

文章编号: 1001-098X(2002)02-0064-04

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI用于乳腺癌诊断的评价

何建华

摘要: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI ($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异腈)用于乳腺癌原发病灶诊断具有较高的灵敏度、特异性和准确率,与其他检测技术的对比研究显示其具有良好的应用前景,与其他检测技术联合应用可进一步提高诊断的准确性。

关键词: 乳腺癌; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异腈; 对比研究

中图分类号: R737.9, R817.4 **文献标识码:** A

Evaluation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI scintigraphy in the diagnosis of breast cancer

HE Jian-hua

(Department of Nuclear Medicine, Second People's Hospital of Chongqing City, Chongqing 400026, China)

Abstract: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -sestamibi)scintigraphy has high sensitivity, specificity and accuracy in diagnosis of breast cancer. It can also be used to detect axillary lymph node metastases. Furthermore, associated with other methods, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI scintigraphy improve on the accuracy of detecting breast cancer.

Key words: breast cancer; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -sestamibi; comparison study

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,大量事实已证明,提高乳腺癌患者生存率、降低死亡率的决定因素不完全在于治疗手段,而应是早期发现和准确定位。

乳腺癌的早期诊断方法有多种。组织学活检是确定肿块性质最可靠的方法,但存在创伤性,而且活组织切取过程中有促使癌细胞转移的可能;针吸活组织法是一种微创性检查,特异性好,但灵敏度较低,而且能否成功与取材有很大关系;乳腺X射线摄片是重要的过筛检查,灵敏度高,但特异性低于30%,难以解释乳腺密度大、经乳房成形术和做过活检的患者,致使大量良性病变者做不必要的活检;超声检查的特异性和灵敏度易受诸多因素影响而变化;MRI具有很高的灵敏度,但探测原发灶的特异性低于40%;CT尽管克服了X射线摄片的不足,能精确定位和判定病灶的大小,但定性诊断困难,包括随访研究。

核医学技术作为乳腺癌诊断的另一大类检测

手段,从早先的体外标记免疫分析已发展到体内各种核素显像,在乳腺癌早期诊断、分期、转移、疗效监测等方面显现了令人注目的可行性。综合已有的报道,涉及乳腺癌阳性显像的放射性药物多达数十种, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异腈)是其中之一。

1 阳性显像

MIBI是正一价的脂溶性化合物,肿瘤细胞摄取 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI依赖于细胞膜性结构两侧的电位差,属被动跨膜转运,推测肿瘤细胞具有较高的代谢状态是促使 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI浓集的原因。由于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI的T/NT(肿瘤/非肿瘤)比值较高,故易对乳腺癌原发灶、复发及转移等作出定性、定位诊断。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI检测原发性乳腺癌的灵敏度在80%~90%,其中,对可触及肿块的病例的检出灵敏度明显高于未触及肿块。Mekhmandarov S等^[1]报道,对140例疑为乳腺癌患者(其中触及肿块者85例,未触及肿块者55例)行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI闪烁显像,采用T/NT比值分析,确证为阳性者71例(其中61例触及肿块)、阴性者47例、假阳性者8例、假阴性者14例(其中11例未触及肿块),检测的灵敏度、特异性、准确率分别为83.5%、85.5%、84.3%;小于1

收稿日期: 2002-02-14

作者简介: 何建华(1963年-),男,重庆市人,重庆市第二人民医院核医学科(重庆,402160)主任,主要从事临床核医学诊断和治疗研究。

审校者: 天津市第一中心医院核医学科 秦 岚

cm的肿瘤检测灵敏度仅为25%，1~1.5cm者为78%，大于1.5cm者为94%，被检出的最小肿瘤为0.8cm。Melloul M等^[2]进一步采用双时相(注药后立即显像与90~120min进行延时显像)⁹⁹Tc^m-MIBI闪烁显像对121例经体检及X射线摄片示有乳腺癌者检测分析，灵敏度、特异性、准确率分别为88.9%、88.4%、88.4%；对于触及肿块者灵敏度为100%，未触及者为75%；对肿块大于1cm者灵敏度为100%，小于1cm者为66%；尽管两位医师对早期相显像的结果判断完全一致，而对延迟相结果判断的一致性则为98%，但二者对假阳性的判断明显相似。类似的报道还有很多，总的来说，⁹⁹Tc^m-MIBI显像能够改善较小肿块的探测和定位，但对小于1cm病灶的检测灵敏度仍较低。有人报道，⁹⁹Tc^m-MIBI的平面显像和SPECT两种方法对检测乳腺癌异常的敏感性相似，但SPECT的特异性低于平面显像，因此不主张单独做SPECT检查，然而当平面显像不能作结论时，特别是病变部位邻近心脏或位于肝上方时，需用SPECT以帮助确诊^[3]。

乳腺癌的扩散途径是从乳腺到腋窝淋巴结，检测腋窝淋巴结的状况是预示生存率或复发率的最重要参数。腋窝淋巴结显像在临床上至少有两方面意义：(1)有腋窝淋巴结转移者往往提示远处转移的高度可能性，从而可以指导随后的治疗计划；(2)一些阴性淋巴结患者可避免完全腋窝手术。Taillefer R等^[4]报道，⁹⁹Tc^m-MIBI检测乳腺癌腋窝淋巴结转移的灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为77%、89%、86%和84%。⁹⁹Tc^m-MIBI检测腋窝淋巴结的价值尚需进一步验证。

2 ⁹⁹Tc^m-MIBI与多药耐受现象

肿瘤细胞对许多化疗药物产生多药耐受(multidrug resistant, MDR)现象，引起这种现象的原因之一是一种分子质量为170 000的磷酸糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)过度表达。P-gp作为依赖能量的流出泵，使得那些亲脂性化疗药物在肿瘤细胞内的含量持续下降而失去对肿瘤细胞的杀伤作用，最终使这些细胞产生耐药性。现已证实，P-gp上存在⁹⁹Tc^m-MIBI高亲和位点，⁹⁹Tc^m-MIBI作为P-gp的底物被转运到细胞外，使之在细胞内水平下降，因此肿瘤对⁹⁹Tc^m-MIBI的摄取量与P-gp表达水平呈反比。有人^[5]对3株良性(无P-gp表达)和6株恶性

(高表达P-gp)细胞株研究表明，乳腺肿瘤对⁹⁹Tc^m-MIBI的摄取百分率在无P-gp表达的细胞株明显高于高表达P-gp的细胞株($P < 0.01$)。但是，⁹⁹Tc^m-MIBI的摄取量有时并不与P-gp的表达呈反比，有人报道，乳腺癌患者⁹⁹Tc^m-MIBI早期显像的T/NT比值与P-gp水平无相关性^[6]。造成这种不一致的原因是多方面的，例如肿瘤组织的血供情况、瘤体是否坏死等，另外还有一个重要原因，就是与多药耐受现象有关的基因表达不仅仅是P-gp，例如还有MRP(多药耐药相关蛋白)，它几乎存在于所有人细胞，而且许多不表达P-gp的MDR细胞株上也有过度表达，而⁹⁹Tc^m-MIBI是P-gp和MRP的共同转运底物。Kao CH等^[7]将乳腺癌患者根据P-gp和MRP的表达情况分为4组，通过检测⁹⁹Tc^m-MIBI的T/B(肿瘤/正常组织)比值研究⁹⁹Tc^m-MIBI摄取与P-gp和MRP之间的关系，结果发现T/B值在P-gp和MRP表达的阳性组最低。因此，在研究乳腺癌患者化疗与⁹⁹Tc^m-MIBI显像关系时要考虑到多因素的影响。

3 与其他检测技术的对比研究

⁹⁹Tc^m-tetrofosmin也是一种肿瘤显像剂，多数作者报道⁹⁹Tc^m-tetrofosmin对乳腺癌原发灶诊断的灵敏度、特异性及准确率均在90%以上，而且最小可检出0.6cm的肿瘤，但是，由于⁹⁹Tc^m-tetrofosmin在腋窝本底高，诊断腋窝淋巴结转移的准确性受到影响^[8]。Akcay MN等^[9]报道，对于乳腺癌原发灶，⁹⁹Tc^m-tetrofosmin显像的灵敏度、特异性和准确率分别为93%、100%和94%，而⁹⁹Tc^m-MIBI显像的三项指标均为93%；对于腋窝淋巴结转移，⁹⁹Tc^m-tetrofosmin显像的灵敏度、特异性和准确率分别为60%、100%和76%，而⁹⁹Tc^m-MIBI显像分别为66%、100%和86%，提示⁹⁹Tc^m-tetrofosmin诊断乳腺癌原发灶要优于⁹⁹Tc^m-MIBI，但诊断腋窝淋巴结转移灶则稍逊于⁹⁹Tc^m-MIBI。有人用2种人乳腺癌细胞株(MCF-7和SK-BR-3)及1种非肿瘤细胞株(HBL-100)研究表明，在区别恶性和非恶性乳腺疾病时，⁹⁹Tc^m-MIBI优于⁹⁹Tc^m-tetrofosmin^[10]。但是有人对植入乳腺癌细胞株MCF-7的小鼠动物模型研究提示，注射示踪剂后1h，肿瘤摄取⁹⁹Tc^m-tetrofosmin > ⁹⁹Tc^m-MIBI^[11]。

Palmedo H等^[12]用¹⁸F-FDG(¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖)和⁹⁹Tc^m-MIBI对比研究了原发性乳腺癌及其淋

巴结腋窝转移, 结果: 对于原发性乳腺癌, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像的正确性与 ^{18}F -FDG PET 显像相当(灵敏度都是 92%, 特异性都是 86%), 但 ^{18}F -FDG PET 显像能正确区别阳性(转移性病灶)和阴性(无淋巴结累及)腋窝淋巴结。

Imbriaco M 等^[13]用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 闪烁显像和动态 MRI 对比研究了判断乳房肿块的准确性: 用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 判断乳房肿块性质的灵敏度、特异性、准确率分别为 80%、88%、84%, 动态 MRI 则分别为 96%、75%、86%, 二者无显著性差异; 对肿块小于 15 mm 者, 用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 诊断的灵敏度、特异性、准确率分别为 77%、88%、83%, 动态 MRI 则分别为 100%、75%、86%。结果表明, 动态 MRI 诊断乳房肿块性质的灵敏度高于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI, 特别是小于 10 mm 的肿块, 但动态 MRI 检测不能发现小于 3 mm 的肿块。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像不受乳腺组织密度的影响, 对放疗、化疗、乳腺结构受损、复发病例的检测灵敏度高于 X 线乳腺造影^[14]。

4 与其他检测技术联合应用

由对比研究结果可知, 不同检测技术对乳腺癌及其腋窝淋巴结转移灶的诊断各有其相应的灵敏度、特异性和准确性, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 单独用于乳腺癌的定位、定性诊断也存在一定局限性, 因此, 多种检测技术联合应用, 尤其是与传统检测方法联合应用, 无疑可提高诊断乳腺癌的准确性, 改善检测的实用性。

体检加 X 线摄片二者合用诊断乳腺癌原发灶的灵敏度为 85%, 但 X 线摄片的特异性差, 加用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 检测, 可提高灵敏度和特异性^[15]。Buscombe JR 等^[16]利用 ROC(接受器工作特性)曲线分析评价联合应用 X 线摄片和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像时原发性乳腺癌的预测效能, 结果: $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 89%、71%、79%、84%, X 线摄片分别为 71%、69%、73%、66%, 而二者联合检测分别为 93%、72%、80%、90%。作者认为, 如果对 X 线摄片检测的结果有疑问, 应当加做 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像。

为了改善诊断乳腺癌的费用-效益比, Bufar PD 等^[17]对 157 例乳腺癌在做骨显像的当天加做血清肿瘤标志物 CA15-3, 来检测乳腺癌骨转移,

结果提示, CA15-3 水平低于 25U/mL(正常值)的无症状病人, 骨显像阴性的可能性明显提高; 相反, 高 CA15-3 水平则预测骨骼被累及; 当骨显像异常而 CA15-3 水平正常, 则极可能与骨转移无关。尽管此报道应用另一种显像剂, 但对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 检测乳腺癌转移仍有可行的借鉴作用。

参考文献:

- [1] Mekhmandarov S, Sandbank J, Cohen M, et al. Technetium-99m-MIBI scintimammography in palpable and nonpalpable breast lesions[J]. J Nucl Med, 1998, 39(1): 86-91.
- [2] Melloul M, Paz A, Ohana G, et al. Double-phase ^{99}Tc -sestamibi scintimammography and trans-scan in diagnosing breast cancer[J]. J Nucl Med, 1999, 140(3): 376-380.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Cordobes MD, Starzec A, Delmon-Moingeon L, et al. Technetium-99m-sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: Correlation with mdx gene expression[J]. J Nucl Med, 1996, 37: 286-289.
- [6] Yoon JH, Bom HS, Song HC, et al. Double-phase Tc-99m sestamibi scintimammography to assess angiogenesis and P-glycoprotein expression in patients with untreated breast cancer[J]. Clin Nucl Med, 1999, 24(5): 314-318.
- [7] Kao CH, Tsai SC, Liu TG, et al. P-glycoprotein and multidrug resistance-related protein expressions in relation to technetium 99m MIBI scintimammography findings [J]. Cancer Res, 2001, 15(61): 1412-1414.
- [8] Mansi L, Rambaldi PF, Procaccini E, et al. Scintimammography with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases[J]. Eur J Nucl Med, 1996, 23:932-939.
- [9] Akcay MN, Akin Y, Karabag B, et al. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -tetrofosmin in breast carcinoma and axillary lymph node metastases: a comparative study with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI[J]. Clin Nucl Med, 1997, 22: 832-834.
- [10] Rodrigues M, Chehne F, Kalinowska W, et al. Uptake of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -tetrofosmin into malignant versus non-malignant breast cell lines[J]. J Nucl Med, 2000, 41: 1495-1499.
- [11] Amano S, Inoue T, Tomiyoshi K, et al. In vivo comparison of PET AND SPECT radiopharmaceuticals in detecting breast cancer[J]. J Nucl Med, 1998, 39: 1424-1427.
- [12] Palmedo H, Bender H, Grünwald F, et al. Comparison of ^{18}F -FDG PET and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI scintimammography in the

- detection of breast tumours[J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24: 1138-1145.
- [13] Inbriaco M, Vecchio SD, Riccardi A, et al. Scintimammography with ^{99m}Tc -MIBI versus dynamic MRI for non-invasive characterization of breast masses[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28: 56-63.
- [14] Taillefer R. The role of ^{99m}Tc -sestamibi and other conventional radio-pharmaceuticals in breast cancer diagnosis [J]. Semin Nucl Med, 1999, 29: 22-23.
- [15] Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, et al. Technetium- 99m -sestamibi scintimammography of breast lesions: Clinical and pathological follow-up[J]. J Nucl Med, 1995, 36: 1784-1789.
- [16] Buscombe JR, Cwikla JB, Holloway B, et al. Prediction of the usefulness of combined mammography and scintimammography in suspected primary breast cancer using ROC curves[J]. J Nucl Med, 2001, 42: 3-8.
- [17] Buffaz PD, Gauchez AS. Can tumour marker assays be a guide in the prescription of bone scan for breast and lung cancers?[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26: 8-11.

文章编号: 1001-098X(2002)02-0067-05

^{99m}Tc -MIBI显像检测乳腺癌多药耐药

程兵

摘要: 探讨了乳腺癌组织的多药耐药现象的主要机制及P-糖蛋白(P-gp)、胎盘型谷胱甘肽硫转移酶(GST- π)与 ^{99m}Tc -MIBI显像的关系。尽管文献报道的实验结果不尽相同,但作为一种功能显像技术, ^{99m}Tc -MIBI SPECT显像能够用来研究乳腺癌细胞P-gp的表达,可以在体外无创性检测乳腺癌多药耐药,为指导乳腺癌的治疗提供参考。

关键词: ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异脒;P-糖蛋白;谷胱甘肽硫转移酶;乳腺癌;多药耐药

中图分类号: R817.4, R737.9 **文献标识码:** A

The application of ^{99m}Tc -MIBI scintimammography to diagnose multidrug resistance of breast cancer

CHENG Bing

(Department of nuclear medicine, The first affiliated Hospital, Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450052, China)

Abstract: This article discussed the main mechanism of multidrug resistance of breast cancer tissues, and the correlation between technetium- 99m sestamibi (^{99m}Tc -MIBI) breast imaging results, with the expression of drug resistance proteins P-glycoprotein and glutathione-S-transferase- π in human breast cancer. Though not all the results reported before matched each other, as a kind of a noninvasive simple functional test imaging technology in vitro, SPECT can be used to diagnose P-glycoprotein expression in breast cancer, and can be used to predict chemotherapy response.

Key words: ^{99m}Tc -sestamibi; P-glycoprotein; glutathione S-transferase; breast cancer; multidrug resistance

目前,尽管新的化疗药物不断出现,化疗方案不断改进,但是乳腺癌细胞表现出来的多药耐药性

(multidrug resistance, MDR)仍是乳腺癌临床化疗失败的主要原因。现在认为MDR的机理主要包括以下几个方面:

- (1) 多药耐药基因及其编码的P-糖蛋白(P-gp)过度表达;
- (2) 多药耐药相关蛋白(MRP)介导的MDR;
- (3) 肺耐药相关蛋白介导的MDR;

收稿日期: 2001-08-20

作者简介: 程兵(1971-)男,河南郑州人,郑州大学第一附属医院核医学科(郑州,450052)硕士研究生,主要从事肿瘤核医学研究。

审校者: 郑州大学第一附属医院核医学科 刘保平