

文章编号: 1001-098X(2000)04-0155-03

$^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI在检测乳腺癌中的作用

川玲, 赵文锐

(海军总医院核医学科, 北京 10007)

摘要: $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI($^{99}\text{Tc}^m$ 甲氧基异丁基异腈)是第一个经FDA(美国食品和药物管理局)批准作为乳腺显像剂的放射性药物。一些前瞻性研究已经显示, $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI检测乳腺癌的敏感性为83%, 特异性89%, 阳性和阴性预测率分别是89%和84%。核素检测乳腺癌有其特殊的临床意义, 特别是用于那些不能诊断和诊断有困难的乳腺疾病, 评价高危人群, 评价对放化疗的反应和检测腋窝转移淋巴结。

关键词: $^{99}\text{Tc}^m$ -甲氧基异丁基异腈; 核素乳腺显像; 乳腺癌; 腋窝淋巴结

中图分类号: R817.4

文献标识码: A

乳腺癌是影响妇女健康的主要疾病, 其患病人数每年以3%的速度增加。临床应用X线乳腺摄影术可以早期诊断乳腺癌和降低乳腺癌引起的死亡率。但是实践中发现, 这种方法用于诊断密度高的乳腺、乳腺组织植入物、严重发育不全疾病以及由于外科手术或放疗所致的乳腺结构紊乱等有局限性。核医学领域运用各种药物检测乳腺癌是有效的, 无论是临床还是实践中均广泛应用3种示踪剂检测乳腺癌, 包括 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI($^{99}\text{Tc}^m$ 甲氧基异丁基异腈), $^{99}\text{Tc}^m$ -tetrofosmin(心肌灌注显像剂), $^{99}\text{Tc}^m$ -MDP($^{99}\text{Tc}^m$ 亚甲基二膦酸盐), 其中 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI是临床应用最广泛的。自1987年首次报道应用 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI作肿瘤显像剂后, Aktolun等^[1]于1992年报道了第1例 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI显像的乳腺癌患者。1997年, FDA(美国食品和药物管理局)批准将 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI乳腺显像应用于临床。

1 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI摄取机制

MIBI是一种小的亲脂性阳离子化合物, 在穿过细胞和线粒体的双层膜时产生电位, 线粒体内MIBI的活性高达90%。 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI的摄取由阴性跨膜电位所趋动, 由于这种耗能的生物化学反应控制了跨膜电位, 因此属于能量依赖型反应。1990年, Delmon-Moingeon等首先证明 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI在癌细胞内摄取增加。

$^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI是一种跨膜的P糖蛋白(Pgp-170)的底物, 而Pgp-170存在于细胞内, 它能够过度表达多药耐药(MDR1)的基因, 并且可以清除肿瘤细胞内一系列分子(包括对 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI), 从而起到保护泵的作用。 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI乳腺显像可以在活体上观察MDR1的表达水平, 以此评价病人对化疗的反应。人体研究证明, $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI在高水平Pgp的肿瘤细胞内的溢出明显快于对照组或无Pgp组, 引起快速多药耐药过程。多药耐药的增加与细胞内 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI聚集降低有关。Crane等^[2]研究了 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI在荷瘤鼠(一种特发乳腺癌的转基因鼠)神经膜肿瘤细胞的分布类型, 认为MIBI的滞留与肿瘤的形态学和存活力有关。 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI在肿瘤的滞留量是每克平均为注射剂量的 $0.38\pm 0.2\%$, 肿瘤的高峰摄取为 $0.94\pm 0.83\text{ ID/g}$, 注射后30min和60min时肿瘤滞留量维持不变。细胞培养实验研究也证明, 肿瘤对 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI的摄取远远高于 ^{201}Tl 。Scopinaro等^[3]用VIII因子的内皮细胞株计算微血管的数量, 研究了19例乳腺癌患者血管生成时MIBI的摄取, 认为MIBI是浸润性乳腺癌的标记物, 它的摄取与血管生成和可能的氧化代谢相关。

2 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI核素乳腺显像的技术

$^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI核素显像时病人不需要任何特殊准备。由于 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI的摄取是非特异性的, 核素乳腺显像的时间应在针吸前或后至少间隔7~10d, 乳腺活检后4~6周; 乳腺手术或放疗后至少2~3个月再进行。进行乳腺显像的最好间隔时间目前还不清楚。

$^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI的注射剂量大约是740MBq

收稿日期: 1999-11-23

作者简介: ①川玲(1951-), 女, 四川通江人, 海军总医院核医学科副主任医师, 硕士, 主要从事心脏核医学研究。

②赵文锐(1963-), 男, 山西昔阳人, 海军总医院核医学科主治医师, 硕士, 主要研究方向: 泌尿系统显像。

审校者: 海军总医院核医学科 朱家瑞

(20mCi),也可以根据体重调节药量。有人采用 $^{111}\text{MIBq}$ (30mCi),在怀疑或已确定的病灶对侧的肘前静脉行弹丸注射,以免因同侧腋窝淋巴结转移引起假阳性。如果怀疑双侧病变或病人已经做过乳腺癌手术,可经足背静脉注射。Khalkhali等^[4]建议采用俯卧位代替仰卧位。俯卧位显影时用带有侧孔的特殊床或带有侧半圆孔的塑料泡沫垫放在显像床上。俯卧位较仰卧位或直立位有几个优势:它可以较较好地使乳房组织与肝脏和心脏分隔开,因为这两个脏器摄取MIBI多,它们可遮盖乳腺影像;俯卧位可以观察邻近胸壁的深部乳房组织,看到更多乳腺组织和较好显示乳腺的自然轮廓,有助于更精确定位乳腺损害;探头和乳腺之间的距离可以尽量小。尽管俯卧位乳腺显影对乳腺癌的检出是最好的体位,但是仰卧位能够较好定位原发性肿瘤,特别对位于乳房内象限肿瘤的定位,也可以看到腋窝和内侧受累的乳腺淋巴结,因此最好是结合俯卧位和仰卧位两种体位,必要时可以额外增加体位,如前斜位或后斜位。

前置计数的影像质量变异较大,这是由于一些技术因素如探头的面积和器官的活性所造成的。直接从屏幕上读片并且结合适当的对比调节,对检出小的乳腺病变或检查转移的腋窝淋巴结的准确性最好。

采集时间一般为10min。一些动态研究表明,注射后60~90min显像可以增强靶/本底比值^[5]。目前认为,注射后5~15min显像可获得较高的诊断准确性。当在评价化学抗药时,以各种时间间隔采集影像是必要的。

Nagaraj等^[6]认为,平面和SPECT两种方法检出乳腺癌或腋窝淋巴结异常的敏感性相似;SPECT的特异性低于平面显像(平面显像为70%,而SPECT为50%);对于受累转移淋巴结的检出,平面显像为10%,而SPECT为50%。目前不主张单独用SPECT检查,然而当平面显像不能作结论时(特别是平面显像在病变邻近心脏部位或位于肝的上方时),为了较好确定多中心多部位病变特点时或检测转移的腋窝淋巴结时需用SPECT以帮助诊断^[7]。使用专用乳腺显像机或改进的SPECT仪器成像在临床上将有更大的作用。

3 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI乳腺显像的结果判断

迄今已有超过2000例报道(除外大的多中心

试验)检出原发性乳腺癌敏感性在80%~90%不等,平均85%。可触诊的异常病例检出的敏感性明显高于不能触诊的病人,对小于1cm病损的敏感性低,小于5mm的病损用目前的标准探头检测不到。由于这种限制, $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI乳腺显像不能作为一种检测乳腺癌的筛选试验。另外,对比X线乳腺造影, $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI乳腺显像不受乳腺组织密度的影响,对于化疗、放疗、乳腺结构破坏复发的病例和乳腺植入检测的敏感性高于X线乳腺造影^[8]。

多数良性病变对MIBI摄取不增加,这些病变对MIBI无亲和力。但是,良性病变时的放射性摄取增加也有各种类型,通常,MIBI乳腺显像中纤维囊性病变更为轻到中度局灶性摄取增加,病灶弥漫多于局限,常呈双侧改变,轮廓不清,表现为“补片”状摄取;原发性乳腺癌常常更多局限性(尽管一些炎性癌更加弥散除外),其轮廓常常相对清楚,呈单侧病变。MIBI摄取从轻度到高度依赖于几个因素,如大小、形态、部位和激素水平。这些指标仍然是主观的和依赖于读片人。一些研究^[8]已采用半定量方法分析肿瘤/本底活性。虽然确定恶性病变时比值大于1.2到1.4,但是许多良性肿瘤,如高活性的青春期腺瘤及乳头状瘤、脓肿、局部炎症和高活性的乳腺增生时,常见比值>1.5。

4 腋窝淋巴结的检出

乳腺的引流主要是通过腋窝淋巴链实现的。原发性乳腺癌是否发生腋窝淋巴结转移对决定病人生存是重要的预后因素,几乎每个患浸润性或许多非浸润性乳腺癌患者一旦被诊断为乳腺癌,均应进行腋窝清扫。虽然腋窝清扫可以对分期、预后判断和为辅助治疗确定病人的亚型提供重要信息,但是腋窝清扫有一些并发症,如前臂肿胀、淋巴阻断和随后的同侧末端的感染,需要一种非侵入性的技术对乳腺癌伴有腋窝淋巴结转移的病人是否作腋窝清扫进行较好筛选。不同的放射性核素显像程序如腋窝淋巴显像、免疫淋巴显像、 ^{18}F -FDG的PET和SPECT显像及新近的术中 γ 探头对前哨淋巴结的淋巴显像已经用于评价受累的转移腋窝淋巴结^[9]。

由于注射后的 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI在全身分布的优点,不同的作者已经研究了原发性乳腺癌患者的腋窝淋巴结对这种放射性药物的摄取^[10],其结果证实 $^{99}\text{Tc}^m$ -MIBI对原发性乳腺癌的腋窝淋巴结转移检出的敏感性和特异性分别是77%和89%,相关的阳

性和阴性预测值分别是 86% 和 84%。乳腺显像阳性结节的数量和组织学证实的转移淋巴结之间没有相关关系。这是因为大多数淋巴结容量小,绝对摄取相对低,彼此之间靠近,以及 γ 相机的空间分辨率有限所致^[11]。

参考文献:

- [1] Aktolun C, Bayhan H, Kir M. Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumours preliminary results and comparison with Tl-201[J]. Clin Nucl Med, 1992, 17: 171-176.
- [2] Crane PD, Onthank DC, Bourque CR, et al. Autoradiography and radioscinigraphy of technetium-99m-sestamibi in c-neu transgenic mice [J]. J Nucl Med, 1995, 36: 1862-1868.
- [3] Scopinaro F, Schillaci O, Scarpini M, et al. Technetium-99m sestamibi an indicator of breast cancer invasiveness [J]. Eur J Nucl Med, 1994, 21: 984-987.
- [4] Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast [J]. J Am Coll Surg, 1994, 178: 491-497.
- [5] Lu G, Shih WJ, Huang HY, et al. ^{99m}Tc-MIBI mammoscintigraphy of breast masses early and delayed imaging [J]. Nucl Med Commun, 1995, 16: 150-

156.

- [6] Nagaraj N, Waxman A, Ashok G, et al. Comparison of SPECT and planar Tc-99m sestamibi (MIBI) imaging in patients with carcinoma of the breast [J]. J Nucl Med, 1994, 35: 229.
- [7] Becherer A, Heibich T, Staudenherz A, et al. The diagnostic value of planar and SPECT scintimammography in different age groups [J]. Nucl Med Commun, 1997, 18: 710-718.
- [8] Taillefer R. The role of ^{99m}Tc-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis [J]. Semin Nucl Med, 1999, 29: 22-23.
- [9] Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers [J]. Semin Nucl Med, 1997, 27: 55-67.
- [10] Maublant J, de Latour M, Mestas D, et al. Technetium-99m-sestamibi uptake in breast tumor and associated lymph nodes [J]. J Nucl Med, 1996, 37: 922-925.
- [11] Taillefer R, Robidoux A, Turpin S, et al. Metastatic axillary lymph node technetium-99m-MIBI imaging in primary breast cancer [J]. J Nucl Med, 1998, 39: 459-464.

The role of ⁹⁹Tc^m-sestamibi in breast cancer diagnosis

CHUAN Ling, ZHAO Wen-rui

(Department of Nuclear Medicine, Navy General Hospital, Beijing 100037, China)

Abstract ⁹⁹Tc^m-sestamibi was the first radiopharmaceutical to be approved by the FDA (Food and Drug Administration) for scintimammography. Some prospective studies have shown that the overall sensitivity of ⁹⁹Tc^m-sestamibi scintimammography in detection of breast cancer was 85%, the specificity was 89%, and the positive and negative predictive values were 89% and 84% respectively. Scintimammography plays a special role in various clinical indications such as nondiagnostic or difficult mammography and evaluation of high-risk patients, tumor response to chemotherapy, and axillary lymph node metastatic involvement.

Key words ⁹⁹Tc^m-sestamibi; scintimammography; breast cancer; axillary lymph node