

· 临床核医学 ·

^{99m}Tc -HL91 乏氧显像探测肿瘤乏氧状态的研究进展

苏新辉 吴华

【摘要】 乏氧显像剂 ^{99m}Tc -HL91 能选择性地浓集于肿瘤的乏氧组织或细胞中, 通过核医学显像探测肿瘤组织的乏氧, 能直接提供肿瘤组织乏氧及其乏氧程度和分布的证据, 不仅能用于恶性肿瘤的早期诊断, 还能动态监测肿瘤组织乏氧状态, 为临床诊断和治疗决策提供重要信息。

【关键词】 细胞低氧; 放射性核素显像; ^{99m}Tc -HL91

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)04-0220-03

Advances in identifying the hypoxic status of malignant tumors with ^{99m}Tc -HL91 scintigraphy

SU Xin-hui, WU Hua

(Department of Nuclear Medicine, Xiamen First Hospital, Fujian Medical University, Xiamen 361003, China)

【Abstract】 ^{99m}Tc -HL91 is a hypoxic agent and can be uptaken by hypoxic tissues or cells of malignant tumors. It may be able to provide the information directly in detection of hypoxic status of tumors through imaging. It may be used not only in the early diagnosis of malignant tumors, but also in dynamic detection of hypoxic status of tumors. Thus significant information may be obtained for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Cell hypoxia; Radionuclide imaging; ^{99m}Tc -HL91

恶性肿瘤细胞生长迅速, 使得肿瘤组织血流灌注不均匀, 造成肿瘤内局部组织的急慢性缺氧。肿瘤细胞乏氧程度越高, 越能降低对放射治疗和抗癌药物的敏感性。实体瘤内存在大量对射线和化疗药物抗拒性的乏氧细胞, 是肿瘤放化疗失败、肿瘤复发和再生长的根源。因此, 治疗前对肿瘤乏氧状况的评价, 影响到治疗方案的制定、增敏剂的选择和疗效预测, 最终影响患者预后。乏氧显像是一种能在活体状况下评价肿瘤病灶乏氧状态的检查方法, 具有重要的临床意义。

影响乏氧显像灵敏度的因素有放射性药物到达缺血区的量、在乏氧组织中的滞留量、滞留时间以及正常区域清除的速率。理想的乏氧显像剂应具备以下特点: ① 能迅速浓聚于病灶的乏氧组织, 病灶/本底(T/N)比值大于3:1, 并能短时间内提供高质量的图像; ② 能在血液中迅速清除, 注射1 h后能成功显像, 在血液中清除50%的时间约为10 min; ③ 具有在血液和正常组织中清除情况一致的生物学特性; ④ 无毒, 不影响正常生理功能和代

谢活动, 且在体内稳定。目前乏氧显像剂可分为两大类: 硝基咪唑类和非硝基咪唑类。理想的乏氧显像剂应具有高渗透性和低氧化还原电位, 前者便于到达细胞内线粒体, 后者利于在正常细胞中稳定而在乏氧细胞中被异常高浓度的电子还原。由此看来, 硝基咪唑基团并非乏氧所必需的官能团。目前, 对非硝基咪唑乏氧组织显像剂的研究取得了可喜进展, 以HL91(4,9-二氮-3,3,10,10-四甲基十二烷-2,11-二酮肟)为代表, 它是一种非常有开发前景的新型乏氧组织显像剂^[1]。

1 HL91 的药物动力学

Yutani 等^[2]通过检测对乳腺癌小鼠模型静脉注射 ^{99m}Tc -HL91 后 15 min 至 6 h 血流和组织放射性水平来研究 HL91 的生物学分布, 结果发现, 肿瘤对 ^{99m}Tc -HL91 的摄取在注射后 120 min 达到最大值 (0.897 %ID \pm 0.118 %ID), 肿瘤与肌肉的比值持续上升 (2 h 为 4.34, 4 h 为 7.01 和 6 h 为 10.40)。Ballinger 等^[3]报道, ^{99m}Tc -HL91 可浓聚于肿瘤局部, 在 1 h 就有较高的摄取, 而后相当一段时间内持续稳定, T/N 比值较高 (1 h, 2 h, 4 h, 6 h 分别为 11.14 \pm 0.21,

作者单位: 361003, 福建医科大学附属厦门第一医院核医学科

通讯作者: 苏新辉 (E-mail: suxinhui2008@hotmail.com)

1.47±0.26, 1.87±0.23, 1.84±0.15), 同样说明 4~6 h 肿瘤组织有较多的放射性滞留, 离体标本显像结果也一样。这都表明 ^{99m}Tc -HL91 能够满足 SPECT 的要求。

2 肿瘤乏氧组织摄取 ^{99m}Tc -HL91 的可能机制

^{99m}Tc -HL91 显像原理目前尚不十分清楚, 有文献认为, ^{99m}Tc -HL91 亲乏氧组织的机制可能与其高渗透性和低氧化还原电位有关, 前者便于它到达细胞内线粒体, 后者利于在正常细胞中稳定而在乏氧细胞中被异常高浓度的电子还原, 当乏氧剂进入细胞后, 在酶的作用下有效基团发生还原, 在具有正常氧水平的细胞中, 还原基团可重新被氧化为原有物质; 而在乏氧细胞中, 由于缺氧而不能发生再氧化, 还原产物与细胞内物质不可逆结合, 滞留在组织中^[1]。尽管显像原理尚不明确, 但实验研究均显示 ^{99m}Tc -HL91 在乏氧部位有较高的聚集和滞留。

3 在肿瘤临床诊断中的应用

Cook 等^[2]报道, ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) 确定的人恶性肿瘤中的大部分对 ^{99m}Tc -HL91 有摄取。对比 ^{99m}Tc -HL91 肺显像和 ^{18}F -FDG 符合显像对肺部恶性肿瘤的诊断价值及肿瘤乏氧组织探测能力显示, 具有 ^{18}F -FDG 高摄取的肿瘤组织也具有较高 ^{99m}Tc -HL91 摄取值, 各组肺部良恶性病变对 ^{18}F -FDG 和 ^{99m}Tc -HL91 摄取值相关分析均表现为正相关, 表明 ^{99m}Tc -HL91 对肿瘤乏氧组织具有良好的亲和力。Van 等^[4]对 9 例头颈鳞状细胞癌复发者行 ^{99m}Tc -HL91 SPECT, 并与 CT 及活检结果相比较, 结果显示除 1 例出现假阳性外, 其他 8 例诊断均准确, 而且乏氧肿瘤细胞对 ^{99m}Tc -HL91 有较高摄取, T/NT 比值高(2 h 和 4 h 分别为 1.28 和 1.40), 图像也较清晰, 表明 ^{99m}Tc -HL91 是一种较好肿瘤阳性显像剂。冯彦林等^[5]报道, ^{99m}Tc -HL91 在原发性肺癌中的阳性率为 100%, T/NT 比值为 1.54±0.18, 在肺转移性肿瘤中的阳性率为 87.5%, T/NT 比值为 1.42±0.27, 表明 ^{99m}Tc -HL91 在给药后 3 h 能很好地显示肿瘤的乏氧组织, 对肺部原发性恶性肿瘤和转移性肿瘤具有很好的探测敏感性。邓波等^[6]对 70 例肺肿瘤患者行 ^{99m}Tc -HL91 乏氧显像与 ^{99m}Tc -sestamibi(^{99m}Tc -MIBI) 亲肿瘤显像, 结果表明 ^{99m}Tc -HL91 乏氧显像与 ^{99m}Tc -MIBI 亲肿瘤显像相比灵敏度无显著性差异, 但特异性和准确率高于 ^{99m}Tc -

MIBI 亲肿瘤显像, 说明 ^{99m}Tc -HL91 乏氧显像可作为筛选和鉴别肺癌的手段。

4 在肿瘤放疗中的应用

4.1 指导生物适形调强放疗

近年来, 随着三维立体适形放疗和调强适形放疗技术的建立和临床应用, 大大提高了肿瘤靶区物理剂量和显著降低了肿瘤周围正常组织的物理剂量, 然而在适形放疗过程中, 最为基础和关键性的步骤是生物靶区的构建, 即根据肿瘤内辐射敏感性的不同给予不均匀照射, 其中乏氧靶区的规划是极其重要的一环。乏氧显像指导适形调强放疗可使乏氧组织的受量增加而不影响正常组织功能。用 ^{99m}Tc -HL91 乏氧显像构建乏氧靶区来指导三维适形放疗, 结果显示其近期疗效优于常规放疗。

4.2 动态监测放疗中肿瘤的再氧合状态

实体肿瘤在照射后即刻的乏氧分数会接近 100%, 然后逐渐下降并接近初始值, 即为再氧合。再氧合对临床放疗具有重要意义, 根据不同肿瘤的再氧合程度进行分割照射的调整, 可提高放疗疗效。Kinuya 等^[7]报道, 人膀胱癌细胞接受 X 射线照射后对 ^{99m}Tc -HL91 的摄取增加, 然后又逐渐下降, 表明 ^{99m}Tc -HL91 乏氧显像检测放疗中肿瘤再氧合是可行性的, 但该研究并未采用乏氧细胞培养, 仅进行体外研究。李玲等^[8]通过对非小细胞肺癌行 ^{99m}Tc -HL91 乏氧显像, 观察放疗中乏氧的变化情况, 结果显示放疗前、放疗中和放疗后显像的 T/NT 比值分别为 1.56±0.19, 1.40±0.12 和 1.29±0.13, 差异有显著性, 说明 ^{99m}Tc -HL91 乏氧显像为研究人体肿瘤再氧合提供了有价值的信息。

4.3 指导辐射增敏剂的研究

辐射增敏剂是一种可提高肿瘤的氧含量、进而提高放射治疗疗效的化合物, 在使用增敏剂前后须精确测量肿瘤的乏氧状态, 从而使其在临床合理上使用。 ^{99m}Tc -HL91 显像可应用于辐射增敏剂的寻找, 如运用辐射增敏剂后能降低乏氧部位对 ^{99m}Tc -HL91 的摄取, 则证实这种药物具有辐射增敏活性^[9], 否则就没有辐射性增敏作用。

4.4 预测放射治疗疗效

肿瘤组织乏氧程度与其对放疗或化疗的抵抗性呈正相关, 乏氧显像能直接提供组织乏氧状况, 其信息在预测预后、判断放疗疗效中有重要意义,

Suzuki 等^[10]观察了肿瘤 ^{99m}Tc -HL91 乏氧显像与放疗疗效的关系, 结果显示 ^{99m}Tc -HL91 显像阳性组的放疗疗效较 ^{99m}Tc -HL91 显像阴性组的差, 说明 ^{99m}Tc -HL91 显像在预测肿瘤对射线的敏感性和评价放疗疗效是一种很好方法。

参 考 文 献

- 1 Ballinger JR. Imaging hypoxia in tumors. *Semin Nucl Med*, 2001, 31(4): 321-329.
- 2 Yutani K, Kusuoka H, Fukuchi K, et al. Applicability of ^{99m}Tc -HL91, a putative hypoxic tracer to detection of tumor hypoxia. *J Nucl Med*, 1999, 40(5): 854-861.
- 3 Cook GJ, Houston S, Berrington SF, et al. Technetium-99m-labeled HL91 to identify tumor hypoxia: correlation with ^{18}F -FDG. *J Nucl Med*, 1998, 39(1): 99-103.
- 4 Van De Wiele C, Versijpt J, Dierckx RA, et al. ^{99m}Tc labeled HL91 versus computed tomography and biopsy for the visualization of tumor recurrence of squamous head and neck carcinoma. *Nucl Med Commun*, 2001, 22(3): 269-273.
- 5 冯彦林, 谭家驹, 杨劫, 等. ^{99m}Tc -HL91 肺部恶性肿瘤乏氧显像的临床研究. *中国现代医学杂志*, 2002, 12(21): 40-41.
- 6 邓波, 陈小凤, 肖欢. ^{99m}Tc -HL91 乏氧显像与 ^{99m}Tc -MIBI 亲肿瘤显像诊断肺肿瘤的对比分析. *中国误诊学杂志*, 2003, 3(12): 1795-1797.
- 7 Kinuya S, Yokoyama K, Konishi S, et al. Increased uptake of ^{99m}Tc -HL91 in tumor cells exposed to X-ray radiation. *Ann Nucl Med*, 2000, 14(2): 139-141.
- 8 李玲, 邢力刚, 于金明, 等. 非小细胞肺癌放疗中 ^{99m}Tc -HL91 SPECT 乏氧显像研究. *中华核医学杂志*, 2005, 25(4): 222-223.
- 9 Mizumoto K, Qian LW, Zhang L, et al. A nitroimidazole derivative, PR-350, enhances the killing of pancreatic cancer cells exposed to high-dose irradiation under hypoxia. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2002, 43(1): 43-51.
- 10 Suzuki T, Nakamura K, Kawase T, et al. Monitoring of response to radiation therapy for human tumor xenografts using ^{99m}Tc -HL91(4,9-diaza-3, 3, 10, 10-tetramethyldodecan-2, 11-dione doxime). *Ann Nucl Med*, 2003, 17(2): 131-138.

(收稿日期: 2005-11-16)

·临床核医学·

核医学显像在乳腺癌诊疗中的作用

汪秀玲 侯先存 徐凯

【摘要】 乳腺癌发病率逐年增高, 诊疗技术也不断发展, 核医学检查在乳腺癌诊疗中起到重要作用, 如用于乳腺癌诊断的乳腺闪烁显像, 放射性核素对前哨淋巴结的检出, 检查骨转移的骨闪烁显像及 PET 在乳腺癌原发灶诊断的应用等。

【关键词】 乳腺肿瘤; 放射性核素显像

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)04-0222-03

The effect of nuclear medicine in the diagnosis and treat of breast cancer

WANG Xiu-ling, HOU Xian-cun, XU Kai

(Department of Imaging, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China)

【Abstract】 The incidence of breast cancer has been increasing recently. Nuclear medicine plays an important role in the diagnosis and treat of breast cancer: breast scintigraphy in the diagnosis of breast cancer, the detection of sentinel lymph node using radioisotope, skeleton scintigraphy in the diagnosis of osseous metastasis, the application of PET in breast cancer, for instance.

【Key words】 Breast neoplasms; Radionuclide imaging

近年尽管随着治疗方法的改进, 乳腺癌患者死亡数正在下降, 但另一方面患病人数却一直在增加^[1]。

核医学检查在乳腺癌诊疗中占有重要的位置, 其包括一直用于乳腺癌诊断的乳腺闪烁显像, 放射性核素对前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 的检出, 检查骨转移的骨闪烁显像及在乳腺癌原发灶

作者单位: 221002, 徐州医学院附属医院影像科

通讯作者: 汪秀玲 (E-mail: xuzhouwangxl@hotmail.com)