

^{99m}Tc -MIBI 在肿瘤显像中的研究进展

张雪梅 吴华

【中图分类号】R445.5 【文献标识码】A 【文章编号】1009-0313(2002)01-0089-02

^{99m}Tc MIBI (^{99m}Tc -甲氧基异丁基异腈) 是目前应用最广的心肌灌注显像剂, 1987 年 Miller 等偶然发现其聚集在一位甲状腺癌的肺转移灶后, ^{99m}Tc MIBI 开始在临床上用来探测各种不同的肿瘤。

^{99m}Tc MIBI 在肿瘤细胞聚集的机制

^{99m}Tc -MIBI 在细胞内的靶部位是线粒体基质。它的行为方式类似于 Na^+ , 摄取时利用 Na^+/H^+ 反转运系统, 也可能通过细胞膜上的 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换通道^[1]。细胞内 ^{99m}Tc -MIBI 聚集利用的是线粒体膜电位, ^{99m}Tc -MIBI 的这种效应比 tetrafosmin 强, 其过程更似继发的主动转运^[2], 外源性的葡萄糖和其它营养素可增加其聚集^[3]。 ^{99m}Tc -MIBI 通过 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和膜相关蛋白 (membrane relative protein, MRP1) 清除出细胞。恶性肿瘤由于代谢加快, 负性跨膜电位增大, 故可摄取更多 ^{99m}Tc -MIBI。有三个主要因素影响 ^{99m}Tc -MIBI 进入肿瘤细胞^[4]: 亲脂性和所带电荷、肿瘤细胞的线粒体数量、细胞膜和线粒体内的负电位。Bernhard 等在荷人瘤鼠中的研究证明肿瘤摄取 ^{99m}Tc -MIBI 最高, 其次是 ^{99m}Tc -furiosmin 和 ^{99m}Tc -tetrafosmin, 注射 ^{99m}Tc -MIBI 12h 后肿瘤与血 (即靶/本底, T/B) 的比值最高可达到 50。

^{99m}Tc -MIBI 在肿瘤显像中的应用

在探测脑肿瘤的敏感性和特异性、放射性药物与肿瘤的亲性和性, 以及肿瘤亲性和组织病理的关系上, ^{99m}Tc -MIBI 具有 SPET 影像较好、肿瘤边界更清晰的优势, 比 ^{201}Tl 更适合探测脉络丛附近的肿瘤。采用 $^{201}\text{Tl}/^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 结合扫描计算 Tc/Tl 比值在探测早期肿瘤的化疗反应上有价值。由于 ^{99m}Tc -MIBI 的摄取更显著、分辨率较好, 且可应用较大剂量, ^{99m}Tc -MIBI 比 ^{201}Tl 更合适探测骨肿瘤及其转移。不足的是在骨囊肿和骨软骨瘤等良性病变中亦有聚集, 在尤文氏肉瘤及其它肉瘤有假阴性表现。

1992 年首次报道 ^{99m}Tc -MIBI 乳腺癌扫描, 自 1994 年后成为常规扫描。 ^{99m}Tc -MIBI 对乳腺癌诊断敏感性和特异性与 ^{201}Tl 扫描相似, 因为物理特性较好, 而替代 ^{201}Tl 用于乳腺肿瘤诊断。但 Danielsson 等认为其并不适合于临床应用, 尤其在探测直径 < 10mm 的乳腺癌方面。两个大的多中心研究对 673 名妇女进行 ^{99m}Tc MIBI 显像, 发现 387 名妇女有乳腺病变, 但乳腺 X 照相术阴性, 另外 286 名则被乳腺 X 线照相术证实存在乳腺病变。在乳腺 X 线照相术阴性的病例中, ^{99m}Tc -MIBI 的敏感性是 52%,

特异性是 94%; 在阳性病例中, 敏感性是 76%, 特异性是 85%。1997 年 FDA 批准 ^{99m}Tc -MIBI 作为第二线诊断试剂, 用于平面乳腺照相术异常以及可触及包块的进一步检查, 以排除乳腺致密组织的影响, 并且强调阳性结果不能肯定恶性病变的存在, 也不能作为活检的根据^[5]。近来研究表明, 在患乳腺癌可能性较低的病例 ^{99m}Tc -MIBI 扫描可降低 31% 的不必要活检。Tofani 等发现: 300 例可触及包块或乳腺 X 线照相阳性的病人进行 ^{99m}Tc -MIBI 扫描, 有 218 例恶性肿瘤作出了前瞻性诊断, 阳性率 89%。在肿瘤 > 1cm 和绝经期前的妇女中 ^{99m}Tc MIBI 敏感性为 95%; 在肿瘤 < 1cm 和绝经期后者特异性分别为 100% 和 89%。该研究阳性预测值在肿瘤 < 1cm 者为 100%, 在较大肿瘤者为 93%, 且和性腺状态无关。阴性预测值不令人满意, 尤其在小肿瘤和老年患者^[6]。

采用 ^{99m}Tc -MIBI 诊断分化的甲状腺癌敏感性 83% ~ 100%, 特异性 72%, 阳性预测值 43%, ^{99m}Tc -MIBI 也优于 ^{201}Tl 。 ^{99m}Tc -MIBI 还可用于探测骨髓瘤、肺癌、头颈部原发性肿瘤和黑色素瘤, 评价肺癌、乳腺癌对化疗的反应。采用 3D SPET 进行甲旁亢患者的术前定位, 比 ^{99m}Tc -MIBI/ ^{201}Tl 相减法效果好得多。

^{99m}Tc -MIBI 显像在检测肿瘤多药耐药性中的应用

化疗是肿瘤治疗的一种有效方法, 但在应用时会遇到天然耐药和获得性耐药等问题而降低疗效。各种不同的机制参与了多药耐药性的形成, 其中最重要的一种是 P-gp 的过度表达。许多抗癌药如柔红霉素、阿霉素、长春碱、长春新碱、鬼臼乙叉甙和紫杉醇都是 P-gp 的底物。1976 年分离鉴定出 P-gp, 同时发现另一种诱导 MDR 的膜蛋白, 即 190Kda 的多药耐药相关蛋白 MRP1。P-gp 和 MRP1 均属于 ABC 家族, 是依赖 ATP 的主动转运泵, 可转运许多化学性质不相关的、疏水性、带电荷或低价阳电荷分子。 ^{99m}Tc -MIBI 符合 P-gp 和 MRP1 转运底物的特征。

采用化疗增敏剂逆转 P-gp、MRP1 对化疗药物的“泵出”作用, 可全部或部分恢复瘤细胞对化疗药物的敏感性。许多不同的方法可用于检测 P-gp, 但均要对肿瘤组织进行采样, 在体外进行定位或定量分析。人们还发现不同的肿瘤的化疗反应和 P-gp 表达间关联的估计相差很大。在大多数急性骨髓瘤、白血病患者, P-gp 表达与预后差相关, 但在乳腺癌患者对化疗无反应的阳性范围从 0% ~ 80%。另一些细胞水平的研究表明 P-gp 表达增加并不直接与细胞内泵出增加有关, 决定因素在于各种泵出机制的转运能力。

因为 ^{99m}Tc -MIBI 并不象预期的那样聚集在所有富含线粒体的细胞里, 表明 ^{99m}Tc -MIBI 的泵出受人肿瘤细胞内 P-gp 的调节^[7]。大量体内外实验结果显示: ① ^{99m}Tc -MIBI 在某些耐药肿

作者单位: 430070 湖北省, 广州军区武汉总医院核医学科 (张雪梅); 430030 华中科技大学同济医学院附属同济医院核医学科 (吴华)
作者简介: 张雪梅 (1965-), 女, 江西人, 主治医师, 主要从事肿瘤的核医学检查。

瘤细胞内的聚集程度明显低于在对化疗有反应的肿瘤细胞内; ②P-gp 表达水平与 ^{99m}Tc -MIBI 在肿瘤细胞内的聚集程度成反比; ③肿瘤细胞泵出 ^{99m}Tc -MIBI 的量是衡量 MDR 的很好的标准^[8]; ④ ^{99m}Tc -MIBI 既是 P-gp 的底物也是 MRP₁ 的底物; ⑤MDR 调节剂能抑制 P-gp 和 MRP₁ 的作用引起 ^{99m}Tc -MIBI 的聚集; ⑥第二、三代 MDR 调节剂如 PSC 833 和 GW 0918 是很有前途的 P-gp 抑制剂, 它们能抑 P-gp 介导的 MIBI 的泵出, 这表明 ^{99m}Tc -MIBI 的化疗药物作用于 P-gp 上共同转运结构域; ⑦细胞内低浓度的谷胱甘肽与 ^{99m}Tc -MIBI 摄取增加有关, 但仅限于 MRP 表达而无 P-gp 过度表达的细胞中, 说明 ^{99m}Tc -MIBI 可作为通过谷胱甘肽及其转移酶的强化作用形成 MDR 的一种标记^[9]。

在应用 ^{99m}Tc -MIBI 诊断 MDR 上已取得以下进展: ①伴随 P-gp 表达的肿瘤外泵率增加和 ^{99m}Tc -MIBI 摄取、肿瘤血管形成有关^[10]; ②肿瘤快速清除 ^{99m}Tc -MIBI 与化疗缺乏反应有关; ③T/B 的比值和 P-gp 表达之间有负相关关系, 在 ^{99m}Tc -MIBI 滞留和化疗敏感性间有正相关关系。④在恶性淋巴瘤, ^{99m}Tc -MIBI 摄取与化疗反应有关; ⑤Koskoglou 等发现小细胞肺癌 P-gp 表达与 T/B 的比值成负相关关系, 但与 ^{99m}Tc -MIBI 洗脱率不成负相关。另一方面 Kao 等用 SPET 评价时发现这类型肿瘤中对鬼臼乙叉甙反应好的病人比反应差的病人肿瘤/正常肺的比值明显增高; ⑥在骨和软组织肿瘤中 P-gp 与 ^{99m}Tc -MIBI 洗脱有关, 而与摄取无关; ⑦在急性骨髓瘤和淋巴细胞白血病, 骨髓/背景比与 P-gp 表达间成负相关。

在作出 ^{99m}Tc -MIBI 能独立预测 MDR 的结论前, 仍须进行大范围的研究。化疗前后的显像肯定有差别, ^{99m}Tc -MIBI 既是 P-gp 的底物又是 MRP 的底物, 肿瘤晚期坏死也影响 ^{99m}Tc -MIBI 的摄取。因此需要常规的测定肿瘤样品 P-gp 状态, 以更精确地解释 ^{99m}Tc -MIBI 的扫描结果。也可采用 ^{99m}Tc -MIBI 和 ^{201}Tl 双核素扫描, 以 ^{201}Tl 显示肿瘤的灌注状态, 有助于排除肿瘤坏死部分对 ^{99m}Tc -MIBI 摄取的影响。

Luker 等第一个报道了 ^{99m}Tc -MIBI 的 P-gp 功能显像的临床应用。结果显示: 在予 PSC 833 前 ^{99m}Tc -MIBI 从病人的肝肾清除, 在予 PSC 833 调节后 ^{99m}Tc -MIBI 选择地滞留在肝肾组织, 说明这些器官中 P-gp 泵功能的抑制可通过 ^{99m}Tc -MIBI 显像表现出来^[11]。尚无证据显示 P-gp 介导的转运系统能被竞争性地阻

滞, 因此将 ^{99m}Tc -MIBI 显像作为常规探测 MDR 的方法仍须假以时日。

参考文献

- 1 Arab AS, Koizumi K, Toyama K, et al. Technetium-99m tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium 201 uptake in rat myocardial cells[J]. J Nucl Med, 1998, 39(2): 266-271.
- 2 Maublant J, Bagott J. Technetium-99m sestamibi uptake: passive or secondary active transport[J]. J Nucl Med, 1997, 38(7): 1170.
- 3 Bender H, Friedrich E, Zamora PO, et al. Effects of induction of multi-drug resistance on accumulation of ^{99m}Tc -sestamibi in vitro[J]. Anticancer Res, 1997, 17(6): 1833-1839.
- 4 Chiu ML, Kronauge JF, Pawlica-Woms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis(2-methoxyisobutylisnitrile) technetium (1) in cultured mouse fibroblasts[J]. J Nucl Med, 1990, 31(10): 1646-1653.
- 5 Uriarte I, Carril JM, Quirce R, et al. Optimization of X-ray mammography and technetium-99m methoxyisobutylisnitrile scintimammography in the diagnosis of non-palpable breast lesions[J]. Eur J Nucl Med, 1998, 25(5): 491-496.
- 6 Tofani A, Sciuto R, Semperebene A, et al. ^{99m}Tc -MIBI scintimammography in 300 consecutive patients: factors that may affect accuracy[J]. Nucl Med Commun, 1999, 20(8): 1113-1121.
- 7 Pawlica-Woms D, Chiu ML, Budding M, et al. Functional imaging of multi-drug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex[J]. Cancer Res, 1993, 53(5): 977-984.
- 8 Rao VV, Chiu ML, Kronauge JF, et al. Expression of recombinant human multi-drug resistance P-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium-99m sestamibi[J]. J Nucl Med, 1994, 35(3): 510-515.
- 9 Kasabakal L, Ozker K, Hayward M, et al. Technetium-99m sestamibi uptake in human breast carcinoma cell lines displaying glutathione-associated drug resistance[J]. Eur J Med, 1996, 23(5): 568-570.
- 10 Yoon JH, Bom HS, Song HC, et al. Double-phase Tc-99m sestamibi scintimammography to angiogenesis and P-glycoprotein expression in patients with untreated breast cancer[J]. Clin Nucl Med, 1999, 24(1): 314-318.
- 11 Luker GD, Fracasso PM, Dobkin J, et al. Modulation of the multi-drug multi-drug resistance P-glycoprotein: detection with technetium-99m sestamibi in vivo[J]. J Nucl Med, 1997, 38(3): 369-372.

(2001-05-09 收稿)

脑功能磁共振成像技术专题学术讲座在沪举行

由上海同济大学附属同济医院举办的“脑功能磁共振成像技术研讨会”在沪举行。来自江苏、浙江、湖北等地及上海市各大医院的 60 多位同道参加了会议。

会议邀请美国德克萨斯州医学研究中心影像部主任 Peter Fox 教授主讲有关磁共振脑功能成像技术、血氧依赖性对比 fMRI 的基本原理及 PET、fMRI 的技术发展与临床应用等专题。Peter Fox 教授是此领域造诣颇深的专家, 他的许多论文及著作被国际公认为有创见及颇具研究深度、广度的文献。

上海华东医院倪新瑜主任、华山医院黎元教授、上海同济医院詹松华博士等出席会议并参加讨论。正如上海同济医院放射科杨振燕主任在总结发言中指出: 脑功能磁共振成像是当前的一个研究热点。由于它有助于揭示脑的奥秘, 对延长人类寿命及提高生活质量均有裨益, 前景非常广阔。与会同道普遍反应收获很大。

(曹厚德)