

# 核素显像在乳腺癌诊治中的应用进展

同济医科大学附属同济医院核医学科(武汉, 430030) 陈 玉景 综述 吴 华审校

**摘要:**介绍了目前核素显像在乳腺癌诊治中的有关进展,主要从 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI肿瘤阳性显像、放射性抗体显像、类固醇受体显像及 $^{18}\text{F}$ -FDG PET四个方面加以阐述: $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI肿瘤阳性显像对于诊断乳房 X 线摄影术难以确诊的乳腺癌具有优势;放射性抗体显像因技术上不够成熟,尤其是不能解决放射性核素标记单克隆抗体的非特异性定位,而使其临床的广泛应用受到限制;类固醇受体显像技术随着分子核医学技术的不断发展将趋于成熟和完善,成为乳腺癌的诊断和指导治疗决策的有效手段; $^{18}\text{F}$ -FDG PET显像对原发性乳腺癌的诊断、治疗及复发监测具有良好的应用前景。

**关键词:** 乳腺癌 核素显像  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI  $^{18}\text{F}$ -FDG 受体显像

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在妇女恶性肿瘤中,发病率仅次于宫颈癌,早期发现和诊断可提高治愈率并降低死亡率。组织学检查乳腺癌是迄今确定肿块性质最可靠的方法,但活组织切取法有促使癌细胞转移的可能,故常规用于乳房肿块受到限制;针吸活组织检查作为一种微创性检查,具有较好特异性,但灵敏度较低,检查过程会否引起转移尚待证实,而且能否成功与取材有很大关系;乳房 X 线摄影术和超声被认为是现在较具优势的检查方法,但观察表明,X 线摄影术对致密型乳房、存在明显结构异常的乳房诊断准确率较低,超声与乳房 X 线摄影术联合可提高诊断特异性,大大减少了不必要活组织检查的数目,但乳房超声检查的特异性和灵敏度易受诸多因素影响而变化;MRI有很高灵敏度,能发现 2~3mm 的乳腺病灶,但探测原发性乳腺癌的特异性低于 40%<sup>[1,2]</sup>。

自 Waxman 等<sup>[3]</sup>1993 年首次报道应用 $^{201}\text{Tl}$ 进行乳腺显像以来,乳腺核医学显像研究异常活跃,各种放射性药物如 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP<sup>[4,5]</sup>、 $^{201}\text{Tl}$   $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI NM-324<sup>[6]</sup>、 $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin<sup>[7,8]</sup>等被引入乳腺肿瘤阳性显像,并取得可喜结果。其他核医学显像还有放射性抗体显像、类固醇受体显像及 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 等。下面对核素显像在乳腺癌诊

治中应用的有关进展作一综述

## 1 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 肿瘤阳性显像

MIBI 是正一价的脂溶性化合物,尽管它在肿瘤细胞中浓集的确切机制尚不十分清楚,但目前有限的基础研究资料表明,人癌细胞摄取 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 的可能机制为:①被动跨膜转运,与 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP 酶无关;②不与细胞的膜性成分结合;③与细胞膜和线粒体电位密切相关;④人癌细胞具有较高的代谢水平可能是其浓集 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 的原因。

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 乳腺肿瘤阳性显像的近期研究表明,对乳房 X 线摄影术难以确诊的患者, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 乳腺肿瘤阳性显像具有优势<sup>[9,10]</sup>,其对乳腺癌诊断的灵敏度和特异性分别为 85%~90% 和 72%~94%。其中对不能触及的乳腺癌病灶,灵敏度为 25%~72%,特异性为 86%~90% (见表 1)。

可见,单独应用 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 肿瘤阳性显像,并不能有效地减少不必要的乳腺活组织检查的数目。因而 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 乳腺肿瘤阳性显像用于临床应有所选择,以体现其优势:

(1)乳房 X 线摄影术诊断困难,同时又具易感因素的患者。易感因素包括乳腺癌家族史、乳腺局限性增厚、乳腺癌手术后的另一侧乳房、患乳腺癌、淋巴瘤或其他恶性肿瘤并行乳腺放疗者等。

(2)乳房 X线摄影术诊断困难,且精神过度紧张的患者,可作为活组织检查前估计病变发展程度的辅助手段

(3)乳腺 X线摄影术显示乳房疤痕的患

者,且疤痕组织来自活组织检查或淋巴结切除术,尤其当先前的活组织检查提示恶性病变或乳腺组织增生时。

表 1 <sup>99m</sup>Tc-M IBI显像诊断乳癌的灵敏度和特异性评价

作者	总体		肿块可触及		肿块不可触及		病例数		恶性肿瘤所占比例(%)
	灵敏度(%)	特异性(%)	灵敏度(%)	特异性(%)	灵敏度(%)	特异性(%)	肿块可触及	肿块不可触及	
Tallefer et al <sup>[11]</sup>	92	94	/	/	/	/	44	21	72
Khalkhali et al <sup>[12]</sup>	94	88	/	/	/	/	85	21	41
Kao et al <sup>[13]</sup>	84	87	84	87	/	/	38	0	84
Waxman et al <sup>[14]</sup>	89	72	98	68	57	89	116	33	44
DU PONT-MERCK <sup>[15]</sup>	85	81	95	74	72	86	286	287	39
Palmelo et al <sup>[16]</sup>	88	83	100	80	25	90	40	14	44

(4)乳房肿块患者,包括:①不能被乳房 X线摄影术或超声探测到的非局限性肿块的患者;②因患者本人不愿意或所在保健单位条件不允许,而推迟活组织检查时间的患者;③淋巴结切除前疑为乳腺多中心病灶,但乳房 X线摄影术不能确定的患者。

(5)疗效评价。如:切除活组织检查和淋巴结切除术前,乳腺癌亚型(炎性乳腺癌)患者的化疗评价。

(6)未找到原发灶的腋窝腺癌患者。

(7)淋巴结切除术后,未被切除的残余淋巴结的评价,以及乳腺多中心病灶残余病灶的探测。

## 2 放射性抗体显像

利用标记抗体特异性结合在肿瘤表面的抗原上,就能在肿瘤部位看到放射性核素的浓聚,从而显示肿瘤原发灶或转移病灶,这是从免疫功能到形态定位的检测方法,又称放射免疫显像,是肿瘤诊断中的一个新领域。应用于乳腺放免定位显像的单克隆抗体(McAb)有两类:一类为抗肿瘤标志物抗体,如抗癌胚抗原(CEA)单克隆抗体等;另一类是用肿瘤组织为免疫原制备的 McAb,如抗粘蛋白单克隆抗体等。CEA是存在于人癌组织中的一种胎儿性蛋白,胃肠癌的 CEA 浓度较高,乳腺癌细胞膜表面亦有 CEA 的表

达。抗粘蛋白抗体如人乳脂球蛋白(包括 HMFG<sub>1</sub>、MC<sub>1</sub>、HMFG<sub>2</sub>),直接与上皮膜复合物抗原决定簇结合,而后者不仅存在于大量原发性 and 转移性乳腺癌,亦存在于其他上皮来源的肿瘤如卵巢癌、胃腺癌和非小细胞肺癌。应用放射性抗体显像能发现 80% 以上的乳腺癌病灶,但确诊腋窝淋巴结病灶的灵敏度和特异性较低。放射性抗体显像的临床广泛应用受到限制,除了技术上尚不够成熟以外,还有一个重要的因素是放射性核素标记单克隆抗体的非特异性定位,即这种标记抗体不仅仅只与乳腺癌细胞表面抗原相结合,还与其他肿瘤细胞表面抗原相结合。这种定位的非特异性直接影响了对早期乳腺癌患者进行分期诊断的准确性<sup>[16,17]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-CEA McAb 显像的最新研究显示,在乳房 X线检查不能判定乳腺肿物良恶性时,此检查仍有明显优越性<sup>[17]</sup>。

## 3 放射性受体显像

乳腺癌细胞多含有类固醇激素受体,因而乳腺癌细胞与其原生组织的细胞一样,也接受相应激素的调节作用。据此,目前临床上对乳腺癌的治疗常采用激素激动剂或拮抗剂,以调节和抑制肿瘤病灶的生长。由于癌细胞受体状态不同,对激素的疗效存在很大的个体差异,显然,监测乳腺癌组织中的相关激

素受体密度,对于在乳腺癌患者中进行激素治疗的决择评价是很有意义的。类固醇受体显像便是依据乳腺癌的类固醇激素受体含量进行的核素示踪显像。受体显像的技术关键是设计和合成适用的受体示踪剂。目前针对乳腺肿瘤的放射性受体示踪剂大致为二类:雌激素类和孕激素类。初步的临床研究报道已显示,采用 $^{18}\text{F}$ 雌二醇( $^{18}\text{F}$ -ES)可对乳腺癌患者的原发病灶及转移灶进行受体阳性显像。通过对一系列乳腺癌病例的研究表明,乳腺癌的原发灶对该示踪剂的摄取率与肿瘤组织活检所测定的受体浓度之间呈现良好的相关关系。有人对16位乳腺癌患者的57处已知转移病灶进行显像,得出 $^{18}\text{F}$ -ES显像观测病灶的灵敏度为93%<sup>[18]</sup>。乳腺癌转移灶的受体显像呈阳性的病例,在接受了三苯氧胺治疗后作重复显像时,癌转移灶已不再选择性摄取示踪剂,这显然是由于三苯氧胺及其代谢产物阻断了类固醇受体<sup>[18]</sup>。这种对受体示踪剂摄取减少的现象可作为抗雌激素治疗成功的指标<sup>[19]</sup>。但对于不存在雌激素受体或雌激素受体已被阻断的乳腺癌患者,则不适用该显像检查。这是因为肝脏对显像剂的中度摄取,影响了上腹部显像的完成<sup>[20]</sup>。

与雌激素受体显像不同,孕酮受体的闪烁显像从另一角度判断乳腺癌的病理性质,尤其对接受了抗雌激素治疗后雌激素受体已经被阻断者,该显像方法更为适用。例如,常用于乳腺癌治疗的激动剂拮抗剂混合型药物三苯氧胺,在亲和雌激素受体的同时,对孕酮受体具有短暂性诱导作用,基于三苯氧胺的这一独特的药理特性,可以对接受该药治疗的病人进行早期孕酮受体监测,孕酮受体显像剂摄取增加可能是反映治疗成功的早期指标。随着分子核医学技术的不断发展,类固醇受体显像技术将趋于成熟和完善,成为乳腺癌诊断及指导治疗决策的有效手段。

#### 4 $^{18}\text{F}$ -FDG PET

葡萄糖为组织能量的主要来源之一。恶

性肿瘤细胞的异常增殖,在代谢上呈现为葡萄糖过度利用。应用 $^{18}\text{F}$ -FDG PET可获得可靠的葡萄糖代谢影像,清晰地显示与定位葡萄糖代谢增高的肿瘤病灶,并与葡萄糖代谢减低的其它病灶相鉴别。

1989年,Wahl和Kubota报道了首例将 $^{18}\text{F}$ -FDG成功地应用于乳腺癌显像诊断的结果,紧接着他们对一组原发性乳腺癌病例进行了原发病灶和转移灶的 $^{18}\text{F}$ -FDG显像,结果表明 $^{18}\text{F}$ -FDG显像诊断原发性乳腺癌的灵敏度为100%(10/10),探测软组织转移灶和骨转移灶的灵敏度亦为100%(5/5和10/10),并揭示其显像的灵敏性与乳腺组织密度无关。此后,其他研究者们<sup>[21,22]</sup>对乳腺组织 $^{18}\text{F}$ -FDG PET显像的方法做了进一步改进,并通过增加病例数量和选择特殊病例,进一步巩固了 $^{18}\text{F}$ -FDG PET在乳腺癌诊断中的独特价值,并将其应用于指导治疗。例如,Avil等<sup>[24]</sup>挑选了51例诊断困难的乳腺肿块患者(乳腺病灶72处,57%为恶性),行 $^{18}\text{F}$ -FDG PET显像后,通过对比分析采用部分容积效应校正前后的显像资料结果表明,采用校正后的 $^{18}\text{F}$ -FDG PET显像,诊断乳腺癌的灵敏度有很大提高,由校正前的73%升至92%;而特异性仅稍有下降,由校正前的100%降至97%。说明了在 $^{18}\text{F}$ -FDG乳腺肿瘤PET显像中,应用放射衰减校正可改善乳腺良恶性病变诊断的准确性。

分析认为,假阴性结果是部分乳腺癌病人接受过大剂量化疗,造成肿瘤细胞活性减低而致 $^{18}\text{F}$ -FDG摄取增高不明显;并认为 $^{18}\text{F}$ -FDG摄取值在诊断阈值水平之上的浓聚灶应手术切除,因为它几乎无疑为恶性,而对于一些葡萄糖代谢水平较低的病灶,则可再观察,必要时针刺活检。此外,由于受分辨率的限制, $^{18}\text{F}$ -FDG PET显像对直径<1cm的乳腺癌病灶的检出尚不理想<sup>[24]</sup>。

Adler等<sup>[22]</sup>采用放射衰减校正技术,对28例乳腺肿瘤患者(恶性病灶27处,良性病

灶 8处)行<sup>18</sup>F-FDG PET显像(其中有 20例病人于显像后行淋巴结切除术),结果证实, 10例乳腺癌淋巴结转移的患者, PET检出 9例(灵敏度 90%); 10例无淋巴结转移的乳腺肿瘤患者, PET显像皆为阴性 说明了<sup>18</sup>F-FDG PET显像亦能有效地用于乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断。

<sup>18</sup>F-FDG显像这一高新技术的引进和开发利用,无疑对原发性乳腺癌的诊断、治疗以及复发监测具有良好的应用前景,给乳腺癌患者带来了福音。

#### 参考文献

- 1 Harms SE et al. Radiology, 1993; 187: 493
- 2 Nguyen K et al. J Nucl Med, 1996; 37: 75p
- 3 Waxman DA et al. J Nucl Med, 1993; 34: 18
- 4 Hobbs S et al. Clin Nucl Med, 1992; 17: 58
- 5 Piccolo S et al. J Nucl Med, 1995; 36: 718~ 725
- 6 Rumpy MA et al. J Nucl Med, 1996; 37: 1540
- 7 Akcay MN et al. Clin Nucl Med, 1997; 22: 832

- 8 Rambaldi PF et al. Clin Nucl Med, 1997; 22: 703~ 705
- 9 Khulkhali M et al. J Am Coll Surg, 1994; 178: 491~ 497
- 10 Palmedo H et al. J Nucl Med, 1996; 37: 626
- 11 Taillefer R et al. J Nucl Med, 1995; 36: 1758
- 12 Khalkhali I et al. J Nucl Med, 1995; 36: 1784
- 13 Kao CH et al. Clin Nucl Med, 1994; 19: 898
- 14 Waxman A et al. J Nucl Med, 1994; 35: 229
- 15 Khalkhali I et al. J Nucl Med, 1996; 37: 74p
- 16 Gulec SA et al. J Nucl Med, 1996; 37: 238
- 17 Aobdel-Nabi H et al. J Nucl Med, 1996; 37: 238
- 18 Dehdashi F et al. J Nucl Med, 1995; 36: 1766
- 19 Bonasera TA et al. J Nucl Med, 1994; 35: 53p
- 20 Wabl RL. PPO updates, 1997; 11(2): 11
- 21 Hoh CK et al. J Comput Assist Tomogr, 1993; 17(4): 582
- 22 Adler LP et al. Radiology, 1993; 187: 743~ 750
- 23 Dehdashi F et al. J Nucl Med, 1995; 36: 1766
- 24 Avril N et al. J Clin Oncol, 1996; 14: 1848

(收稿日期: 1998-06-02)

## <sup>32</sup>P在肿瘤治疗中的应用

天津医科大学总医院核医学科(天津, 300052) 董峰 谭建综述 周荫保审校

**摘要:**放射线治疗已成为治疗各种恶性肿瘤的重要方法,内放射治疗由于使放射性高度浓集在肿瘤局部而成为肿瘤治疗发展的方向之一。鉴于<sup>32</sup>P的本身特点,在血液病、卵巢癌、肝转移癌及某些实体肿瘤的治疗中,以标记化合物、胶体及玻璃微球等形式,通过静脉给药、腔内注射、动脉栓塞及瘤内直接注入等多种方法,在肿瘤的放射治疗中得到了广泛应用。

**关键词:** <sup>32</sup>P <sup>32</sup>P胶体 <sup>32</sup>P-GTMS 放射治疗 肿瘤治疗

放射线治疗已成为治疗各种恶性肿瘤的重要方法。自 Phillips(1960年)首次报道外放射治疗对肝脏恶性肿瘤有效后,外放射治疗曾广泛应用于临床。但由于所使用的射线(如 $\gamma$ 射线和 X射线)穿透力强,对周围正常组织或器官有较大的影响,这使外照射治疗的使用受到某些限制。近年来立体定位 X $\gamma$ 射线治疗(X刀、 $\gamma$ 刀)方法的进展,在一定程度上弥补了该方法的不足。

成功的肿瘤治疗应在消灭肿瘤或减慢肿

瘤生长和扩散的同时,较少或不损伤正常组织。内照射治疗使放射性高度浓集在肿瘤局部,成为肿瘤治疗发展的方向之一。<sup>32</sup>P由于其本身特点在肿瘤内照射治疗中有很多优点:发射纯 $\beta$ 射线,平均能量为 0.59meV,最大能量为 1.71meV,组织内平均射程 2mm,最大射程 8mm。虽然其半衰期较长,为 14.3天,其 87.5%的能量在 42.5天才完全释放,但药物保存期较长,运输方便,便于临床使用。其发射的 $\beta$ 射线不仅对瘤细胞具有较强