

参 考 文 献

- 1 Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guideline for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC committee to Revise the 1995 Guidelines for the clinical Radionuclide imaging). *Circulation*, 2003, 108(11):1404-1418.
- 2 Kam BL, Valkema R, Poldermans D, et al. Feasibility and image quality of dual-isotope SPECT using ^{18}F -FDG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin after acipimox administration. *J Nucl Med*, 2003, 44 (2): 140-145.
- 3 Fukuoka S, Maeno M, Nakagawa S, et al. Feasibility of myocardial dual-isotope perfusion imaging combined with gated single photon emission tomography for assessing coronary artery disease. *Nucl Med Commun*, 2002, 23(1): 19-29.
- 4 金玉新, 刘从进, 张光明, 等. 冠心病患者 ^{201}Tl 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 双核素心肌灌注显像. *中华核医学杂志*, 2003, 23(suppl): 25-26.
- 5 Nakamura M, Takeda K, Ichihara T, et al. Feasibility of simultaneous stress $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi/ ^{201}Tl dual-isotope myocardial perfusion SPECT in the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med*, 1999, 40(6): 895-903.
- 7 陈小明. SPECT 在冠心病危险度分层方面的应用. *国外医学.放射医学核医学分册*, 2004, 28(3): 101-105.
- 8 Matsunari I, Kanayama S, Yoneyama T, et al. Electrocardiographic-gated dual-isotope simultaneous acquisition SPECT using ^{18}F -FDG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi to assess myocardial viability and function in a single study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32 (2): 195-202.
- 9 De Boer J, Slart RH, Blanksma PK, et al. Comparison of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi- ^{18}F -fluorodeoxyglucose dual isotope simultaneous acquisition and rest-stress $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi single photon emission computed tomography for the assessment of myocardial viability. *Nucl Med Commun*, 2003, 24(3): 251-257.
- 10 唐安戌, 乔穗宪, 罗耀武, 等. 双核素门控心肌断层显像对心肌缺血诊断价值. *中华核医学杂志*, 2002, 22(5): 272-273.
- 11 Fukuzawa S, Ozawa S, Shimada K, et al. Prognostic values of perfusion-metabolic mismatch in Tl-201 and BMIPP scintigraphic imaging in with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction undergoing revascularization. *Ann Nucl Med*, 2002, 16(2): 109-115.
- 11 Seki H, Toyama T, Higuchi K, et al. Prediction of function improvement of ischemic myocardium with (^{123}I -BMIPP SPECT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT imaging: a study of patients with large acute myocardial infarction and receiving revascularization therapy). *Circ J*, 2005, 69(3): 311-319.
- 12 Kojima A, Tomiguchi S, Kawanaka K, et al. Attenuation correction using asymmetric fanbeam transmission CT on two-head SPECT system. *Ann Nucl Med*, 2004, 18(4): 315-322.

(收稿日期: 2007-01-22)

 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide 生长抑素受体显像的临床应用研究

郭睿 晋建华

【摘要】 生长抑素受体显像近年来研究较多, depreotide 已成为其研究热点之一。Depreotide 在诊断与鉴别诊断临床常见的孤立性肺结节方面有其独特优势; 此外, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide 生长抑素受体显像在乳腺癌、甲状腺癌、淋巴瘤等肿瘤及甲状腺相关性眼病等非肿瘤性疾病也有一定应用前景。

【关键词】 受体, 生长抑素; 放射性核素显像; 肺肿瘤; 乳腺肿瘤; 甲状腺相关眼病; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)03-0154-04

The clinical application and study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide somatostatin receptor imaging

GUO Rui, JIN Jian-hua

(Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 The field of somatostatin receptor imaging (SRI) has made considerable strides in the past few years. Depreotide, a recently developed somatostatin analogue (SSA), has become a hot topic of SRI studies. It plays an important role in the course of diagnosis and differentiation of solitary pulmonary nodules (SPN). Furthermore, it has much applicative potentials in breast cancer, thyroid carcinoma, lymphoma, thyroid associated ophthalmopathy (TAO), and so on.

【Key words】 Receptor, somatostatin; Radionuclide imaging; Thyroid associated ophthalmopathy; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide

生长抑素受体显像(somatostatin receptor imaging, SRI)是利用放射性核素标记的生长抑素(somatostatin,

SST)及其类似物与存在于某些细胞表面的特异性受体结合, 使相应组织显像的一种无创伤性检查方法。近年来, 在临床肿瘤诊断、分期及非肿瘤方面的应用研究日趋增多, 并显示出其独特价值。Depreotide

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第一医院核医学科

通讯作者: 晋建华 (E-mail: jjh1225@126.com)

是近年来新开发的一种生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA), ^{99m}Tc 标记 depreotide 的 SRI 已进入临床特别是肿瘤方面的应用研究。

1 SST、生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)及 SSA

SST 是一种由神经内分泌细胞或其他细胞合成的 14 肽化合物, 广泛分布于人体中。SSTR 是一种糖蛋白, 属 G 蛋白耦联受体, 遍布于全身多种组织, 介导 SST 及 SSA 的各种生物学作用, 目前发现有 5 种亚型, 分别是 SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5。天然 SST 在体内不稳定, 其生物半衰期只有 5 min, 不适合临床显像。为克服其缺点, 临床上多采用 SSA, 主要有奥典肽、vaptotide 和 depreotide 等。这些合成的肽类保留了 SST 的生物活性, 但分子质量小且在体内稳定, 能与不同的 SSTR 亚型特异结合。在生理或病理状况下, 不同组织表达不同的 SSTR 亚型。将放射性核素标记的 SSA 引入体内, 可与组织表面的受体特异结合而显像, 因此 SRI 是一种灵敏而又特异的显像技术。

2 Depreotide 的生物学特性和体内正常分布

Depreotide 是一种不含二硫键的环状 SSA, 在标记中可避免二硫键发生还原性断裂的可能, 易被 ^{99m}Tc 标记。它与 SSTR2、SSTR3、SSTR5 有高亲和力, 故 ^{99m}Tc -depreotide 对多种表达相关 SSTR 的肿瘤细胞及非肿瘤细胞有高亲和力, 可用于相关显像。 ^{99m}Tc -depreotide 显像安全, 临床药理研究尚未发现与其有关的毒性反应, 且易获取, 图像采集简便, 显像质量高, 辐射低。关于 depreotide 的体内分布, Thomas 等^[1]研究表明, 肝、肾脏摄取最多, 胸骨、胸椎、肋骨次之, 肺脏摄取很少, 心脏不摄取; 主要由肾脏排泄。

3 ^{99m}Tc -depreotide SRI 的临床应用

3.1 肺癌

3.1.1 评价孤立性肺结节(solitary pulmonary nodules, SPN)

目前, 肺癌有治愈可能性的阶段为 SPN 阶段。SPN 是肺部直径 ≤ 3 cm 的圆形或卵圆形占位病变, 约 50% 为恶性^[2], 如何鉴别诊断 SPN 是影像医

学多年来面临的一个问题。无创伤性评价 SPN 可减少切除术率、死亡率及降低医疗费用。

^{99m}Tc -depreotide 受体显像可成功地评价 SPN。与多数良性肿瘤组织相比, 肺癌组织中 SSTR 表达相对多, 已证实包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌在内的多种恶性肿瘤对 SSA 有亲和性。Ferran 等^[3]对疑似肺癌患者行 ^{99m}Tc -depreotide 显像, 其灵敏度、特异度、诊断准确率分别为 93%~97%、73%~88%、90%。一项 1474 例 SPN 患者的 meta 统计分析显示, ^{99m}Tc -depreotide 对 SPN 的灵敏度为 96%, 特异度为 74%^[4]。假阳性主要来自肉芽肿、错构瘤、间质性肺炎及圆形肺不张等^[1], 并且主要与病变组织中活化的淋巴细胞和巨噬细胞表面 SSTR 高表达有关。肺气肿也有弥漫性摄取增多。 ^{99m}Tc -depreotide 显像虽然特异性稍差, 但灵敏度高、相对价廉、易获取, 多用于筛选需行有创性诊断和治疗的 SPN 患者。美国食品和药品监督管理局已批准将其用于 SPN 的良恶性鉴别诊断。

3.1.2 探测肺癌转移灶

^{99m}Tc -depreotide 显像可探测肺癌患者是否有淋巴结转移。Danielsson 等^[5]对 86 例疑似肺癌患者的 204 处淋巴结进行显像, 灵敏度为 99%, 阴性预测值为 98%, 如无 ^{99m}Tc -depreotide 摄取, 则很大程度上可排除淋巴结转移。由于部分患者双侧腋窝中泌汗腺会有显像, 在评价腋窝淋巴结是否受累时需注意这一点。 ^{99m}Tc -depreotide 显像也可探测肺癌患者的骨转移。常规骨显像灵敏度高、特异性低, 因此肺癌患者骨显像存在假阳性问题, 而 ^{99m}Tc -depreotide 骨显像则可提高其特异性。Mena 等^[6]报道, 20 例肺癌伴骨转移患者用 ^{99m}Tc -亚甲基二磷酸盐 (^{99m}Tc -methylene diphosphonate, ^{99m}Tc -MDP) 骨显像共探测到 55 个病灶, 其中 31 个恶性病灶中的 28 个有 ^{99m}Tc -depreotide 摄取, 占 90%, 提示为骨转移; 另外的 24 个良性肿瘤则均无摄取。这有助于临床制定合适的治疗方案。

3.1.3 ^{99m}Tc -depreotide 与 CT 及 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxy-glucose, ^{18}F -FDG) PET 的对比

多数报道认为, ^{99m}Tc -depreotide 显像评价 SPN 的灵敏度和特异性显著优于 CT。如 Grewal 等^[7]对 39 例 SPN 患者行 ^{99m}Tc -depreotide 显像, 其结果与 CT 对比, 灵敏度分别为 100% 和 90%, 特异度为

43%和19%。而关于 ^{99m}Tc -depreotide 显像与 ^{18}F -FDG PET 比较的报道不一,有学者认为两者敏感性、特异性相近,而有学者则认为后者特异性优于前者^[8]。Kahn 等^[9]对157例疑似肺癌的患者分别行 ^{99m}Tc -depreotide 和 ^{18}F -FDG PET,结果后者探测恶性病变的灵敏度、特异度分别为96%和71%,而前者是94%和51%。总之,对于SPN的良恶性鉴别诊断, ^{99m}Tc -depreotide 显像的性价比优于 ^{18}F -FDG PET,随着后者的广泛应用,前者的应用可能会有所减少。但当不具备使用 ^{18}F -FDG PET 条件时, ^{99m}Tc -depreotide 显像评价SPN仍具有重要意义。

3.2 乳腺癌

^{99m}Tc -depreotide 显像可用于诊断乳腺癌、评价乳腺癌患者的预后及对激素治疗的反应^[10]。用免疫组织化学等方法体外评价乳腺癌患者的激素受体状态,预测激素治疗的反应性准确率只有60%~70%。由于雌激素可调节SSTR的表达,在激素反应性人类腺癌细胞系中,有效的抗雌激素治疗可下调乳腺癌细胞表面的SSTR表达。治疗前和短期治疗后分别行 ^{99m}Tc -depreotide 显像进行比较,如果显像剂摄取减低,则说明患者对激素治疗敏感;反之则不敏感,从而可筛选出对激素治疗敏感的乳腺癌患者,有助于治疗方案的确定。此外,在探测乳腺癌骨转移方面,与 ^{99m}Tc -MDP 骨显像相比, ^{99m}Tc -depreotide 显像特异性强而灵敏度弱,可作为灵敏度极高的 ^{99m}Tc -MDP 骨显像的补充。

3.3 甲状腺相关性眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO)

^{111}In -奥典肽显像可观察活动期TAO患者眼球后组织的SSTR,在筛选适合免疫抑制治疗和眼眶局部放疗的活动期TAO患者时很有价值,但因价格高、来源受限、辐射损伤大而未能广泛采用。 ^{99m}Tc -depreotide 作为 ^{111}In -奥典肽的替代品,可显示活动期TAO患者眼球后组织的SSTR。眼球后组织对 ^{99m}Tc -depreotide 的摄取与疾病急性期的淋巴细胞浸润及慢性期的肌纤维化有关,可用于评价活动期和非活动期TAO。Burgasser 等^[11]对TAO患者及无TAO的肺癌患者行 ^{99m}Tc -depreotide 显像,结果活动期TAO患者的眼球后组织摄取明显高于非活动期TAO患者和无TAO的肺癌患者,从而可进一步指导临床治疗。

3.4 其他肿瘤

Cholewinski 等^[12]研究表明, ^{99m}Tc -depreotide 显像淋巴瘤灵敏度较高,对低分化的淋巴瘤分期和疗效评价也有一定价值。甲状腺乳头状癌转移及复发灶SSTR2、SSTR3、SSTR5高表达,特别是在血清甲状腺球蛋白增高而全身 ^{131}I 扫描阴性时, ^{99m}Tc -depreotide 显像可探测其转移及复发灶,是甲状腺乳头状癌患者的随访方法之一^[13]。 ^{99m}Tc -depreotide 显像在肉状瘤病患者中常为阳性结果,且与疾病分期有关,有助于对肉状瘤病作进一步评价和治疗。有关脑膜瘤方面的研究显示, ^{99m}Tc -depreotide 分辨率高,能发现经病理检查证实的复发病灶。此外, ^{99m}Tc -depreotide 显像与动脉粥样硬化有关的活性T淋巴细胞方面也有其价值^[14]。

综上所述, ^{99m}Tc -depreotide SRI 在鉴别诊断SPN方面的价值已得到肯定,在其他肿瘤及非肿瘤疾病的诊断、治疗及疗效评价方面也有一定的应用,以此技术为基础的生长抑素受体介导放射性核素靶向治疗、放射导向手术等方法也已引起关注,值得深入研究。

参 考 文 献

- 1 Thomas LP, Balingit AG, Morison DS, et al. False-positive technetium 99m depreotide scintigraphy resulting from round atelectasis. *J Thorac Imaging*, 2003, 18(2): 97-99.
- 2 Blum JE, Handmaker H, Rinne NA, et al. Technetium labeled small peptide radiopharmaceuticals in the identification of lung cancer. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(20): 1827-1836.
- 3 Ferran N, Ricart Y, Lopez M, et al. Characterization of radiologically indeterminate lung lesions: ^{99m}Tc -depreotide SPECT versus ^{18}F -FDG PET. *Nucl Med Commun*, 2006, 27(6): 507-514.
- 4 Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*, 2001, 285(7): 914-924.
- 5 Danielsson R, Baath M, Svensson L, et al. Imaging of regional lymph node metastases with ^{99m}Tc -depreotide in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(8): 925-931.
- 6 Mena E, Camacho V, Estorch M, et al. ^{99m}Tc -depreotide scintigraphy of bone lesions in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(10): 1399-1404.
- 7 Grewal RK, Dadparvar S, Yu JQ, et al. Efficacy of Tc-99m depreotide scintigraphy in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Cancer J*, 2002, 8(5): 400-404.
- 8 Naalsund A, Maublant J. The solitary pulmonary nodule-is it malignant or benign? Diagnostic performance of ^{99m}Tc -depreotide

- SPECT. *Respiration*, 2006, 73(5): 634-641.
- 9 Kahn D, Menda Y, Kernstine K, et al. The utility of ^{99m}Tc-depreotide compared with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and surgical staging in patients with suspected non-small cell lung cancer. *Chest*, 2004, 125 (2): 494-501.
 - 10 Van Den Bossche B, Van Belle S, De Winter F, et al. Early prediction of endocrine therapy effect in advanced breast cancer patients using ^{99m}Tc-depreotide scintigraphy. *J Nucl Med*, 2006, 47 (1): 6-13.
 - 11 Burgasser G, Hurlt I, Hauff W, et al. Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer ^{99m}Tc-P829 in patients with Graves' disease. *J Nucl Med*, 2003, 44(10): 1547-1555.
 - 12 Cholewinski W, Kowalczyk JR, Stefaniak B, et al. Diagnosis and staging of children's lymphoma using the technetium-labelled somatostatin analogue, ^{99m}Tc-depreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(6): 820-824.
 - 13 Valsamaki P, Gotzamani-Psarrakou A, Tsiouris S, et al. Tc-99m depreotide imaging of I-131-negative recurrent metastatic papillary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*, 2006, 119(4): 968-970.
 - 14 Blankenberg FG, Mari C, Strauss HW. Development of radiocontrast agents for vascular imaging: progress to date. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2002, 2(6): 357-365.

(收稿日期: 2006-11-20)

乳腺癌的雌激素受体显像

孟召伟 董峰 谭建

【摘要】 雌激素对乳腺癌的作用是通过与雌激素受体(ER)的结合来实现的, 已发现 ER 有两个亚型。¹⁸F-16 α -氟雌二醇(¹⁸F-FES)核素受体显像可显示出乳腺癌病灶有生物活性的 ER, 若乳腺癌原发灶或转移灶对 ¹⁸F-FES 标准化摄取值(SUV)高, 则内分泌治疗的有效预测值升高; 若在他莫西芬治疗前和治疗后 7~10 d 分别行 ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 和 ¹⁸F-FES PET 双核素显像, 对于有效组治疗后 ¹⁸F-FES PET 的 SUV 下降, ¹⁸F-FDG PET 的 SUV 升高。

【关键词】 乳腺肿瘤; 受体, 雌激素; 雌二醇; 氟脱氧葡萄糖 F18

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)03-0157-03

Estrogen receptor imaging in breast cancer

MENG Zhao-wei, DONG Feng, TAN Jian

(Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

【Abstract】 Estrogen plays an important role in breast cancer by binding with estrogen receptor (ER). There are two ER subtypes (α and β). ¹⁸F-16 α -¹⁸F-fluoroestradiol (¹⁸F-FES) imaging can detect biologically active ER in breast cancer. This nuclear imaging technique can show the effectiveness of antiestrogen treatment and has deep implications on prognosis of breast cancer. Quantitative ¹⁸F-FES uptake and antiestrogen treatment response are significantly associated; baseline ¹⁸F-FES imaging demonstrated that tumors in the patients who responded to tamoxifen had a higher mean standard uptake value for ¹⁸F-FES than the nonresponders. After tamoxifen treatment, the mean tumor ¹⁸F-fluoroestradiol uptake decreased consistently with binding of tamoxifen and its bioactive metabolites to ERs. While in the metabolic flare responders, the tumor ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake increased 7 to 10 days after tamoxifen treatment.

【Key words】 Breast neoplasms; Receptors, estrogen; Estradiol; Fluorodeoxyglucose F18

乳腺癌是女性最常见的肿瘤, 全世界每年约有 135 万妇女发病, 40~50 万患者死于该肿瘤。雌激素雌二醇在乳腺癌发生、进展中起到重要的作用, 很多大规模临床观察发现绝经后雌二醇的替代治疗

会增加乳腺癌的发生率^[1,2]。雌二醇是通过与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 结合而发挥作用的, 乳腺癌患者 ER 若呈阳性, 则可行内分泌治疗 (如他莫西芬)。评价乳腺癌对内分泌治疗以及化、放疗等反应程度对患者的预后具有重要意义。常规免疫组化病理活检存在着一定的局限性, 其反映的是所取病