

^{99m}Tc -MIBI 显像在乳腺癌新辅助化疗中的应用价值

陈伟君 孙达

【摘要】 目前,新辅助化疗(NAC)已成为局部晚期乳腺癌的标准治疗方法,而肿瘤的多药耐药性(MDR)是乳腺癌 NAC 失败的主要原因之一。MDR 的产生与 *mdr1* 编码的 P-糖蛋白(P-gp)介导的耐药机制有关。 ^{99m}Tc -MIBI 是一种肿瘤阳性显像剂,也是 P-gp 的作用底物,可作为非侵入性的体内显像方法用于评估不同肿瘤中 P-gp 介导的耐药机制。研究显示, ^{99m}Tc -MIBI 早期显像反映 MIBI 进入肿瘤细胞的多少及速率,并与其恶性程度密切相关,可用于 NAC 疗效的评估;而延迟显像反映 MIBI 被排出肿瘤细胞外的量及速度,并与细胞膜 P-gp 的表达及 MDR 密切相关,可无创性地检测由 P-gp 引起的多药耐药,预测 NAC 的敏感性。

【关键词】 乳腺肿瘤; ^{99m}Tc 锝甲氧基异丁基异腈; 多药耐药相关蛋白类; P-糖蛋白; 新辅助化疗; 疗效评估

Clinical value of ^{99m}Tc -MIBI imaging in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer Chen Weijun*, Sun Da. *Medical Imaging Center, Affiliated Hospital of Ningbo University Medical College, Ningbo 315020, China

Corresponding author: Sun Da, Email: sunda_pet@163.com

【Abstract】 Neoadjuvant chemotherapy (NCT) has become a standard therapeutic method for focal advanced breast carcinoma. The multidrug resistance (MDR) of tumors is one of the main causes of chemotherapy failure in breast cancer. MDR development involves the transmembrane P-glycoprotein (P-gp) encoded by the MDR gene *MDR1*. ^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile (MIBI) is a radiotracer for scintigraphy of tumors. MIBI is also a transport substrate for P-gp and has been used in assessing P-gp-mediated MDR in a variety of tumors. The nuclear medicine community in the USA has suggested the use of ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy as a noninvasive method in *in vivo* imaging of MDR. Studies have shown that early imaging of ^{99m}Tc -MIBI reveals the accumulative quantity of MIBI in breast tumors, and correlated with malignant extent of tumor. Thus, early imaging through ^{99m}Tc -MIBI can be conducted to evaluate the curative effect of NCT in breast cancer. Delayed imaging reveals the washout rates of MIBI from breast tumors, which is correlated with P-gp expression and MDR. Thus, delayed ^{99m}Tc -MIBI may provide important information on P-gp-mediated MDR and may predict chemotherapy sensitivity.

【Key words】 Breast neoplasms; Technetium Tc 99m sestamibi; Multidrug resistance-associated proteins; P-glycoprotein; Neoadjuvant chemotherapy; Evaluating curative effect

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC 或 NCT)是指癌症患者在手术或放疗之前应用的全身性、系统性细胞毒性药物治疗(化疗),目前已经写入美国国家综合癌症网络乳腺癌诊断治疗指南,成为乳腺癌综合治疗的主要组成部分。NAC 主要适用于不可手术的局部晚期乳腺癌、炎性乳腺癌以及有强烈保乳意愿的可手术乳腺癌,目的是减少肿瘤细胞扩散、消灭全身的微转移灶和避免远处转

移;同时缩小原发病灶,便于手术,争取保乳。通过观察 NAC 前后肿瘤体积、代谢/增殖活性和病理学类型的改变,可以对疗效做出评估,及时调整化疗方案,避免长时间接受无效治疗或虽然敏感但治疗尚未达到预期效果的情况,还可指导乳腺癌手术时机的选择,准确界定肿瘤切除范围,指导术后化疗。目前,乳腺癌疗效评估主要采用病理学与影像学方法。影像学方法包括超声、钼靶、CT、MRI、PET 和 ^{99m}Tc -MIBI 肿瘤阳性显像等^[1-3]。

^{99m}Tc -MIBI 是目前最常用的肿瘤阳性显像剂。在乳腺肿瘤的诊治中, ^{99m}Tc -MIBI 显像不仅可以提

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.06.011

作者单位: 315020, 宁波大学附属医院医学影像中心(陈伟君); 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院核医学科(孙达)

通信作者: 孙达(Email: sunda_pet@163.com)

供肿瘤增值活性的特征信息,对乳腺病灶的良恶性鉴别、癌症筛查、分期和疗效监测有较高的灵敏度和特异度,还能帮助预测肿瘤细胞对化疗的反应^[4-5]。⁹⁹Tc^m-MIBI 乳腺显像通常在注射示踪剂后 10~20 min 进行,称早期显像,必要时在 2~3 h 后再次显像,称延迟显像,两者合称为双时相显像。早期相和延迟相的肿瘤与正常乳腺组织(本底)的放射性摄取(计数)比值(T/NT 或 T/B)及放射性滞留指数或清除率(洗脱率)是常用的半定量分析指标。⁹⁹Tc^m-MIBI 乳腺肿瘤显像所用仪器为 SPECT 和乳腺专用 γ 相机。该相机是一种新型的小视野高分辨率 γ 相机,可以探查到微小(2~3 mm)的病灶,提高了乳腺癌诊断的灵敏度和阴性预测值,对亚厘米或不可触及的病灶有很高的应用价值^[6]。

⁹⁹Tc^m-MIBI 乳腺肿瘤显像在 NAC 中的应用主要有 3 个方面,即评估治疗效果、预测肿瘤对化疗的反应及肿瘤细胞多药耐药蛋白的研究。

1 评估 NAC 后的治疗效果

1.1 机制

⁹⁹Tc^m-MIBI 是一种带+1 价电荷的脂溶性化合物,经静脉注射后通过被动弥散(跨膜转运)进入到细胞中,在线粒体膜内负电位吸引下进入线粒体。细胞内线粒体的数量与细胞活性密切相关,恶性肿瘤细胞由于代谢活跃、线粒体丰富,对示踪剂的摄取比正常细胞高。肿瘤组织的血流灌注、血管生成也是影响肿瘤细胞聚集 ⁹⁹Tc^m-MIBI 的重要因素。因此,在 ⁹⁹Tc^m-MIBI 早期显像中乳腺肿瘤的 T/NT 值可以反映肿瘤细胞的增殖活力,即恶性程度。NAC 后 ⁹⁹Tc^m-MIBI 显像的结果与治疗前比较可以帮助判断肿瘤细胞内增殖活力的变化。治疗后肿瘤细胞如受到抑制,其对 ⁹⁹Tc^m-MIBI 的摄取(T/NT)就会降低。反之,肿瘤细胞对 ⁹⁹Tc^m-MIBI 的摄取无明显变化,甚至增加。

1.2 评估方法

化疗前后分别行 ⁹⁹Tc^m-MIBI(早期)显像,计算肿瘤的 T/NT 值及变化率。

变化率=[(化疗后肿瘤 T/NT 值-化疗前肿瘤 T/NT 值)/化疗前肿瘤 T/NT 值]×100%

如变化率<0,表明治疗后肿瘤对 ⁹⁹Tc^m-MIBI 摄取减少,有文献报道认为,摄取减少达到 20%^[7]或 40%以上为治疗有效^[8]。

1.3 临床应用进展

NAC 虽然已被广泛应用于乳腺癌外科手术前的治疗,但对局部进展的乳腺癌 NAC 的最适强度和持续时间(治疗周期)是有争论的。由于不同肿瘤细胞多药耐药蛋白的表达不尽相同,个体对同一化疗方案的反应就可能存在明显差异。因此,及时和正确地 NAC 的疗效做出评价或预测,无论是对于当前和后续的治疗方案,还是对手术时机、术式的选择及患者的预后均有十分重要的意义。临床触诊及包括钼靶在内的传统形态学显像方法评估肿瘤对化疗的反应与术后病理学评估的反应之间常有明显差异,而 ⁹⁹Tc^m-MIBI 乳腺显像在监测乳腺癌 NAC 患者的疗效中有较高的灵敏度和准确率。Mankoff 等^[8]对 32 例局部进展的乳腺癌患者在 NAC 前和治疗后 2 个月(接近完成化疗和拟行外科手术前)分别进行了 ⁹⁹Tc^m-MIBI 乳腺显像,在临床有效者中,治疗后肿瘤的 T/NT 值减少 35%,而无反应者增加 17%($P=0.001$);在病理学上达到完全有效的患者中,肿瘤对 ⁹⁹Tc^m-MIBI 的摄取平均减少 58%,而在病理学上显示部分有效的患者为 18%($P=0.005$)。以 T/NT 减少超过 40%判断为完全有效,其灵敏度达 100%、特异度达 89%。一些治疗后有少量残存而临床检查和其他影像方法未能正确评估的病灶也可以通过乳腺专用 γ 相机获得正确评估^[9]。Fuster 等^[10]研究了 25 例可手术的乳腺癌患者化疗前、后(3 个月)⁹⁹Tc^m-MIBI 显像与疗效的关系,发现 16 个对化疗有反应的病灶对 ⁹⁹Tc^m-MIBI 的摄取明显高于 9 个无反应的病灶。⁹⁹Tc^m-MIBI 显像也可在 NAC 第 2~3 个周期时评估肿瘤的早期反应,并预测化疗完成时(拟手术前)的最终疗效^[11-12]。Listewnik 等^[12]报告了 65 例乳腺癌患者 NAC 第 2~3 个周期时 ⁹⁹Tc^m-MIBI 显像结果,预测 4~6 个周期化疗结束后病理学完全反应的灵敏度、特异度和准确率分别为 85.7%、94.2% 和 93.2%。上述研究结果显示,⁹⁹Tc^m-MIBI 显像是一个能定量评估整个化疗过程中有活力的肿瘤残存病灶的非侵袭性方法,可以使治疗效果最优化,帮助确定化疗后肿瘤外科切除的最适时间和手术方案。

一些研究者将 ⁹⁹Tc^m-MIBI 显像与其他方法进行了比较。贾莉等^[13]以病理检查为标准,用 ⁹⁹Tc^m-MIBI 显像评价了 50 例未手术的局部进展期乳腺癌患者 NAC 的效果,结果显示 ⁹⁹Tc^m-MIBI 显像评价 NAC

疗效的灵敏度、特异度和准确率均高于临床触诊及钼靶检查(表1)^[13]。Tiling等^[14]比较了7例局灶性进展的乳腺癌患者在开始化疗前、化疗的第2个周期后和完成化疗拟行外科手术前的¹⁸F-FDG PET和SPECT乳腺显像, SUV_{max}与肿瘤、肺的⁹⁹Tc^m-MIBI摄取比值之间有高度明显的相关性。该研究者认为这两种放射性核素显像技术对于监测肿瘤NAC疗效同样有效。

表1 四种不同方法评估新辅助化疗效果的比较^[13]

Table 1 Comparison of four different evaluating methods for curative effect of neoadjuvant chemotherapy

| 方法 | 例数 | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | 准确率 (%) | 阳性预测值 (%) | 阴性预测值 (%) |
|-------------------------------------|----|---------|---------|---------|-----------|-----------|
| ⁹⁹ Tc ^m -MIBI | 50 | 85.7 | 77.3 | 82.0 | 82.8 | 81.0 |
| 临床触诊 | 50 | 57.1 | 44.0 | 54.0 | 59.3 | 47.8 |
| 钼靶 | 26 | 66.7 | 36.4 | 66.7 | 58.8 | 44.4 |
| 彩超 | 50 | 78.6 | 72.7 | 76.0 | 78.6 | 72.7 |

注:表中结果由原文提供的四种方法的真、假阳性和真、假阴性的数据计算所得。

2 ⁹⁹Tc^m-MIBI显像预测肿瘤对化疗的反应

2.1 机制

肿瘤对化疗的反应与其多药耐药性(multidrug resistance, MDR)密切相关。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是肿瘤细胞膜表面的一种分子质量为170 000的磷酸糖蛋白,其在肿瘤细胞膜上的过度表达被认为是肿瘤细胞发生MDR的重要机制之一。P-gp作为依赖能量的流出泵,可以将进入细胞内的亲脂性化疗药物泵出细胞外,使其失去对肿瘤细胞的杀伤作用,产生耐药性。⁹⁹Tc^m-MIBI是细胞膜P-gp的作用底物,如P-gp水平高则已进入细胞内的MIBI同样会被更多地转运出肿瘤细胞外,使之在细胞内的聚集明显减少,即肿瘤对⁹⁹Tc^m-MIBI的摄取量与P-gp表达水平呈负相关。故在延迟显像中⁹⁹Tc^m-MIBI聚集的变化可以反映P-gp的水平,预测MDR的发生和NAC的疗效^[15-16]。

2.2 预测方法

患者在化疗前行⁹⁹Tc^m-MIBI早期和延迟显像,分别计算肿瘤的T/NT值,然后计算肿瘤的⁹⁹Tc^m-MIBI滞留率或清除率(洗脱率)。

$$\text{滞留率} = \frac{\text{延迟 T/NT 值} - \text{早期 T/NT 值}}{\text{早期 T/NT 值}} \times 100\%$$

$$\text{清除率} = \frac{\text{早期 T/NT 值} - \text{延迟 T/NT 值}}{\text{早期 T/NT 值}} \times 100\%$$

各实验室预测肿瘤反应的滞留率或清除率的阈值不尽相同,通常认为当滞留率 ≥ 0 ,或清除率 < 0 时可预测。

2.3 临床应用进展

随着NAC的广泛应用,肿瘤的耐药性问题越来越突出,已成为有效治疗肿瘤的主要障碍之一,探索肿瘤细胞MDR的机理和寻找预测肿瘤对NAC反应的有效方法已成为肿瘤研究领域急待解决的问题。Mubashar等^[17]的研究显示,⁹⁹Tc^m-MIBI在乳腺癌中的聚集与P-gp表达相关,有低P-gp表达的8个肿瘤均显示化疗后⁹⁹Tc^m-MIBI摄取减少,而6个P-gp高表达的肿瘤中有5个显示⁹⁹Tc^m-MIBI摄取增加。他们认为,化疗药物托瑞米芬(toremifene,雌激素拮抗药)对⁹⁹Tc^m-MIBI的聚集有双重影响,即通过对P-gp的抑制作用增加肿瘤对⁹⁹Tc^m-MIBI的聚集;同时又通过与⁹⁹Tc^m-MIBI的直接竞争减少其在肿瘤中的聚集。由于⁹⁹Tc^m-MIBI在肿瘤细胞内的滞留与肿瘤多药耐药蛋白P-gp的表达密切相关,⁹⁹Tc^m-MIBI的滞留率(或清除、洗脱率)成为预测化疗疗效的有用的半定量指标。贾莉等^[18]报告了50例病理确诊为原发性乳腺癌患者NAC前、后⁹⁹Tc^m-MIBI乳腺显像的结果,并与临床疗效进行对比,治疗有效组(28例)⁹⁹Tc^m-MIBI早期显像、延迟显像的T/NT及清除率分别为 4.24 ± 4.24 、 4.38 ± 1.51 和 $(-6.80 \pm 19.60)\%$;无效组(22例)则分别为 3.20 ± 1.39 、 2.71 ± 0.91 和 $(8.5 \pm 28.2)\%$,两组之间的差异均具有统计学意义。20例清除率 > 0 的患者中有效率仅为30.0%,而30例清除率 < 0 的患者中有效率达73.3%。他们认为,在乳腺癌中,⁹⁹Tc^m-MIBI的摄取与细胞增殖有关,体积越大、侵袭性越强的肿瘤,对化疗的反应就越直接,疗效将越快、越好。相反,⁹⁹Tc^m-MIBI摄取低的肿瘤的化疗反应不明显。刘文峰等^[19]和张雪梅等^[20]的研究显示,化疗有效组的乳腺癌患者化疗前的延迟显像T/NT值和滞留率明显高于无效组($P < 0.05$);滞留率 ≥ 0 的患者,化疗有效率均为83.3%,而滞留率 < 0 的患者有效率分别为25.0%和23.1%,两组间的差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)^[20]。刘真真等^[21]报道的65例可手术乳腺癌患者中,NAC有效组和无效组的放射性清除率差异有统计学意义($P < 0.001$),高清除率组的无病生存率(53.1%)显著低于低清除率组(75.8%, $P = 0.046$)。这些研究表明,⁹⁹Tc^m-MIBI乳

表2 乳腺癌 ^{99m}Tc -MIBI 显像与新辅助化疗疗效的比较^[4]Table 2 Comparison of ^{99m}Tc -MIBI breast scintigraphic results and curative effect of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

| 分组 | 例数 | 早期 T/NT | 延迟 T/NT | 滞留率(%) | 有效(例) | 无效(例) | 有效率(%) |
|-----------------|----|-----------------|-----------------|-------------------|-------|-------|--------|
| 滞留率(%) \geq 0 | 30 | 1.78 \pm 0.31 | 1.44 \pm 0.31 | 12.81 \pm 9.98 | 25 | 5 | 83.3 |
| 滞留率(%) $<$ 0 | 13 | 1.67 \pm 0.28 | 1.89 \pm 0.35 | -18.71 \pm 9.72 | 3 | 10 | 23.1 |
| 合计 | 43 | 1.70 \pm 0.28 | 1.77 \pm 0.39 | | 28 | 15 | 65.1 |

腺双时相显像可预测乳腺癌 NAC 疗效, 指导个体化疗方案的选择。 ^{99m}Tc -MIBI 被迅速从肿瘤中清除, 多预示化疗反应欠佳, 证实了清除率越高, 疗效越差的观点。

3 ^{99m}Tc -MIBI 显像与多药耐药蛋白的关系

肿瘤细胞对许多化疗药物产生 MDR 现象是导致化疗失败的重要原因, 而 MDR 的产生除了与 mdrl 编码的 P-gp 相关外, 也与多药耐药相关蛋白 (multi-drug resistant associate protein, MRP)、谷胱甘肽流转移酶 π (GST- π)、拓扑异构酶 II (Top II) 等介导的耐药机制有关。因此, 近年来 ^{99m}Tc -MIBI 乳腺肿瘤显像与多药耐药蛋白的关系一直是研究的热点。目前对 ^{99m}Tc -MIBI 显像与 P-gp 表达或临床反应之间的相关性研究已得到共识, ^{99m}Tc -MIBI 已经用于监测 P-gp 调节剂的有效性^[22]。研究显示, P-gp 在癌细胞膜中的过度表达可明显减少 ^{99m}Tc -MIBI 的浓聚。乳腺恶性肿瘤对 ^{99m}Tc -MIBI 的摄取和滞留与肿瘤分化程度及 P-gp 表达呈明显负相关(与清除率呈正相关)^[10], 并且对化疗病理学反应高度特异。Del Vecchio 等^[23]研究了 ^{99m}Tc -MIBI 滞留分数和 P-gp 表达之间的关系, 组织学证实的 7 例乳腺癌患者行 ^{99m}Tc -MIBI 乳腺显像 (10、60、240 min), 术后测定肿瘤 P-gp 水平, 分别计算与 10 min 相比较, 60 min 和 240 min 时的 ^{99m}Tc -MIBI 滞留分数 (R60/10 和 R240/10)。结果显示, 与高 P-gp 表达肿瘤中测定的结果比较, 低 P-gp 表达的肿瘤中 60 min 和 240 min 时的

^{99m}Tc -MIBI 滞留分数明显更高 ($P < 0.001$)。他们认为 ^{99m}Tc -MIBI 滞留分数的测定可以作为未治疗的乳腺癌的一种简单的功能测试。对该实验的灵敏度和特异度的初步评价揭示其在鉴别有高度可能进展为多药耐药的患

者中存在潜在的临床用途。

^{99m}Tc -MIBI 显像与其他多药耐药蛋白关系的研究也取得一些进展(表 3)。Cayre 等^[24]研究了 45 例原发乳腺癌患者 NAC 前、后的 ^{99m}Tc -MIBI 乳腺显像和 MDR1 及 MRP mRNA 表达的关系。结果证实, ^{99m}Tc -MIBI 乳腺显像可以预测由超声测定的肿瘤容量的减少和病理学反应。该研究发现, 14 例 ^{99m}Tc -MIBI 乳腺显像阴性患者均为病理学上无反应, 即阴性的乳腺显像, 其预测肿瘤抗药性的特异度为 100%。在浸润性导管癌中, ^{99m}Tc -MIBI 的摄取与 MDR1 的表达呈负相关性 ($P=0.05$)。因此, 该研究者认为在局灶性侵袭性乳腺癌中, NAC 前 ^{99m}Tc -MIBI 低摄取与 MDR1 化学抵抗力相关, 并且以治疗后的病理学结果为评估标准, 治疗前 ^{99m}Tc -MIBI 低摄取的预测对化疗无反应呈高度特异。杨晓君等^[25]研究了 ^{99m}Tc -MIBI 显像与 3 种多药耐药蛋白表达的关系, 结果发现, ^{99m}Tc -MIBI 显像阳性率为 93.33%, P-gp、MRP、GST- π 表达的阳性率分别为 73.21%、58.93%、51.79%, 三者阳性率比较差异

表3 ^{99m}Tc -MIBI 与肿瘤多药耐药蛋白的关系Table 3 Correlation of ^{99m}Tc -MIBI breast scintigraphic results and multidrug-resistance protein expression

| 第一作者 | 发表年份 | 例数 | ^{99m}Tc -MIBI 显像定量指标 | 与多药耐药蛋白的相关性 | | | | | |
|-----------------------------|------|----|--------------------------------|-------------|------|-----|------|------------|--------|
| | | | | P-gp | mRNA | MRP | PCNA | GST- π | TOP II |
| 贾莉 ^[13] | 2014 | 50 | 反应率 | 无关* | | | 相关 | | |
| 杨晓君 ^[25] | 2009 | 36 | 滞留率 | 负相关# | | -# | | -# | |
| 林开文 ^[27] | 2005 | 36 | 清除率 | 正相关 | | 正相关 | | | |
| 崔树德 ^[26] | 2005 | 76 | 清除率 | 正相关 | | | | 无相关 | 无相关 |
| Cayre ^[24] | 2002 | 45 | 摄取率 | 反转 | | - | | | |
| Kao ^[28] | 2001 | 48 | T/B | 负相关 | | 负相关 | | | |
| Takamura ^[29] | 2001 | 46 | T/B | 负相关 | 无相关 | | | | |
| Del Vecchio ^[23] | 1997 | 27 | 滞留率 | 负相关 | | | | | |

注: 表中, *: 与治疗前 P-gp 水平无关; -: 与 ^{99m}Tc -MIBI 的滞留率比较无相关性; #: 三者 (P-gp、MRP、GST- π) 表达的阳性率差异无统计学意义; P-gp: P-糖蛋白; mRNA: 信使核糖核酸; MRP: 多药耐药相关蛋白; PCNA: 增殖细胞核抗原; GST- π : 谷胱甘肽流转移酶 π ; TOP II: 拓扑异构酶 II; T/B: 肿瘤部位放的性计数率/正常乳腺本底计数率。

无统计学意义($\chi^2 = -2.120$, $P > 0.05$)。P-gp 表达阳性组和阴性组的滞留率比较, 差异有统计学意义($Z = -2.120$, $P < 0.05$), P-gp 表达与滞留率呈负相关。 ^{99m}Tc -MIBI 显像可以预测乳腺癌组织 P-gp 的表达水平, 为临床个性化治疗提供了参考。其他的研究显示, P-gp 阳性组 ^{99m}Tc -MIBI 的清除率明显高于阴性组, 差异有统计学意义, 而 GST- π 和 Top II 表达率与清除率无明显关系^[26]。 ^{99m}Tc -MIBI 摄取与增殖细胞核抗原水平相关, 而与治疗后 P-gp 水平无关^[13]。

4 小结

^{99m}Tc -MIBI 乳腺显像不仅可用于 NAC 的疗效评估, 也可以帮助探查肿瘤的 MDR, 预测 NAC 的效果。在给予示踪剂后的早期, 乳腺肿瘤对 ^{99m}Tc -MIBI 的摄取与肿瘤细胞的线粒体密度、细胞活力和肿瘤血管增生密切相关。因此, ^{99m}Tc -MIBI 早期显像反映肿瘤细胞的活性, 可用于乳腺肿瘤良恶性的鉴别和恶性肿瘤化疗后细胞活力变化(疗效)的评估。随着时间的延长, ^{99m}Tc -MIBI 在肿瘤细胞内的滞留和外排与细胞膜的 MRP 相关, 且主要与 P-gp 表达相关, P-gp 高表达的肿瘤细胞, 其聚集的 ^{99m}Tc -MIBI 被更多地排出, 细胞内的 ^{99m}Tc -MIBI 明显减少。因此, ^{99m}Tc -MIBI 延迟显像与早期显像比较, 其 T/NT 值的变化可以反映细胞膜 P-gp 的表达水平, 即该肿瘤细胞是否耐药, 以预测 NAC 的疗效。

以乳腺癌患者 NAC 前后 ^{99m}Tc -MIBI 在肿瘤中聚集的变化评估疗效的临床价值已经获得肯定, 并优于传统(解剖)影像学方法。然而, 由于 P-gp 表达的异质性, P-gp 免疫组化测定和 ^{99m}Tc -MIBI 显像可能得到混淆的结果^[30], ^{99m}Tc -MIBI 双时相显像在探查肿瘤细胞的 P-gp 表达和预测对化疗的反应中的应用尚需更广泛的探索。同时由于各实验室的试验方法和设备条件不尽相同, 研究者应依据自己的研究结果设定评估和预测疗效的 T/NT 及变化率(滞留率或洗脱率)的阈值。此外, 为了保证化疗前后 ^{99m}Tc -MIBI 显像所获得的各种数据更为客观和准确, 化疗前后两次显像所用仪器、注射示踪剂剂量、注射后上机时间、采集计数(或时间)、显像条件及 ROI 勾画等应尽可能保持一致。 ^{99m}Tc -MIBI 显像的主要不足之处是来自示踪剂的辐射剂量^[4-5]。在不影响显像质量的前提下尽可能减少注射剂量并采取有效的防护措施、嘱受试者多喝水, 可以使辐

射影响明显降低。

参 考 文 献

- [1] 夏晓天, 张永学. 影像学检查在乳腺癌的诊断及疗效评估中的应用价值[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2010, 34(4): 242-246.
- [2] Kolesnikov-Gauthier H, Vanlemmens L, Baranzelli MC, et al. Predictive value of neoadjuvant chemotherapy failure in breast cancer using FDG-PET after the first course[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 131(2): 517-525.
- [3] 董佳佳, 章斌. 多种影像学方法评价乳腺癌新辅助化疗疗效的价值比较[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2014, 38(6): 427-432.
- [4] Sun Y, Wei W, Yang HW, et al. Clinical usefulness of breast-specific gamma imaging as an adjunct modality to mammography for diagnosis of breast cancer: a systemic review and meta-analysis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40(3): 450-463.
- [5] 谭辉, 张一秋, 石洪成. 核医学乳腺专用显像仪在乳腺癌诊疗中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(1): 73-75.
- [6] 孙达, 陈伟君. 乳腺专用伽玛显像(BSGI)技术的最新进展[J]. 中国医疗器械杂志, 2015, 39(2): 108-112.
- [7] Sergieva SB, Timcheva KV, Hadjiolov ND. ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy as a functional method for the evaluation of multidrug resistance in breast cancer patients[J]. J BUON, 2006, 11(1): 61-68.
- [8] Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [Technetium 99m]-sestamibi scintimammography[J]. Cancer, 1999, 85(11): 2410-2423.
- [9] Spanu A, Farris A, Chessa F, et al. Planar scintimammography and SPECT in neoadjuvant chemo or hormonotherapy response evaluation in locally advanced primary breast cancer[J]. Int J Oncol, 2008, 32(6): 1275-1283.
- [10] Fuster D, Muñoz M, Pavia J, et al. Quantified ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy for predicting chemotherapy response in breast cancer patients: factors that influence the level of ^{99m}Tc -MIBI uptake [J]. Nucl Med Commun, 2002, 23(1): 31-38.
- [11] Novikov SN, Kanaev SV, Petr KV, et al. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography for monitoring and early prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Nucl Med Commun, 2015, 36(8): 795-801.
- [12] Listewnik MH, Birkenfeld B, Foszczyńska-Kłoda M, et al. Response of malignant breast tumours to neoadjuvant chemotherapy evaluated with Tc-99m MIBI[J]. Ann Acad Med Stetin, 2011, 57(1): 73-78.
- [13] 贾莉, 邹天宁, 夏正武, 等. ^{99m}Tc -MIBI 乳腺显像评价乳腺癌新辅助化疗效果的临床价值[J]. 现代医学, 2014, 42(1): 4-8.
- [14] Tiling R, Linke R, Untch M, et al. ^{18}F -FDG PET and ^{99m}Tc -sestamibi scintimammography for monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a comparative study[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(6): 711-720.
- [15] Si H, Li X. Abundant blood supply and low P-glycoprotein expression on dynamic ^{99m}Tc -MIBI imaging predicted better chemotherapy

- sensitivity for a breast cancer patient: a case report[J]. J Nucl Med Technol, 2012, 40(2): 89-91.
- [16] Dizdarevic S, Peters AM. Imaging of multidrug resistance in cancer [J]. Cancer Imaging, 2011, 11(11): 1-8.
- [17] Mubashar M, Harrington KJ, Chaudhary KS, et al. ^{99m}Tc-sestamibi imaging in the assessment of toremifene as a modulator of multidrug resistance in patients with breast cancer[J]. J Nucl Med, 2002, 43(4): 519-525.
- [18] 贾莉, 邹天宁, 夏正武, 等. ^{99m}Tc-MIBI 显像预测乳腺癌新辅助化疗疗效的临床应用[J]. 临床医学, 2013, 33(11): 18-20.
- [19] 刘文峰, 墙华, 杨晓君, 等. ^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈显影预测乳腺癌新辅助化疗疗效的应用研究[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(8): 693-694.
- [20] 张雪梅, 刘志军, 杨秀蓉. ^{99m}Tc-MIBI 显像可预测乳腺癌新辅助化疗的反应性[J]. 生物医学工程与临床, 2006, 10(5): 290-292, 335.
- [21] 刘真真, 卢振铎, 张恒伟, 等. ^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈显像对可手术乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(7): 544-546.
- [22] 袁超, 李卫鹏. ^{99m}Tc-tetrofosmin: 一种评价体内 P-糖蛋白功能变化的显像剂[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2009, 33(3): 144-148.
- [23] Del Vecchio S, Ciarmiello A, Pace L, et al. Fractional retention of technetium-99m-sestamibi as an index of P-glycoprotein expression in untreated breast cancer patients[J]. J Nucl Med, 1997, 38(9): 1348-1351.
- [24] Cayre A, Cachin F, Maublant J, et al. Single static view ^{99m}Tc-sestamibi scintimammography predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is related to MDR expression[J]. Int J Oncol, 2002, 20(5): 1049-1055.
- [25] 杨晓君, 王惠, 余建军. 乳腺癌 ^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈显像与三种多药耐药蛋白表达的关系[J]. 宁夏医学杂志, 2009, 31(8): 681-683.
- [26] 崔树德, 刘真真, 刘慧, 等. 甲氧基乙基异腈亲肿瘤显像与乳腺癌多药耐药类蛋白关系的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(10): 606-608.
- [27] 林开文, 刘保平, 程兵. 乳腺癌 ^{99m}Tc-MIBI 显像与 P-gp、MRP 表达的关系[J]. 中华核医学杂志, 2005, 25(5): 40-42, 75.
- [28] Kao CH, Tsai SC, Liu TJ, et al. P-Glycoprotein and multidrug resistance-related protein expressions in relation to technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography findings [J]. Cancer Res, 2001, 61(4): 1412-1414.
- [29] Takamura Y, Miyoshi Y, Taguchi T, et al. Prediction of chemotherapeutic response by Technetium 99m-MIBI scintigraphy in breast carcinoma patients[J]. Cancer, 2001, 92(2): 232-239.
- [30] Kostakoglu L, Ruacan S, Ergün EL, et al. Influence of the heterogeneity of P-glycoprotein expression on technetium-99m-MIBI uptake in breast cancer[J]. J Nucl Med, 1998, 39(6): 1021-1026.

(收稿日期: 2015-03-27)

(上接第 486 页)

- 者 ¹³¹I 治疗临床分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 120-123.
- [33] 张王峰, 叶常青, 袁梦晖, 等. ¹³¹I 碘内照射治疗对甲状腺功能亢进患者白细胞的影响[J]. 华北国防医药, 2010, 22(3): 208-210.
- [34] 许泽清, 邓俊, 唐彩华. ¹³¹I 治疗 ATD 治疗后白细胞减少 Graves 病近期疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, (10): 109-110.
- [35] 文晓琴, 欧阳良, 胡健康, 等. 碳酸锂联合 ¹³¹I 治疗 Graves 病合并白细胞减少症的效果分析[J]. 天津医药, 2014, 42(8): 782-785.
- [36] 许泽清, 贾晓娟, 唐彩华. 碳酸锂联合 ¹³¹I 治疗合并白细胞减少的严重 Graves 病近期疗效观察[J]. 实用医技杂志, 2012, 19(7): 689-690.
- [37] 迟志波, 孙宝莹, 闫萍. 泼尼松治疗 Graves 病甲亢合并白细胞减少疗效观察[J]. 山东医药, 2005, 45(34): 28.

(收稿日期: 2015-03-18)