

核素乏氧显像在肿瘤放射治疗中的应用

杜雪梅 张延军

【摘要】核素乏氧显像是一种可以为肿瘤乏氧程度提供定性及定量信息的显像,方法简便、安全、无创伤性。常用的乏氧组织显像剂有硝基咪唑类和非硝基咪唑类,前者进入细胞后,被还原的有效基团($-\text{NO}_2$)在乏氧细胞中不能再氧化而滞留于肿瘤细胞中,后者在乏氧组织中的滞留机制因显像剂的不同而不同。运用核素乏氧显像了解肿瘤组织的乏氧状态,对临床制定合理的放疗方案、评估放疗疗效有重要意义。

【关键词】细胞低氧;放射肿瘤学;乏氧显像

Clinical application of nuclear hypoxia imaging on oncology radiation therapy

DU Xue-mei, ZHANG Yan-jun

(Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

【Abstract】 Nuclear hypoxia imaging is a convenient and safe method which can provide qualitative and quantitative information of oncology hypoxic degree. The commonly used imaging agent have two categories. Nitroimidazole agent, which effective group ($-\text{NO}_2$) reduced in the hypoxia cell can not be reoxidized and be detained in it. Nonnitroimidazole agent, which imaging mechanisms are different according to different agents. This technology is useful to formulate reasonable radiotherapy plan and evaluate radiotherapy effect.

【Key words】 Cell hypoxia; Radiation oncology; Hypoxia imaging

肿瘤微环境乏氧不仅使肿瘤容易发生转移,而且使肿瘤对放、化疗的抵抗增加,疗效降低,了解肿瘤组织的乏氧状态对制定合理的放疗计划、评估肿瘤放疗疗效具有重要的临床意义。核素乏氧显像是利用放射性标记的乏氧细胞标志物作为显像剂,其进入肿瘤组织后由于组织缺氧而导致显像剂滞留,在体外使用 PET 或 SPECT 即可获得影像。此方法可以对乏氧细胞进行定性和定量检测。

1 常用的乏氧组织显像剂

1.1 硝基咪唑类显像剂

硝基咪唑类显像剂进入细胞后,其有效基团($-\text{NO}_2$)在硝基还原酶作用下还原。在正常细胞中,此还原基团可以重新被氧化为原有物质后排出细胞;在乏氧细胞中,还原基团则不能发生再氧化,与细胞中大分子物质发生不可逆性结合,从而滞留于肿瘤细胞中。 ^{18}F -氟米索硝唑(^{18}F -fluoromisonidazole, ^{18}F -FMISO)是此类化合物的代

表,其在细胞内滞留程度取决于 O_2 的浓度,对头颈部肿瘤、肺癌、前列腺癌、神经胶质瘤、鼻咽癌等的研究都证实了 ^{18}F -FMISO 乏氧显像的可行性。但 ^{18}F -FMISO 毒性大、乏氧组织摄取率低、病灶与正常组织吸收比不理想以及非乏氧组织清除缓慢等,阻碍了其临床应用。 ^{18}F -FMISO 的衍生物 ^{18}F -氟硝基咪唑丁二醇,其亲水性强、毒性低,注射后肿瘤部位摄取高于 ^{18}F -FMISO^[1]。

^{123}I -碘硝基咪唑阿拉伯糖苷(^{123}I -iodoazomycin arabinoside, ^{123}I -IAZA)是碘标记的糖基-硝基咪唑类化合物,其肿瘤摄取多,血液清除快,肿瘤/血比值高^[2],目前已应用于临床。但其在体内易脱碘,吸收不稳定,因此研究并开发了碘标记的 β -D-碘硝基咪唑吡喃木糖苷(β -D-iodoazomycinxylopyranoside, β -D-IAZP)、 β -D-碘硝基咪唑半乳糖苷(β -D-iodoazomycingalactoside, β -D-IAZG)等类似物。

利用双功能连接剂将 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 与硝基咪唑基团连接,可研制出各种 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记硝基咪唑类化合物。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚丙基胺肟-1-(2-硝基咪唑)[$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -propylene amine oxime-1-(2-nitroimidazole), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -BMS181321]

作者单位:116011,大连医科大学附属第一医院核医学科

通讯作者:杜雪梅(E-mail: dxm57@sina.com)

能浓聚于乏氧细胞中,但其稳定性不高,血液清除较慢,在正常细胞中的本底较高,通过改变BMS181321中硝基咪唑基团的位置及亚丙基胺胍连接剂的结构,合成了新的衍生物 ^{99m}Tc -氧[3,3,9,9-四甲基-6-(2-硝基-1-氢-咪唑基)甲基-5-氧-4,8-二氮杂十一烷(^{99m}Tc -oxo[3,3,9,9-tetramethyl-6-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl]5-oxa-4,8-diazaundecanedione-(3)-N,N',N'',N''', ^{99m}Tc -BRU59-21,又称 ^{99m}Tc -BMS194796),其标记率高、体外稳定性好,现已制成药盒。研究显示, ^{99m}Tc -BRU59-21在肿瘤乏氧细胞中的摄取还与细胞色素P450还原酶有关^[3]。

1.2 非硝基咪唑类显像剂

^{99m}Tc -4,9-二氮杂-3,3,10,10-四甲基十二烷-2,11-二酮二肟(^{99m}Tc -4,9-diaza-3,3,10,10-tetramethyl-dodecan-2,11-dione dioxime, ^{99m}Tc -HL91)不含2-硝基咪唑,脂溶性明显降低,与乏氧组织结合的特异性更高,尽管其显像的确切原理尚不明确,但大量研究均表明, ^{99m}Tc -HL91在乏氧部位有较高摄取和滞留。研究显示,给药后4h乏氧细胞的放射性活性是有氧细胞的9倍。Cook等^[4]临床研究发现,在 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖PET确定的10例恶性肿瘤患者中,9例有 ^{99m}Tc -HL91摄取,注射后4h平面显像中肿瘤与非肿瘤摄取比值为1.33~2.89。

放射性核素Cu标记的双缩氨基硫脲衍生物是此类显像剂的另一研究热点。用 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 与氨硫脲类化合物二乙酰-双(N^4 -甲基缩氨基硫脲)[diacetyl-bis(N^4 -methylthiosemicarbazone),ATSM]及丙酮酸脱氢-双(N^4 -甲基缩氨基硫脲)[pyruvaldehyde-bis(N^4 -methylthiosemicarbazone),PTSM]结合形成的乏氧显像剂在临床应用较多。Takahashi等^[5]对正常人及肺癌患者行 ^{64}Cu -ATSM显像显示,肺癌患者摄取 ^{64}Cu -ATSM值为 3.00 ± 1.50 ,明显高于正常肺组织(0.43 ± 0.09)。与 ^{18}F -FMISO相比, ^{64}Cu -ATSM从正常氧合组织清除速率更快,而且半衰期较长(12.9h),因此获得的PET影像更好^[6]。 ^{64}Cu -ATSM通过异常线粒体还原机制选择性滞留于乏氧细胞中,这种选择性滞留很大程度也是取决于其氧化还原能力及细胞氧水平^[7]。

2 核素乏氧显像与放射治疗

乏氧细胞对辐射的抗拒被认为是放射治疗局部不能控制或放射治疗后复发的主要原因之一。乏氧

显像能直接发现处于缺血、缺氧状态的病变组织,为临床诊断及治疗方案的选择提供有用信息。

2.1 核素乏氧显像与放射治疗计划的制定

实体肿瘤生长迅速,代谢旺盛,氧消耗量大,需要不断地诱导血供,而新形成的血供是原始性的,不能满足肿瘤生长的需要。研究显示,即使是同样细胞类型和相同分化程度的肿瘤,乏氧程度也有不同,而且乏氧状况与肿瘤大小无明显相关。乏氧是影响肿瘤放疗效果的重要因素,对乏氧肿瘤细胞要获得相同的杀伤力,与有氧条件相比,乏氧条件下所需的照射剂量更高。但均匀增加肿瘤靶区的照射剂量可导致正常组织受照剂量过大、并发症增多,因此应着重于生物靶区的确定,即根据肿瘤内辐射敏感性的不同给予不均匀照射。乏氧显像可以在放疗前发现乏氧区域,精确制定放疗计划,通过调强放疗对乏氧区域给予机体能耐受的高剂量照射,从而使肿瘤受照剂量更合理,疗效更好,而不良反应更小;通过乏氧显像在放疗过程中监控乏氧区域的变化,及时修正治疗方案。Chao等^[8]利用人头颈部肿瘤模型行 ^{64}Cu -ATSM PET,将摄取高于正常组织2倍以上定为乏氧区域,经CT图像融合确定放疗靶区,制定乏氧显像引导的调强放疗计划,初步证明了乏氧显像引导调强放疗的可行性。

2.2 核素乏氧显像评估放疗效果

低氧是实体瘤微环境的基本特征之一,也是反映肿瘤患者预后的独立指标。乏氧显像作为一种功能影像学检查,可以评价肿瘤的乏氧状况,借以观察治疗早期的亚临床反应及治疗结束后的疗效,并可判断有无复发。刘保平等^[9]对22例接受放疗的原发性脑肿瘤患者进行的研究显示,放疗有效组与放疗无效组 ^{99m}Tc -HL91显像的肿瘤/非肿瘤比值有显著性差异,表明肿瘤细胞乏氧程度可能是预测放疗效果的指标之一。Dehdashti等^[10]对宫颈癌的研究也提示,肿瘤对 ^{64}Cu -ATSM的高摄取预示着无瘤生存率和总生存率降低。Suzuki等^[11]研究认为,放疗前及放疗后多次显像可监测放疗效果:放疗后肿瘤部位的 ^{99m}Tc -HL91摄取减少,则肿瘤对放疗敏感,其生长被抑制;放疗后肿瘤部位的 ^{99m}Tc -HL91摄取持续增加,意味着对放疗不敏感,肿瘤生长不被抑制;而放疗后肿瘤部位 ^{99m}Tc -HL91摄取变化不大,说明放疗对肿瘤虽不敏感,但有一定效果,可以继续进行治疗。

2.3 核素乏氧显像与再氧合

有研究认为,直径小于1 mm的肿瘤是充分氧合的,超过这个直径范围就会出现乏氧。乏氧不是一个恒定的因素,如果用大剂量单次照射肿瘤,肿瘤内大多数辐射敏感及氧合好的细胞将会被杀死,剩下的活细胞是乏氧的,因此照射后即刻的乏氧分数将会接近100%,然后逐渐下降并接近初始值,这种现象称为再氧合。乏氧细胞再氧合的发生机制不甚清楚,可能是由于照射后肿瘤细胞总数减少,一方面降低了氧的消耗,使氧分压下降梯度变小;另一方面血供一定的情况下血管密度相应增加,缩短了血管与原来乏氧细胞的距离,从而发生再氧合。再氧合现象可发生于许多不同类型的肿瘤,且再氧合的速度变化范围很大,有些肿瘤发生在数小时内,另一些却需数日。

再氧合对临床放疗具有重要意义。假如没有再氧合发生,由于乏氧细胞抗拒放疗,每次分割剂量照射后只能杀死极少数量的乏氧细胞,在疗程后期乏氧细胞群体的效应将占主要地位;如果分割剂量照射期间有再氧合发生,则照射后氧合好的敏感细胞死亡,乏氧和营养不良的不敏感肿瘤细胞生存环境得到改善,进一步氧合,在下次照射时被消灭,对初始乏氧细胞的杀灭将会增大。因此,如果能根据肿瘤的再氧合程度调整分割照射时间及剂量,就可以提高放射治疗的疗效。

氧探针技术可以直接测定肿瘤内氧含量,通过多次、多点测定可很好地检测出肿瘤的氧合状态。但是将坚硬的探针直接插入肿瘤组织,会挤压组织、压迫血管,引起组织损伤,从而使氧张力发生改变,影响了其在临床的应用。乏氧显像作为一种无创伤性检查方法,可动态监测肿瘤再氧合状态。Kinuya等^[12]报道,人膀胱癌细胞接受X射线照射后对^{99m}Tc-HL91摄取的变化明显,初步显示了乏氧显像剂检测再氧合的可行性。胡旭东等^[13]研究放疗前及放疗后1 h、2 h、4 h ^{99m}Tc-HL91乏氧显像,显示放疗后1 h肿瘤/非肿瘤摄取比值明显高于放疗前,照射后4 h肿瘤/非肿瘤摄取比值低于放疗后1 h和2 h。这与照射后肿瘤的乏氧分数升高并可出现再氧合的有关理论相一致,提示乏氧显像可用于肿瘤放疗后再氧合的监测。

综上所述,肿瘤乏氧显像在放疗中的应用已经对放疗模式和放疗策略产生了重要影响,随着对肿

瘤乏氧的深入研究,以及乏氧显像技术的进一步成熟,肿瘤乏氧显像可能成为今后三维适形调强放疗的基础。

参 考 文 献

- [1] Lehtio K, Oikonen V, Nyman S, et al. Quantifying tumor hypoxia with fluorine-18 fluoroerythronitroimidazole([¹⁸F]FETNIM) and PET using the tumour to plasma ratio[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(1): 101-108.
- [2] Wiebe LI, Meewen AJB. Scintigraphic imaging of focal hypoxic tissue: development and clinical applications of ¹²³I-IAZA[J]. Braz Arch Biol Technol, 2002, 45: 69-81.
- [3] Melo T, Ballinger JR, Rauth AM. Role of NADPH: cytochrome P450 reductase in the hypoxic accumulation and metabolism of BRU59-21, a technetium-99m-nitroimidazole for imaging tumor hypoxia[J]. Biochem Pharmacol, 2000, 60(5): 625-634.
- [4] Cook CJ, Houston S, Barrington SF, et al. Technetium-99m-labeled HL91 to identify tumor hypoxia: correlation with fluorine-18-FDG[J]. J Nucl Med, 1998, 39(1): 99-103.
- [5] Takahashi N, Fujibayashi Y, Yonekura Y, et al. Evaluation of ⁶⁴Cu labeled diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) as a hypoxic tissue tracer in patients with lung cancer[J]. Ann Nucl Med, 2000, 14(5): 323-328.
- [6] 徐瑾, 张自成. 肿瘤乏氧显像与放疗研究进展[J]. 国外医学肿瘤学分册, 2004, 31(5): 355-358.
- [7] Van de Wiele C, Lahorte C, Oyen W, et al. Nuclear medicine imaging to predict response to radiotherapy: a review[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(1): 5-15.
- [8] Chao KS, Bosch WR, Mutic S, et al. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49(4): 1171-1182.
- [9] 刘保平, 闫瑾. 用 ^{99m}Tc-HL91 显像预测脑肿瘤放疗敏感性[J]. 中华核医学杂志, 2005, 25(5): 284-285.
- [10] Dehdashti F, Grigsby PW, Mintun MA, et al. Assessing tumor hypoxia in cervical by positron emission tomography with ⁶⁴Cu-ATSM: relationship to therapeutic response-a preliminary report[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(5): 1233-1238.
- [11] 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-tetramethyldecane-2,11-dione dioxime)[J]. Ann Nucl Med, 2003, 17(2): 131-138.
- [12] Kinuya S, Yokoyama K, Konishi, et al. Increased uptake of ^{99m}Tc-HL91 in tumor cells exposed to X-ray radiation[J]. Ann Nucl Med, 2000, 14(2): 139-141.
- [13] 胡旭东, 杨国仁, 张鹏, 等. ^{99m}Tc-HL91 乏氧显像监测放疗前后肿瘤乏氧状态的动物实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13(3): 351-353.