

- 5 Lee JK, Lin RS, Shiang HR, et al. Usefulness of semiquantitative  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in the prediction of brain tumor treatment response to gamma knife radiosurgery. *J Comput Assist Tomogr*, 2003, 27(4): 525-529.
- 6 Wong TZ, van der Westhuizen GJ, Coleman RE. PET imaging of brain tumors. *Neuroimag Clin N Am*, 2002, 12(4): 615-626.
- 7 Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, et al. Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *Am J Roentgenol*, 1988, 150(1): 189-197.
- 8 Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med*, 2000, 41(11): 1861-1867.
- 9 Kim EE, Chung SK, Haynie TP, et al. Differentiation of residual or recurrent tumors from post-treatment changes with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *Radiographics*, 1999, 12(2): 269-279.
- 10 Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, et al. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography?. *Am J Neuroradiol*, 1998, 19(3): 407-413.
- 11 Kresnik E, Mikoseh P, Gallowitsch HJ, et al. Evaluation of head and neck cancer with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(7): 816-821.
- 12 Chao ST, Suh JH, Raja S, et al. The sensitivity and specificity of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer*, 2001, 96(3): 191-197.

(收稿日期: 2005-04-22)

## ·临床核医学·

## 用于肿瘤显像的三种显像剂

张海三

**【摘要】** 肿瘤阳性显像具有较高的敏感性和特异性, 易于对肿瘤的原发、复发以及转移做出定性、定位诊断。 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈已经用于鉴别诊断良恶性病灶、寻找转移灶、评价治疗效果和判断预后,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -氮-二(N-乙基-N-乙氧基二硫代氨基甲酸盐)在肿瘤中的应用则尚在探讨中。

**【关键词】** 肿瘤; 铊;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -氮-二(N-乙基-N-乙氧基二硫代氨基甲酸盐)

**【中图分类号】** R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)02-0099-04

## Three imaging agents for tumor positive imaging

ZHANG Hai-san

(Department of Nuclear Medicine, District Hospital of Anyang, Henan, Anyang 455000, China)

**【Abstract】** The tumor positive imaging with high sensitivity and specificity was useful in primary tumor, recurrences and metastases.  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi have been used in diagnosing benign and malignant tumor, looking for metastatic tumor and evaluating treatment effects and prognosis. The application of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> is being searched.

**【Key words】** Tumor;  $^{201}\text{Tl}$ ;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -bis(N-ethoxy, N-ethyl dithiocarbamate)nitride

$^{201}\text{Tl}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI)和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -氮-二(N-乙基-N-乙氧基二硫代氨基甲酸盐)[ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -bis(N-ethoxy, N-ethyl dithiocarbamate)nitride,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub>]均是心肌灌注显像剂, 在临床实践中发现其在多种肿瘤中也有不同程度的浓聚, 故也可应用于肿瘤显像。

1  $^{201}\text{Tl}$ 

$^{201}\text{Tl}$  主要滞留在有活性的肿瘤细胞内, 在炎症

作者单位: 455000, 河南安阳地区医院核医学科

和坏死细胞内几乎无摄取。 $^{201}\text{Tl}$  的早期显像反映血流供应, 延迟显像反映肿瘤组织对  $^{201}\text{Tl}$  的摄取能力, 由于肿瘤组织的代谢活力明显增强, 摄取  $^{201}\text{Tl}$  的能力亦明显增强, 肿瘤细胞进一步浓集  $^{201}\text{Tl}$ , 使延迟摄取比例高于早期。良性病灶的血供及代谢活力较低, 其早期及延迟摄取亦较低。 $^{201}\text{Tl}$  用于多种肿瘤的显像, 但目前临床应用多集中在脑肿瘤、甲状腺肿瘤、肝肿瘤、肺肿瘤和骨肿瘤等。

## 1.1 颅内肿瘤

$^{201}\text{Tl}$  脑肿瘤显像的目的主要是定位脑肿瘤病

灶,判断良恶性、恶性程度和预后,确定残存或复发肿瘤及其范围,预测对治疗的反应等,其主要表现为局部的浓聚灶,即脑实质内出现放射性,尤其是成团的放射性,延迟像未消退或更趋明显。研究表明,判断胶质瘤的恶性程度时, $^{201}\text{Tl}$ 比MRI更有价值。如果 $^{201}\text{Tl}$ 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -双半胱乙酯一起行双核素显像分别表现为放射性浓聚区和缺损区,提示该病灶为恶性,从而有利于肿瘤的临床诊断、分期、治疗及预后的判断。 $^{201}\text{Tl}$ 不能跨越正常的血脑屏障,其肿瘤/正常组织比值高达80:1,因此在鉴别脑肿瘤复发和照射后瘢痕上与 $^{18}\text{F}$ -氟代脱氧葡萄糖有相似的作用。但是, $^{201}\text{Tl}$ 无法鉴别恶性脑肿瘤和治疗后的放射性坏死,其效果不如增强CT或增强MRI好<sup>[1]</sup>。

Otsuka等<sup>[2]</sup>报道, $^{201}\text{Tl}$ 能够提供恶性组织的生理生化信息,区分良恶性脑肿瘤,但转移性肿瘤的摄取率取决于病灶的原发器官和组织学类型,恶性肿瘤的摄取率明显高于良性肿瘤的摄取率,这种不同也存在于高分化的神经胶质瘤和转移性肿瘤。

## 1.2 甲状腺肿瘤

$^{201}\text{Tl}$ 可用于甲状腺癌及转移灶的显像、良恶性病灶的鉴别诊断、评价治疗效果和判断预后。

$^{201}\text{Tl}$ 显像适用于恶性结节的诊断和治疗效果的判断。 $^{201}\text{Tl}$ 注射后10min的早期显像和2h的延迟显像结果与恶性非功能性甲状腺结节的针吸细胞学结果相一致<sup>[3]</sup>。Staudenherz等<sup>[4]</sup>报道,放疗后甲状腺细胞对 $^{201}\text{Tl}$ 摄取明显增加,而 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI在放疗前后没有明显变化,表明 $^{201}\text{Tl}$ 可用于甲状腺癌(特别是乳头状癌)放疗疗效的判断。

鉴别甲状腺良恶性结节时, $^{201}\text{Tl}$ 显像效果优于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI。Erdil等<sup>[5]</sup>对比研究了 $^{201}\text{Tl}$ 与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI早期显像和延迟显像用于甲状腺良、恶性病变的判断后得出结论:延迟显像在区分良、恶性结节上优于早期显像, $^{201}\text{Tl}$ 优于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI。

## 1.3 肺癌

$^{201}\text{Tl}$ 显像可用于肺癌治疗疗效和预后的判断。研究表明,肺癌患者对放疗有反应组 $^{201}\text{Tl}$ 的摄取率明显低于低反应组和无反应组,长期存活组 $^{201}\text{Tl}$ 的摄取率明显高于短期存活组,而与肿瘤的大小无关。

Ishibashi等<sup>[6]</sup>研究了60例小细胞肺癌和非小细

胞肺癌患者的 $^{201}\text{Tl}$ 显像,结果显示,小细胞肺癌对 $^{201}\text{Tl}$ 的摄取明显高于非小细胞肺癌,提示 $^{201}\text{Tl}$ 显像对评价小细胞肺癌患者很有价值,其摄取可能与单细胞克隆、细胞增殖相关。

## 1.4 骨肿瘤

$^{201}\text{Tl}$ 显像可用于骨和软组织良恶性病变的研究。Goto等<sup>[7]</sup>对62例骨和软组织损伤的 $^{201}\text{Tl}$ 早期和延迟显像的定量分析显示,恶性程度与浓集的放射性呈正相关,早期显像的相关系数高于延迟显像。

$^{201}\text{Tl}$ 显像可鉴别良恶性病变的骨摄取和术后复发。Higuchi等<sup>[8]</sup>对经病理组织学确诊的22例骨巨细胞瘤分别作15min的早期显像和3h的延迟显像,应用感兴趣区技术,结果显示二者摄取有明显差异。骨巨细胞瘤良性的病变虽无法鉴别原发和再发,但可作为与恶性病变的鉴别。

## 1.5 前列腺肿瘤

$^{201}\text{Tl}$ 可以用于前列腺病变良、恶性的鉴别诊断。Yang等<sup>[9]</sup>用 $^{201}\text{Tl}$ 显像观察15例前列腺癌患者(均经手术证明),结果13例显像阳性,阳性率为86.7%,2例显像阴性,占13.3%;同时,10例良性前列腺增生患者(均经手术证实)显像均阴性。结果表明, $^{201}\text{Tl}$ 显像在鉴别前列腺良、恶性病变方面很有帮助。

## 2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI肿瘤阳性显像可用于各种肿瘤,目前多用于甲状腺肿瘤、甲状旁腺肿瘤、乳腺癌、肺癌、盆腔肿瘤、消化系肿瘤等肿瘤的阳性显像。

### 2.1 甲状旁腺肿瘤

针孔型准直器SPECT是高敏感性和高特异性的方法,作为甲状旁腺功能亢进(甲旁亢)的术前补充检查,能为手术提供更准确的信息。Spanu等<sup>[10]</sup>对67例经手术确诊的甲旁亢患者(原发48例,继发19例)术前用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI平面和针孔型准直器SPECT,与手术后结果对比,原发甲旁亢平面显像的准确率为87.7%,针孔型准直器SPECT的准确率为97.9%,继发甲旁亢平面显像准确率为78.4%,针孔型准直器SPECT准确率为92.1%;平面显像对小腺瘤的漏检率为30.8%,而针孔型准直器SPECT无一漏检。

### 2.2 甲状腺肿瘤

甲状腺癌的诊断以前多采用针吸细胞学检查和

$^{131}\text{I}$ 显像,  $^{131}\text{I}$ 显像适用于分化型甲状腺癌, 但无法检出无摄碘功能的甲状腺髓样癌。研究发现,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 诊断分化型甲状腺癌的敏感性明显高于  $^{131}\text{I}$ 显像<sup>[11]</sup>。

### 2.3 乳腺肿瘤

随着乳腺癌患者对乳腺保留的要求逐渐增多, 肿瘤复发的可能性增加, 传统的评估方法是乳腺造影术, 但手术和放疗降低了该方法的准确性。Kolasinska 等<sup>[11]</sup>对乳腺癌术后复发患者接受  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 显像和 X 射线乳房造影进行对比研究,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 显像的灵敏度为 84%, 特异度为 85%, X 射线乳房造影的灵敏度为 52%, 特异度为 84%, 二者有明显差异, 认为  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 显像可以作为保护性乳房手术后可疑复发患者的主要检查方法。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 平面显像已经被广泛用于乳腺癌患者手术前转移的筛查, 特别是腋窝淋巴结转移的检查, 有很高特异性和敏感性, 但当触诊不到而临床怀疑有腋窝转移时, 应选用针孔型准直器 SPECT, 以提高微小转移灶的检出率。

### 2.4 其他肿瘤

Yamamoto 等<sup>[12]</sup>报道, 放疗后怀疑颅内肿瘤复发的患者分别用  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 和  $^{201}\text{Tl}$  进行早期与延迟显像, 以病理和临床手术确诊的放射性坏死患者为对照,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 和  $^{201}\text{Tl}$  区分脑肿瘤复发灶和放射性坏死的灵敏度分别为 90% 和 86%, 脑肿瘤放疗后患者  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 早期显像有利于肿瘤复发的诊断。然而, 应该注意的是, 在良性的脑膜瘤中,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 的摄取也可异常增高, 应结合其他检测手段来避免假阳性的发生。

对于盆腔病变, Krollicki 等<sup>[13]</sup>观察了 93 例女性患者:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 对盆腔原发病变诊断的灵敏度和特异度分别为 78% 和 70%, 腹部转移灶诊断的灵敏度和特异度分别为 91% 和 90%; 超声对盆腔原发肿瘤诊断的灵敏度和特异度分别为 95% 和 79%, 转移灶为 70% 和 97%; 应用可行性分析结果显示,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 显像对盆腔原发肿瘤的诊断不如超声, 但对腹部转移灶的诊断比超声可靠。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 还用于脑脊膜瘤和黑色素瘤的研究。Kunishio 等<sup>[14]</sup>报道,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 对于区别脑脊膜瘤良恶性增生帮助不大, 但能够反映抗癌药物的耐药性, 与表达多药耐药受体-1 mRNA 和其基因

表达产物糖蛋白有关。Alonso 等<sup>[15]</sup>将黑色素瘤患者  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 显像阳性结果与淋巴结活检比较: 12 例患者显像阳性, 其中 10 例与病理组织学检查符合, 灵敏度为 83%, 特异度为 93%。

### 3 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub>

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> 是一种新型中性亲脂心肌显像剂, 与  $^{201}\text{Tl}$  在心肌灌注显像中的作用基本相同<sup>[17]</sup>。有人发现, 它和其他  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记的心肌灌注显像剂一样, 可用作肿瘤显像剂。

Stalterri 等<sup>[17]</sup>观察了人胃癌细胞 MKN-45、人小细胞肺癌细胞 H-69、人小细胞肺癌细胞 H-348 和人乳腺癌细胞 MCF-7 等四种肿瘤细胞系对含  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> 的摄取不依赖温度, 在一定范围内摄取与脂溶性有关, 脂溶性越高摄取越多, 从而推测含  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> 的摄取可能是一个简单的弥散过程, 与细胞的代谢无关;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> 在耐药和不耐药的人乳腺癌细胞 MCF-7 中的摄取率为 47.7%±6.4%, 不耐药细胞的摄取率为 3.3%±0.7%, 有明显差异;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> 的摄取不依赖于温度, 其摄取可能与耐药细胞膜上的 P 糖蛋白的相互作用有关。国内学者也进行了相关研究, 曹剑鸣等<sup>[18]</sup>把  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> 应用于肺肿瘤阳性显像, 能准确地探测肺癌病灶, 包括原发病灶和纵膈淋巴结转移灶, 体层显像的灵敏度明显高于平面显像, 在肺癌诊断中有重要的临床实用价值。邢诗安等<sup>[19]</sup>报道,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> 可被人宫颈癌 Hela 细胞摄取且不依赖温度, 而  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 具有温度依赖性,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> 可被肿瘤细胞摄取, 并且较  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 更适合于肿瘤显像。

### 4 结语

上述三种肿瘤阳性显像剂均具有高敏感性和高特异性。由于  $^{201}\text{Tl}$  必须加速器生产, 价格昂贵, 限制了其在临床的广泛应用。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 在临床的应用已得到广泛认可, 几乎可用于各种肿瘤的显像, 但其特异性和敏感性具有一定的局限性, 不能完全满足临床的要求。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> 还没有系统的临床研究, 但体外细胞摄取结果和一些临床研究表明, 其用于肿瘤阳性显像的效果可能会优于  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, 它用  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  标记, 操作简单, 价格低廉, 便于常规应

用,很有开发应用的潜力。

### 参 考 文 献

- 1 Suzuki A, Togawa T, Kuyama J, et al. Extraosseous accumulation of bonescanningagents in malignant brain tumors: comparison to semi-quantitative evaluation with  $^{99m}\text{Tc}$  SPECT/ $^{201}\text{Tl}$  SPECT and histological findings. *Ann Nucl Med*, 2003, 17(5): 387-392.
- 2 Otsuka H, Shinbata H, Hieda M, et al. The retention indices of  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT in brain tumors. *Ann Nucl Med*, 2002, 16(7): 455-459.
- 3 Chang CT, Liu FY, Tsai JJ, et al. The clinical usefulness of dual phase  $^{201}\text{Tl}$  thyroid scan for false-negative fine-needle aspiration cytological diagnoses in non-functioning cold thyroid nodules. *Anticancer Res*, 2003, 23(3C): 2965-2967.
- 4 Staudenherz A, Selzer E, Kochl H, et al. Effects of irradiation on  $^{99m}\text{Tc}$  sestamibi and  $^{201}\text{Tl}$  uptake in a human papillary thyroid carcinoma cell line. *Nucl Med Commun*, 2002, 23(6): 565-568.
- 5 Erdil TY, Ozker K, Kabasakal L, et al. Correlation of technetium-99m MIBI and thallium-201 retention in solitary cold thyroid nodules with postoperative histopathology. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(6): 713-720.
- 6 Ishibashi M, Fujii T, Yamana H, et al. Relationship between cancer cell proliferation and thallium-201 uptake in lung cancer. *Ann Nucl Med*, 2000, 14(4): 255-261.
- 7 Goto Y, Ihara K, Kawauchi S, et al. Clinical significance of thallium-201 scintigraphy in bone and soft tissue tumors. *J Orthop Sci*, 2002, 7(3): 304-312.
- 8 Higuchi T, Taki J, Sumiya H, et al. Intense  $^{201}\text{Tl}$  uptake in giant-cell tumour of bone. *Nucl Med Commun*, 2002, 23(6): 595-599.
- 9 Yang CC, Sun SS, Lin CY, et al. Differentiation of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: the clinical value of  $^{201}\text{Tl}$  SPECT—a pilot study. *Ann Nucl Med*, 2003, 17(7): 521-524.
- 10 Spanu A, Falchi A, Manca A, et al. The usefulness of neck pinhole SPECT as a complementary tool to planar scintigraphy in primary and secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med*, 2004, 45(1): 40-48.
- 11 Kolasinska AD, Buscombe JR, Cwikla JB, et al. The role of scintimammography and mammography in recurrent breast cancer. Evaluation of their accuracy using ROC curves. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2001, 4(2): 77-82.
- 12 Yamamoto Y, Nishiyama Y, Toyama Y, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and  $^{201}\text{Tl}$  SPET in the detection of recurrent brain tumours after radiation therapy. *Nucl Med Commun*, 2002, 23(12): 1183-1190.
- 13 Krolicki L, Cwikla JB, Timorek A, et al. Technetium-99m MIBI imaging in diagnosis of pelvic and abdominal masses in patients with suspected gynaecological malignancy. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2002, 5(2): 131-137.
- 14 Kuishio K, Morisaki K, Matsumoto Y, et al. Technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomography findings correlated with P-glycoprotein expression, encoded by the multidrug resistance gene-1 messenger ribonucleic acid, in intracranial meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2003, 43(12): 573-580.
- 15 Alonso O, Martinez M, Delgado L, et al. Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy and sentinel node biopsy in the detection of occult lymph node metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Dermatol*, 2003, 13(5): 449-454.
- 16 Jeetley P, Sabharwal NK, Soman P. Comparison between Tc-99m N-NOET and Tl-201 in the assessment of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*, 2004, 11(6): 664-672.
- 17 Kosuda S, Yokoyama H, Katayama M, et al. Technetium-99m tetrofosmin and Technetium-99m sestamibi imaging of multiple metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*, 1995, 22(10): 1218-1220.
- 18 曹剑鸣, 李金彪, 晁福 等.  $^{99m}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> 肺阳性显像对肺癌诊断临床价值的探讨. *中国临床医学影像杂志*, 2001, 12(6): 440-442.
- 19 邢诗安, 张永学, 安锐. 宫颈癌细胞摄取  $^{99m}\text{Tc}$ -N(NOEt)<sub>2</sub> 与  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 动力学对比研究. *中华核医学杂志*, 2002, 22(6): 363-365.

(收稿日期: 2005-04-01)

### 本刊协作办刊单位 (按字顺笔划为序):

天津市协和医药科技有限公司

天津市第一中心医院

天津市康赛生物技术有限公司

中山大学第二附属医院

北京大学第一医院

北京大学第三医院

四川省泸州医学院附属医院

军事医学科学院放射医学研究所

佛山市第一人民医院

苏州大学附二院

河北医科大学第二医院

南京市临床核医学中心

首都医科大学朝阳医院

复旦大学放射医学研究所

海南省人民医院