

• 基础与实验研究 •

¹⁸F-FDG PET/CT for dynamic evaluation on effect of ¹²⁵I seed implantation alone or combining with cisplatin chemotherapy for rabbit VX2 lung cancer

WANG Juan^{1,2}, WANG Rongfu^{2,3*}, WANG Zheng¹, ZHAO Ruifeng¹, YAO Yongyi¹

(1. Department of Nuclear Medicine, Jin Cheng General Hospital, Jincheng 048006, China;

2. Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital,

Beijing 100034, China; 3. Department of Nuclear Medicine,

Peking University International Hospital,

Beijing 102206, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the value of ¹⁸F-FDG PET/CT for dynamic evaluation on effect of ¹²⁵I seed implantation alone or combining with cisplatin chemotherapy for rabbit VX2 lung cancer. **Methods** VX2 tumor tissue was injected into the lower lobe of the right lung of 3—4-month-old New Zealand white rabbits to prepare rabbit model of VX2 lung cancer. Thirty rabbit models were randomly divided into 3 groups (each $n=10$). Rabbits in group A underwent ¹²⁵I seed implantation with 25.9 MBq (0.7 mCi) via the treatment planning system (TPS), in group B underwent injection of cisplatin (7 mg/kg) via the ear vein, while those in group C underwent the same amount of ¹²⁵I seed implantation and cisplatin. Whole body PET/CT scanning were performed before intervention and on 3rd, 7th and 14th day after treatment, respectively. ROI was plotted on the tumor site of right lung and right lobe of liver, the maximum standard uptake value (SUV_{max}) was measured, and tumor SUV_{max} /liver SUV_{max} ($SUV_{T/L}$) was calculated. After each PET/CT examination, some rabbits were sacrificed (2 rabbits before treatment, 3 and 7 days after treatment, and 4 on the 14th days after treatment), and tumor tissue was collected for pathological examination. **Results** There was no significant difference of the maximum diameter of tumor before and after treatment among 3 groups and between group A and B (all $P>0.05$). In group C, on the 14th day after treatment, the maximum diameter of tumor was smaller than that before treatment (all $P<0.05$). On the 7th and 14th days after treatment, $SUV_{T/L}$ value of group C was lower than that of group A and B (all $P<0.05$). The $SUV_{T/L}$ value of group A and B on the 7th and 14th days after treatment were lower than those before treatment, and the $SUV_{T/L}$ value of group C on the 3rd, 7th and 14th days after treatment were all lower than that before treatment (all $P<0.05$). Pathological findings showed that after treatment, tumor cells gradually reduced in all 3 groups, and inflammatory cells and tumor necrosis areas were observed more in group A and C than in group B. Only a few tumor cells, inflammatory cells and fibrous tissue increased in group C on the 14th day after treatment. **Conclusion** ¹⁸F-FDG PET/CT could dynamically monitor and early evaluate the intervention effect of ¹²⁵I seed implantation alone or combining with cisplatin on rabbit VX2 lung cancer.

[Keywords] lung neoplasm; iodine radioisotopes; cisplatin; positron-emission tomography; rabbits

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2022.01.011

[基金项目] 山西省卫生健康委科研课题项目(2018139)。

[第一作者] 王娟(1986—),女,山西晋城人,硕士,主治医师。研究方向:PET/CT在肿瘤中的临床应用。E-mail: 332406530@qq.com

[通信作者] 王荣福,北京大学第一医院核医学科,100034;北京大学国际医院核医学科,102206。E-mail: rongfu_wang@163.com

[收稿日期] 2021-07-08 [修回日期] 2021-12-01

¹⁸F-FDG PET/CT 动态评价单纯¹²⁵I 粒子植入或联合顺铂化学治疗兔 VX2 肺癌效果

王娟^{1,2}, 王荣福^{2,3*}, 王正¹, 赵瑞峰¹, 姚永熠¹

(1. 晋城大医院核医学科, 山西 晋城 048006; 2. 北京大学第一医院核医学科, 北京 100034;

3. 北京大学国际医院核医学科, 北京 102206)

[摘要] 目的 分析¹⁸F-FDG PET/CT 动态观察单纯¹²⁵I 粒子植入术及联合化疗(化疗)对兔 VX2 肺癌的干预效果的价值。方法 将 VX2 肿瘤组织接种于 3~4 月龄新西兰大白兔右肺下叶, 制成兔 VX2 肺癌模型。将 30 只模型兔随机分为 3 组, 每组 10 只。对 A 组通过治疗计划系统(TPS)植入 25.9 MBq(0.7 mCi)¹²⁵I 粒子, B 组经耳缘静脉注射顺铂 7 mg/kg 体质量, C 组予以上 2 种干预。分别于治疗前及治疗后第 3、7、14 天对实验兔行全身 PET/CT 扫描, 于右肺肿瘤部位及肝右叶勾画 ROI, 检测其最大标准摄取值(SUV_{max}), 计算肿瘤 SUV_{max}/肝脏 SUV_{max}(SUV_{T/L}); 于治疗前及治疗后第 3、7 天完成 PET/CT 检查后分别处死 2 只, 治疗后第 14 天 PET/CT 检查后处死 4 只动物, 取肿瘤组织进行病理学检查。结果 3 组间及 A、B 组内治疗前及治疗后不同时间点肿瘤最大径差异均无统计学意义(P 均>0.05)。C 组治疗后第 14 天肿瘤最大径较治疗前缩小(P<0.05)。治疗后第 7、14 天, C 组 SUV_{T/L} 值较 A、B 组均降低(P 均<0.05); A、B 组治疗后第 7、14 天 SUV_{T/L} 值均较治疗前降低, C 组治疗后第 3、7、14 天 SUV_{T/L} 值均较治疗前降低(P 均<0.05)。病理学检查发现 3 组治疗后肿瘤细胞均逐渐减少, A、C 组炎症细胞及肿瘤坏死区较 B 组更多; C 组治疗后第 14 天仅见少量肿瘤细胞, 炎症细胞及纤维组织增多。结论 ¹⁸F-FDG PET/CT 可动态监测并早期评价单纯¹²⁵I 粒子植入术及联合化疗对兔 VX2 肺癌的干预效果。

[关键词] 肺肿瘤; 碘放射性同位素; 顺铂; 正电子发射断层显像术; 兔

[中图分类号] R-332; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2022)01-0048-05

肺癌发病率高、预后差, 主要治疗方法包括手术、化学治疗(简称化疗)及放射治疗(简称放疗)等^[1]。低剂量¹²⁵I 放射性粒子植入术是近距离治疗恶性肿瘤的精确放疗技术^[2], 副作用小^[3]。¹⁸F-FDG PET/CT 对大部分肿瘤均有较高诊断价值^[3-5], 亦可用于评价¹²⁵I 粒子植入术的治疗效果^[6-8]。本研究建立兔 VX2 肺癌模型, 采用¹⁸F-FDG PET/CT 动态观察单纯¹²⁵I 粒子植入术及联合顺铂化疗的干预效果。

1 材料与方法

1.1 实验动物及材料 新西兰大白兔 30 只(清洁级), 雌雄不限, 月龄 3~4 个月, 体质量 2~3 kg, 由山西海斯制药厂提供。¹⁸F-FDG 由山西省晋城大医院核医学科生产, 放射化学纯度>95%。¹²⁵I 粒子购自天津赛德公司, 放射性活度为 25.9 MBq(0.7 mCi), 直径 0.8 mm, 长 4.5 mm, 半衰期 59.6 天。顺铂购自哈尔滨誉衡齐鲁制药有限公司。VX2 肿瘤瘤块购自北京标准物资公司。

1.2 制备动物模型及分组干预 将预先制备的荷瘤兔 VX2 肿瘤组织剪成 1 mm³ 组织块, 以生理盐水重悬后注射入 30 只 3~4 月龄实验兔右肺下叶; 14 天后 PET/CT 示右肺下叶形成最大径 1~2 cm 结节, 制备兔 VX2 肺癌模型成功。

将 30 只肿瘤兔随机分 3 组, 每组 10 只。对 A 组

依据 PET/CT 所示右肺病灶情况, 以治疗计划系统(treatment plan system, TPS)确定治疗靶区及其他正常区域所需要剂量后, 于 CT 引导下采用粒子植入器植入 25.9 MBq(0.7 mCi)¹²⁵I 粒子。对 B 组经耳缘静脉注射顺铂(7 mg/kg 体质量); C 组予以上 2 种干预。实验过程完全遵守晋城大医院医学伦理委员会相关规定。

1.3 仪器与方法 分别于治疗前及治疗后第 3、7、14 天, 采用 Siemens Biography 52 环大孔径 PET/CT 扫描仪对实验兔行全身 PET/CT 扫描。检查前实验兔停饲、禁饮 6 h, 予肌肉注射速眠新(0.3 ml/kg 体质量)后保定于检查床, 如检查期间动物清醒, 则腹腔注射 5% 戊巴比妥钠。经耳缘静脉注射¹⁸F-FDG (18.5 MBq/kg 体质量), 并于 40~60 min 后采集全身图像。PET: 3D 模式, 层厚 3.75 mm, 矩阵 128×128, 每个床位采集 4 min; CT: 管电压 120 kV, 管电流 200 mA, 转速 0.8 s/rot, 床速 22.5 mm/s, 矩阵 512×512。不同时间点 PET/CT 扫描参数一致。

1.4 图像分析 对 PET 图像行衰减校正处理后, 于 Xeleris 工作站进行图像融合; 以工作站自带 Ellipsoid Isocontour 3D 测量软件分别于右肺肿瘤部位及肝右叶勾画直径 2 cm 圆形 ROI, 测量其最大标准摄取值

(maximum standard uptake value, SUV_{max}), 计算肿瘤 SUV_{max} /肝脏 SUV_{max} ($SUV_{T/L}$)。

1.5 病理学观察 于各时间点 PET/CT 检查后经耳缘静脉注射空气处死动物, 取出双肺组织测量肿瘤最大径, 置于 10% 甲醛中固定, 常规切片后行 HE 染色, 观察病灶组织形态学变化。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 多组间比较采用方差分析, 两两比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组间及 A、B 组内治疗前及治疗后不同时间点

肿瘤最大径差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。治疗后第 14 天, C 组肿瘤最大径较治疗前缩小 ($P < 0.05$)。治疗后第 7、14 天, C 组 $SUV_{T/L}$ 值均较 A、B 组降低 (P 均 < 0.05); A、B 组 $SUV_{T/L}$ 值较治疗前降低。C 组治疗后第 3、7、14 天 $SUV_{T/L}$ 值均较治疗前降低 (P 均 < 0.05)。见图 1 及表 2。

3 组治疗后肿瘤细胞均逐渐减少。治疗后第 3 天, C 组肿瘤细胞较 A、B 组减少, 并见较多炎症细胞; 治疗后第 7 天, A、C 组肿瘤细胞较 B 组减少, 并见更多炎症细胞, 且 C 组较 A 组更显著; 治疗后第 14 天, C 组仅见少量肿瘤细胞, 炎症细胞及纤维组织进一步增加。见图 2。

表 1 3 组实验兔不同时间点肿瘤最大径比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	肿瘤最大径				F 值	P 值
	治疗前 ($n=10$)	治疗后第 3 天 ($n=8$)	治疗后第 7 天 ($n=6$)	治疗后第 14 天 ($n=4$)		
A 组	12.00 $\pm$ 3.50	12.00 $\pm$ 3.10	11.00 $\pm$ 2.80	9.00 $\pm$ 1.20	3.11	0.10
B 组	11.00 $\pm$ 4.20	11.00 $\pm$ 3.00	10.00 $\pm$ 2.10	9.00 $\pm$ 1.90	2.98	0.10
C 组	13.00 $\pm$ 3.30	13.00 $\pm$ 2.80	11.00 $\pm$ 1.70	8.00 $\pm$ 0.70*	4.76	0.02
F 值	2.38	2.33	3.11	3.26	—	—
P 值	0.12	0.13	0.10	0.09	—	—

注: * : 与同组治疗前比较, $P < 0.05$

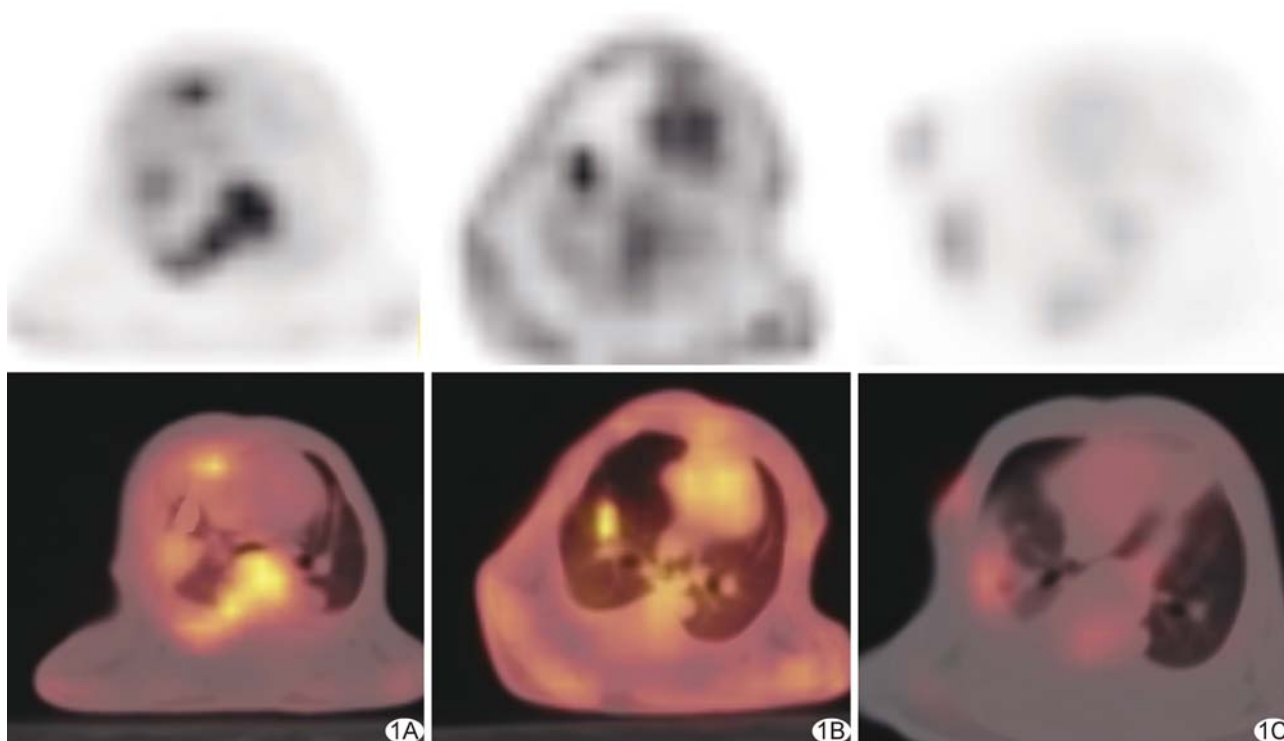


图 1 治疗后第 14 天最大密度投影 (maximum intensity projection, MIP) 图及 PET/CT 融合图 A. 上下图分别为 A 组 MIP 图及 PET/CT 融合图, $SUV_{T/L} = 2.07$; B. 上下图分别为 B 组 MIP 图及 PET/CT 融合图, $SUV_{T/L} = 3.20$; C. 上下图分别为 C 组 MIP 图及 PET/CT 融合图, $SUV_{T/L} = 0.47$

表 2 3 组实验兔不同时间点 $SUV_{T/L}$ 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	$SUV_{T/L}$				F 值	P 值
	治疗前 (n=10)	治疗后第 3 天 (n=8)	治疗后第 7 天 (n=6)	治疗后第 14 天 (n=4)		
A 组	8.97 $\pm$ 1.32	6.07 $\pm$ 0.36	4.08 $\pm$ 0.72 [¥]	2.17 $\pm$ 0.77 [¥]	2.78	0.10
B 组	8.32 $\pm$ 1.04	7.32 $\pm$ 0.58	5.07 $\pm$ 1.04 [¥]	2.82 $\pm$ 1.34 [¥]	2.69	0.10
C 组	7.97 $\pm$ 1.45	5.96 $\pm$ 1.36 [¥]	3.82 $\pm$ 1.28 ^{*#¥}	1.72 $\pm$ 0.96 ^{*#¥}	4.68	0.02
F 值	2.21	2.29	4.26	4.79	—	—
P 值	0.14	0.14	0.02	0.01	—	—

注: * : 与同时点 A 组比较, $P < 0.05$; # : 与同时点 B 组比较, $P < 0.05$; ¥ : 与同组治疗前比较, $P < 0.05$

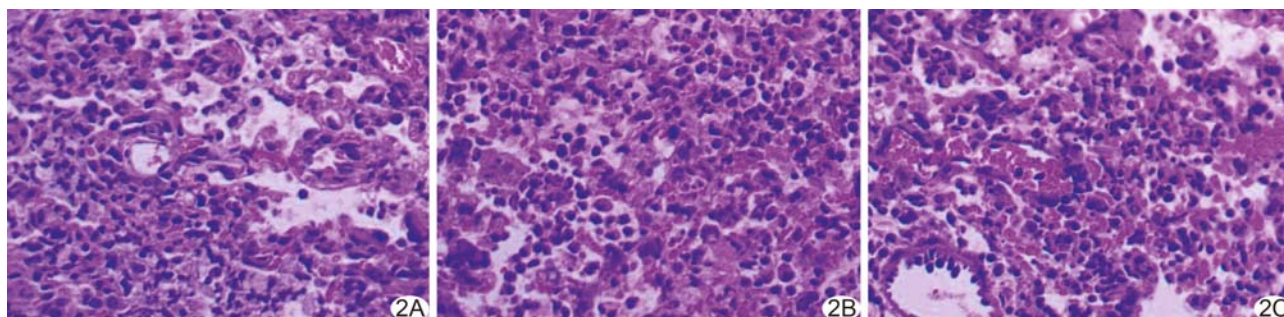


图 2 治疗后第 14 天肺癌组织病理图(HE, $\times 200$) A~C, 分别为 A~C 组, C 组肿瘤细胞及血管生成均相比 A、B 组减少, 炎症细胞较 A、B 组增多

3 讨论

VX2 瘤株属于鳞癌类型, 对放疗敏感。新西兰大耳白兔性格温顺, 疗效评价结果接近人体, 且便于实验操作^[9]。 ^{18}F -FDG PET/CT 用于肿瘤主要包括鉴别诊断良、恶性肿块和恶性肿瘤的临床分期及再分期等。本研究将 VX2 肿瘤组织接种于 3~4 月龄新西兰大耳白兔右肺下叶, 成功制备 30 只兔 VX2 肺癌模型, 观察 ^{18}F -FDG PET/CT 动态观察单纯 ^{125}I 粒子植入术及联合化疗对兔 VX2 肺癌的干预效果的价值

王莹等^[10]报道, 以肝脏作为非病灶本底计算靶病灶 $SUV_{\max}$ /肝脏 $SUV_{\max}$ 可用于鉴别肺部良恶性结节, 且准确性较高。LEE 等^[11]提出以肿瘤 $SUV_{\max}$ /肝脏 $SUV_{\max}$ 作为定量指标, 对评估胃癌术后复发及有无淋巴结转移具有较高价值。潘栋辉等^[12]认为 ^{32}P -磷酸铬-聚-L-乳酸粒子可显著抑制兔 VX2 肺肿瘤糖代谢, 促进肿瘤细胞凋亡, 且肿瘤 $SUV_{T/L}$ 代谢情况与粒子剂量存在效应关系, 不同时间窗内 $SUV_{T/L}$ 值与肿瘤治疗效果密切相关。

本研究结果显示, 联合治疗后第 7、14 天, C 组 $SUV_{T/L}$ 值均较 A、B 组降低, 且治疗后第 14 天 C 组肿瘤最大径较治疗前缩小, 病理仅见少量肿瘤细胞而炎症细胞及纤维组织增多, 提示联合治疗较单纯治疗效果更佳。联合治疗后第 3、7、14 天 $SUV_{T/L}$ 值均较治疗

前降低, 而 A、B 组治疗后第 7、14 天 $SUV_{T/L}$ 值与治疗前差异有统计学意义, 表明联合治疗方案见效更快。单纯粒子植入术后第 3、7、14 天 $SUV_{T/L}$ 值均较单纯化疗后略低, 且病理结果显示单纯粒子植入术后第 7、14 天较单纯化疗后炎症细胞更多, 提示 ^{125}I 粒子植入术对于肿瘤局部的治疗效果优于单纯化疗, 原因可能在于 ^{125}I 粒子的放射性激活炎症反应诱导炎症介质分泌, 促进 F-FDG 代谢而致 $SUV_{T/L}$ 值增高^[13-14]; 但单纯粒子植入术及单纯化疗后第 3、7、14 天 $SUV_{T/L}$ 值差异均无统计学意义, 可能与样本量少有关。

综上, ^{18}F -FDG PET/CT 以肝脏为非靶病灶计算 $SUV_{T/L}$ 值可动态观察不同治疗方案对兔 VX2 肺癌的干预效果; ^{125}I 粒子植入术联合顺铂化疗后第 3 天即可以此方法观察疗效。但本研究样本量少、观察时间点有限, 有待进一步完善。

[参考文献]

- [1] BIAOXUE R, HUA L, TIAN F, et al. Increased stathmin in serum as a potential tumor marker for lung adenocarcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2017, 47(4):342-349.
- [2] 王荣福. PET/CT 肿瘤诊断学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008:171-297.
- [3] JIN Q, LIN C, ZHU X, et al. ^{125}I seeds irradiation inhibits

- tumor growth and induces apoptosis by Ki-67, P21, survivin, livin and caspase-9 expression in lung carcinoma xenografts[J]. Radiat Oncol, 2020, 15(1):238-249.
- [4] 王荣福. PET/CT-分子影像学新技术应用[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 145-299.
- [5] 王荣福, 于明明. PET/CT 在肿瘤的临床应用价值[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(1): 73-75.
- [6] 高超, 孙莹莹, 孙夕林. 影像组学在¹⁸F-FDG PET/CT 研究进展及临床应用[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(8): 1239-1242.
- [7] DAI F, WANG J, AN H, et al. Therapy of ¹²⁵I particles implantation inhibited the local growth of advanced non-small cell lung cancer: A retrospective clinical study[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(6): 3737-3749.
- [8] CHEN Y, JIANG Y L, JI Z, et al. Dosimetry, efficacy, and safety of three-dimensional printing noncoplanar template-assisted and CT-guided ¹²⁵I seed implantation for recurrent retroperitoneal lymphatic metastasis after external beam radiotherapy [J]. Brachytherapy, 2020, 4(5): 380-388.
- [9] MURAI K, HAMAMOTO S, OKUMA T, et al. Survival benefit of radiofrequency ablation with intratumoral cisplatin administration in a rabbit VX2 lung tumor model[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 4(5): 475-481.
- [10] 王莹, 杨鹏飞, 李艳梅, 等. 肿瘤/对侧肌肉比值与肿瘤/肝脏比值在¹⁸F-FDG PET/CT 肿瘤代谢显像诊断肺癌中的价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24(12): 934-936.
- [11] LEE J W, JO K, CHO A, et al. Relationship between ¹⁸F-FDG uptake on PET and recurrence patterns after curative surgical resection in patients with advanced gastric cancer [J]. J Nucl Med, 2015, 56(10): 1494-1500.
- [12] 潘栋辉, 杨敏, 徐宇平, 等. CT 引导下³²P-磷酸铬-聚-L-乳酸粒子植入治疗兔 VX2 肺肿瘤的实验研究[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(1): 1-6.
- [13] KOBAYASHI M, KAIDA H, KAWAHARA A, et al. The relationship between GLUT-1 and vascular endothelial growth factor expression and ¹⁸F-FDG uptake in esophageal squamous cell cancer patients[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(5): 447-452.
- [14] 林永, 孟庆华, 胡效坤, 等. CT 引导¹²⁵I 放射粒子联合间质化疗治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 医学影像学杂志, 2014, 24(8): 1321-1323.

严正声明

近日有不法分子冒充我社编辑, 诱骗作者投稿、缴费等。《中国医学影像技术》期刊社两刊信息为:

《中国医学影像技术》 <http://www.cjmit.com> 《中国介入影像与治疗学》 <http://www.cjiit.com>

银行账户名 《中国医学影像技术》期刊社

开户行 招商银行北京分行清华园支行

账号 110907929010201

支付宝账号 cjmit@mail.ioa.ac.cn(账户名同银行账户名)

作者在投稿、缴费时, 请注明稿号、姓名; 敬请广大作者、读者相互转告, 提高警惕、谨防上当受骗。如有疑问请致电 010-82547901/2/3 或发邮件至 cjmit@mail.ioa.ac.cn。

特此声明!

《中国医学影像技术》期刊社

2021 年 7 月