

腫瘤缺氧分子影像

劉仁賢 教授

分子暨基因影像核心設施
陽明大學醫學院、生物醫學暨醫學工程學院
核子醫學部、迴旋加速器中心
台北榮民總醫院

腫瘤缺氧 (hypoxia) 發生於 50~60% 的惡性腫瘤，肇因為腫瘤增長過速或腫瘤血管的異常，可分為急性與慢性缺氧二類。腫瘤缺氧與癌細胞的侵襲性 (invasiveness)、血管新生 (angiogenesis)、凋亡 (apoptosis)、轉移性 (metastasis)、化療抵抗性 (chemoresistance) 及放療抵抗性 (radioresistance) 息息相關，在開始治療腫瘤前能夠瞭解腫瘤缺氧狀況，將有助益於治療的規劃。測量腫瘤缺氧有直接與間接測量二種方法。直接法採用探針或 NIRS、BOLD、MRI、EPR 等方法測量腫瘤缺氧；間接法則以測量內生性 (endogenous) 或外成性 (exogenous) 腫瘤缺氧生物標記，評估腫瘤缺氧情形。核醫分子影像是間接測量腫瘤缺氧，且可進行轉譯醫學研究與臨床應用的最佳工具。¹⁸F-FMISO PET 造影是目前臨床與研究偵測腫瘤缺氧應用最廣的方法。FMISO 屬 nitroimidazole 類第一代造影劑，正常組織藥物清除率較慢，¹⁸F-FETNIM，¹⁸F-FETA 及 ¹⁸F-EF5 等第二代造影劑及 ¹⁸F-FAZA，在腫瘤攝取與正常組織之清除率均優於第一代造影劑。⁶⁴Cu-ATSM 與 ¹²⁴I-1A2G 亦有不錯的效果。SPECT 的缺氧造影劑有 ¹²³I-IAZA，及 Tc-99m 標誌的 HL91、BMS-181、BRU59021、N21PA 等藥物，臨床使用經驗以 Tc-99m HL91 較多，與腫瘤缺氧及 GLUT1 表現均具關連性。內因性缺氧生物標記中，與缺氧關係密切的基因，以 HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) 及 CA IX (carbonic anhydrase 9) 二基因應用最廣。在缺氧環境下，活化 HIF-1 基因，HIF-1 濃度增加與 HRE (hypoxia responsive element) 結合，引起系列訊號傳遞，產生前述的腫瘤特性變異。利用以 HIF-1 作為啟動子之報導基因 (reporter gene)，可使用螢光、生物冷光 (bioluminescence) 或同位素影像偵測缺氧組織。CA IX 是一種存在細胞膜及粒腺體上與細胞呼吸氣體交換及酸鹼平衡有關的酶，在組織缺氧時 CA IX 會過度表現。以螢光劑標誌之磺胺劑 (sulfonamide) 或同位素標誌之 CA IX 單株抗體 G250 造影劑，可應用於活體分子影像偵測腫瘤缺氧。腫瘤缺氧核醫分子影像，目前只有 ¹⁸F-FMISO 具有足夠的臨床前試驗與臨床證據，證實其臨床有用性，其餘 PET 及 SPECT 造影劑及報導基因表現影像，均仍需更多的研究證據加以評估。這些研究及其他新缺氧造影劑的研發，是目前腫瘤缺氧研究及轉譯醫學研究重要的課題。