retention have good efficacy of chemotherapy. There was significant difference between two groups. **Conclusion** The <sup>99m</sup>Tc-MIBI Scintigraphy may be used to evaluate the efficacy of chemotherapy in ovarian cancer, and thus can offer theoretical basis for individual therapy.

**Key words:** <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi; Ovarian Cancer; Chemotherapy

**摘要:目的** 探讨卵巢癌<sup>99m</sup>Tc-MIBI 显像与化疗疗效的关系及临床意义。**方法** 对 28 例卵巢癌复发患者进行<sup>99m</sup>Tc-MIBI 显像,采集 10 min 及 60 min 两时相的平面像,采用感兴趣区(ROI)技术计算早期和延迟相肿瘤/非肿瘤(T/N)比值及滞留指数(RI);采用 TP 方案进行化疗,并与 T/N、滞留指数进行相关性分析。**结果** T/N 比值及滞留指数低者,对化疗不敏感;T/N 比值高、滞留指数高者,化疗有效,差异有统计学意义。**结论** <sup>99m</sup>Tc-MIBI 亲肿瘤显像能预测卵巢癌化疗敏感性,为临床个体化治疗提供理论依据。

**关键词:** <sup>99m</sup>Tc-甲氧基异丁基异腈;卵巢癌;化疗

**中图分类号:**R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2009)12-1050-04

### 0 引言

卵巢癌细胞耐药是降低患者 5 年生存率的关键问题,而肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是导致肿瘤化疗失败的主要原因。耐药标志物 P-gp、Topo II α、GST-π 等的表达检测可为卵巢癌化疗疗效的判断及药物的选择提供理论依据<sup>[1]</sup>。但目前检测技术均需体外肿瘤标本,并且受实验的精确度、肿瘤的样本差异以及各种技术敏感度和特异性的限制。放射性核素<sup>99m</sup>Tc 标记的甲氧基异丁基异腈(MIBI)是一种亲脂性阳离子亲肿瘤显像剂,

是 P-gp、MRP 共同的转运底物<sup>[2-3]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-MIBI 显像阴性,提示多药耐药,对具有 MDR 表型的药物如 ADM、VP16、长春碱类、紫杉醇等<sup>[4]</sup>耐药,可快速、无创性预测卵巢癌化疗疗效,评估预后。本文观察 28 例卵巢癌复发患者化疗疗效与肿瘤细胞<sup>99m</sup>Tc-MIBI 摄取间的关系,探讨<sup>99m</sup>Tc-MIBI 亲肿瘤显像在预测卵巢癌化疗敏感度中的价值,现将结果报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

28 例卵巢癌患者,均来自北京大学深圳医院 2006 年 3 月~2008 年 5 月肿瘤内科收治的肿瘤细胞减灭术后病理确诊的住院病人,年龄 27~58 岁,中位年龄 49 岁,Karnofsky 评分≥60 分,预计生存期>3 个月,心电图、血常规、肝肾功能正常,至少有一个影像学检查显示的可测量病灶,肿瘤大小为 2.0

收稿日期:2008-08-05;修回日期:2008-10-27

基金项目:广东省深圳市科技局基金资助项目(JH200505270418B)

作者单位:1. 518036 广东深圳,北京大学深圳医院肿瘤科,2. 核医学科

通信作者:申东兰, E-mail: sz\_sdl@yahoo.com.cn

作者简介:刘楠楠(1971-),女,硕士,副主任医师,主要从事恶性肿瘤的临床及科研教学工作

cm 以上。组织学分型按 WHO 标准,其中浆液性乳头状囊腺癌 26 例,低分化腺癌 2 例。术后 TNM 分期:ⅡB 期 1 例,ⅡC 期 2 例,Ⅲ A 期 10 例,Ⅲ B 期 12 例,Ⅲ C 期 3 例,其中 2 例低分化腺癌分期均为 Ⅲ B 期,术后有无残留灶情况不详。其中 26 例患者曾行术后辅助化疗,分别完成 1~8 个疗程化疗,共进行了 130 个疗程化疗,中位化疗疗程为 5 个。化疗方案有:CEP、TP 方案,其中 8 例为紫杉醇全身化疗加顺铂腹腔化疗,10 例患者为外院手术及化疗,化疗方案不详。28 例患者术后、化疗后影像学检查均未见阳性病灶,CA125 在正常范围。在术后、化疗结束后最短 6 月,最长 4 年 3 月,发现 CA125 升高,影像学检查发现包块,提示肿瘤复发,中位无疾病进展期为 15.6 月。试验中遵循的程序符合人体试验委员会所制定的伦理学标准,所有受检者在检查以前,均被告知本研究的目的和检查过程以及检查的注意事项,征得本人同意后方进行检查。

1.2 显像方法

从肘静脉注入 <sup>99m</sup>Tc-MIBI 740 MBq 后,于 10 min 和 60 min 采集图像。显像前请富有经验的 B 型超声医师在腹部或盆腔肿块体表相应位置做出标记。MIBI 显像采用 Siemens ECON/ICOP 型 SPECT 显像仪,使用平行孔高分辨准直器,矩阵为 256×256,Zoom 值 1.78,能窗宽度 20%,行早期和延迟显像图像采集。显像结果由两名核医学科专业医师共同阅读。应用计算机自动软件系统中的 Region 分析软件,在肿块部位(T)和正常组织(N)分别框取相同形状和大小的感兴趣区,分别测定早期、延迟期肿瘤部位(T)及对侧相应部位(N)放射性计数均值,求出肿瘤患者 MIBI 显像早期 T/N 比和延迟相 T/N 的比值,并计算 <sup>99m</sup>Tc-MIBI 在肿瘤组织滞留指数。滞留指数 = (延迟摄取比值 - 早期摄取比值) / 早期摄取比值 × 100%。

1.3 治疗方法

所有病例均接受 TP 方案化疗,紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天静脉滴注,顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>,第 2 天静脉滴注,21 天为一个周期。化疗前常规予 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂预防胃肠道反应,并予水化利尿。用紫杉醇前 12 h 及 6 h 分别口服地塞米松 20 mg,给药前 30 min 予苯海拉明 50 mg 肌肉注射,西米替丁 300 mg 静脉注射,并在紫杉醇滴注时监测血压、心率、呼吸。

1.4 疗效评价

化疗 2 个疗程后评价疗效,按 WHO 统一标准分为:完全缓解(CR);部分缓解(PR);稳定(SD)和进展(PD)。每次治疗前后均行彩超或 MR 检查,比

较病灶大小。

1.5 随访

患者定期入院化疗或门诊随访,采用彩超、MR、检测肿瘤标志物 CA125、CA153 等方法随访患者的复发、死亡情况以及肝肾功能等身体一般情况。随访时间为入组至 2008 年 5 月结束。

1.6 统计学方法

采用统计软件 SPSS 13.0 中  $\chi^2$  检验和 *t* 检验对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 <sup>99m</sup>Tc-MIBI 卵巢癌显像

22 例早期在病变部位即显示出较明显的核素浓集,24 例在延迟相核素分布较早期相呈不同程度增浓,见图 1。2 例早期在病变部位显示出核素浓集,但在延迟相核素分布明显减弱,见图 2。2 例在早期及延迟相均未见核素浓集。

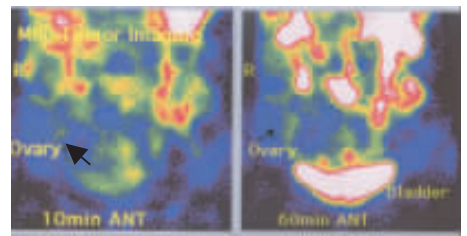


图 1 女性 48 岁,化疗后评价为 CR  
Figure 1 Female 48Y, CR after chemotherapy

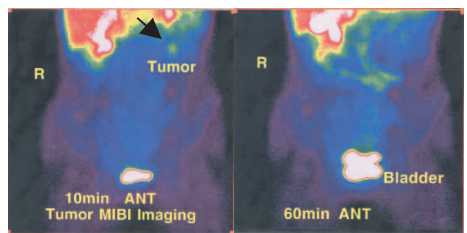


图 2 女性 56 岁,化疗后评价为 PD  
Figure 2 Female 56Y, PD after chemotherapy

2.2 疗效评价

28 例患者共进行了 114 个疗程化疗,分别完成 2~6 个疗程化疗,中位化疗次数为 4 次。28 例病例均可评价疗效,CR 10 例,PR 14 例,SD 2 例,PD 2 例,有效率为 85.7%。随访中有 2 例患者死亡,为化疗无效临床进展。中位疾病进展时间为 5.8 月;一年生存率为 92.8%。

2.3 卵巢癌 <sup>99m</sup>Tc-MIBI 显像与化疗疗效的关系

由表 1 可见, <sup>99m</sup>Tc-MIBI 卵巢癌显像早期的 T/N 比值,CR 与 PR 组比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05);延迟期的 T/N 比值,CR 与 PR 组比较差异

有统计学意义( $P < 0.05$ ); CR 组滞留指数高于 PR 组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。由此可见化疗疗效与 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 的滞留率明显正相关。SD、PD 患者共 4 例,未见核素浓集或在延迟显像中未见滞留,早期 T/N 比值,延迟期的 T/N 比值及滞留指数分别为 1.78, 1.96, 10.1%; 0.39, 0.36, -7.69%; 2.01, 0.26, -87.1%; 1.33, 0.78, -41.4%,明显低于 CR 及 PR 组,因例数较少,未计算均数、 $\chi^2$ 检验和  $t$  检验。

**表 1 卵巢癌 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 显像不同时相 T/N 比值及滞留指数与化疗疗效的关系( $\bar{x} \pm s$ )**

**Table 1 Correlation between early and delayed T/ N and retention indices of  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  scintigraphy of ovarian cancer and the efficacy of chemotherapy( $\bar{x} \pm s$ )**

Groups	<i>n</i>	Early T/N	Delayed T/N	Retention indices (%)
CR	10	2.25 ± 0.32	2.91 ± 0.39*	29.87 ± 10.11**
PR	14	2.21 ± 0.20	2.59 ± 0.22*	17.12 ± 3.98**
<i>t</i>		0.360	2.573	3.802
<i>P</i>		0.722	0.017	0.003

Note: \* :  $P < 0.05$  vs. CR group, \*\* :  $P < 0.01$  vs. CR group

### 3 讨论

过度表达多药耐药基因(*mdr-1*)编码的 P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药相关蛋白(MRP)等,通过能量依赖性洗脱泵的作用,使化疗药物在细胞内聚集和储留减少,是导致多药耐药的主要作用机制<sup>[5]</sup>。研究发现<sup>[6]</sup>肿瘤细胞能逆电位梯度以主动转运的方式将 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 泵出细胞外,因此 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 被肿瘤组织摄取和滞留量与肿瘤组织中多药耐药蛋白的表达水平呈负相关关系,能反映体内洗脱泵的功能状态。 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 被恶性肿瘤摄取的机制目前尚不清楚,但多数认为与组织活性、细胞膜和线粒体活性有关<sup>[7]</sup>。目前已有一些 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 显像在不同肿瘤多药耐药预测方面的研究,如张雪梅等<sup>[8]</sup>研究发现 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 在原发乳腺癌组织中的滞留水平 RI 与 P-gp 的表达呈负相关,与 MRP 的表达无相关性。Fonti 等<sup>[9]</sup>研究结果显示 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 显像用来预测多发性骨髓瘤、骨肉瘤和淋巴瘤由 P-gp 和 MRP 引起的肿瘤化疗敏感度。但 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 肿瘤显像在卵巢癌中的应用未见报道。本研究结果显示,28 例卵巢癌复发患者,24 例在早期相核素分布呈不同程度增浓,在延迟相核素分布增浓更明显者,化疗疗效较好,获得 CR 或 PR,至今存活,而 4 例在延迟相核素分布明显减弱或在早期及延迟相均未见

核素浓集者,未从化疗中获益,出现临床进展。其中 CR 者早期 T/N 为(2.25 ± 0.32),延迟期 T/N 为(2.91 ± 0.39),滞留指数为(29.87 ± 10.11),与 PR 患者相比,在延迟期 T/N 及滞留指数方面,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。本研究提示卵巢癌 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 在延迟期 T/N 高、滞留指数较高者获得 CR 可能性大,化疗疗效好;T/N 较低、滞留指数低者,化疗疗效相对较差,对具有 MDR 表型的药物如 ADM、VP16、长春碱类、紫杉醇等耐药。这与段小艺<sup>[10]</sup>的结果是一致的。Kofschoten 等<sup>[11]</sup>对一组卵巢癌的研究表明,肿瘤组织中肺耐药蛋白 LRP mRNA 水平和肿瘤细胞的 S 期分数最有助于预测肿瘤对化疗药物的反应,而 LRP 主要参与肿瘤细胞对一些非 P-gp 和 MRP 介导药物的多药耐药,例如顺铂、卡铂、烷化剂等,尤其是对顺铂的耐药。而 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 是否为 LRP 的转运底物有待进一步的研究结果。 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 显像可从视觉判断上定性诊断和定量计算摄取比、滞留指数、清除率等,研究表明滞留指数比单纯的定性和摄取比更可靠。在这些参数中哪个最好尚无定论,有待进一步研究。目前早期显像的时间有 10~20 min,延迟显像的时间有 60~240 min,本文选用的是 10 min 和 60 min,选择何时作为显像的最佳时间尚待进一步探讨。由于 Tc-MIBI 在肿瘤组织中代谢过程相当复杂,肿瘤组织的血供差、乏氧、坏死以及周围的炎性反应都可能降低肿瘤组织对 MIBI 的摄取,此外,用药剂量、个体差异等均可能影响肿瘤对 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 的摄取和滞留,使结论产生偏倚。扩大样本例数,进一步细化观察指标,探索一种标准化显像和分析判断标准对准确预测化疗敏感度,消除这种偏倚十分重要。这也是我们继续深入研究的方向。

综上所述, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 功能显像是一种很有潜力的无创性预测卵巢癌化疗敏感度的非组织学方法,可预测化疗耐药性,指导个体化治疗,值得进一步推广。

### 参考文献:

- [1] 陈慧君,吴绪峰,陈惠祯. Topo II  $\alpha$ 、GST- $\pi$ 、P-gp 在卵巢癌化疗耐药中的作用[J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33(3): 197-199.
- [2] Burak Z, Moretti JL, Ersoy O, et al.  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  imaging as a predictor of therapy response in osteosarcoma compared with multidrug resistance-associated protein and P-glycoprotein expression[J]. J Nucl Med, 2003, 44(9): 1394-1401.
- [3] Vergote J, Moretti JL, Kouyoumdjian JC, et al. MRP1 modulation by PAK-104P: detection with technetium-99m-MIBI in cultured lung tumor cells[J]. Anticancer Res, 2002, 22(1A): 251-256.
- [4] Grandjean F, Bremaud L, Verdier M, et al. Sequential gene ex-

- pression of P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance-associated protein (MRP) and lung resistance protein; functional activity of P-gp and MRP present in the doxorubicin-resistant human K562 cell lines[J]. *Anticancer Drugs*, 2001, 12(3): 247-258.
- [5] Sciuto R, Pasqualoni R, Bergomic S, et al. Prognostic value of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi washout in predicting response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(6): 745-751.
- [6] Bender H, Friedrich E, Zamora PO, et al. Effects of induction of multidrug resistance on accumulation of  $^{99}\text{Tc}^m$ -sestamibi in vitro[J]. *Anticancer Res*, 1997, 17(3): 1833-1839.
- [7] Soricelli A, Cuocolo A, Varrone A, et al. Technetium-99m-sestamibi Uptake in Brain Tumors by SPECT: Comparison with Thallium-201 Imaging [J]. *J Nucl Med*, 1998, 39(2): 802-806.
- [8] 张雪梅, 张振蔚, 吴华. 乳腺肿瘤摄取  $^{99m}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异睛与耐多药蛋白表达的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(6): 353-355.
- [9] Fonti R, Del Vecchio S, Zannetti A, et al. Functional imaging of multidrug resistant phenotype by  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scan in patients with multiple myeloma [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2004, 19(2): 165-170.
- [10] 段小艺, 王健生, 张芬茹, 等. 原发性肺癌  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 显像与多药耐药蛋白表达的关系[J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33(6): 314-316.
- [11] Kolfshoten GM, Hulscher TM, Pinedo HM, et al. Drug resistance features and S-phase fraction as possible determinants for drug response in a panel of human ovarian cancer xenografts[J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(7): 921-927.

[编辑: 贺文; 校对: 周永红]

#### (上接第 1049 页)

- [3] Zhang GY, Ahmed N, Riley C, et al. Enhanced expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in epithelial ovarian carcinoma[J]. *Brit J Cancer*, 2005, 92(1): 113-119.
- [4] Keshamouni VG, Reddy RC, Arenberg DA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activation inhibits tumor progression in non-small-cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2004, 23(1): 100-108.
- [5] Motomura W, Okumuura T, Takahashi N, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  by Troglitazone inhibits cell growth through the increase of p27Kip1 in human pancreatic carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(19): 5558-5564.
- [6] Rumi MA, Ishihara S, Kazunori H, et al. Can PPAR gamma ligands be used in cancer therapy[J]. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2004, 4(6): 465.
- [7] Heaney AP. Novel pituitary ligands: peroxisome proliferator activating receptor-gamma [J]. *Pituitary*, 2003, 6(3): 153.
- [8] 郭鸣雷, 李锦军, 李宏年, 等. 过氧化物酶体增殖激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 在肝癌组织中的差异性表达[J]. *肿瘤*, 2005, 25(5): 413-415.
- [9] Schaefer KL, Wada K, Takahashi H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibition prevents adhesion to the extracellular matrix and induces anoikis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2251-2259.
- [10] Sato H, Ishihara S, Kawashima K, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in gastric cancer and inhibitory effects of PPAR gamma agonists[J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(10): 1394-1400.
- [11] 杨风光, 师长进, 张志文, 等. 过氧化物酶体增殖激活物受体  $\gamma$  在肾细胞癌中的表达及其意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2004, 21(9): 1107-1108.
- [12] 何晓燕, 张敏, 陈智超, 等. PPAR $\gamma$  在肺癌中的表达及在肺癌凋亡中的作用研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2006, 2(9): 35-39.

[编辑: 安凤; 校对: 周永红]