

肿瘤 PET 乏氧显像的临床研究进展

马苑¹ 付秀华² 王立红² 顾岩²

¹内蒙古自治区人民医院干部保健所, 呼和浩特 010017; ²内蒙古医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 呼和浩特 010050

通信作者: 王立红, Email: 1152329174@qq.com

【摘要】 乏氧是实体瘤的常见现象, 与肿瘤的增殖、恶性进展、放疗抵抗、耐药性、治疗失败、不良预后密切相关。目前较多的相关研究集中于应用影像学、核医学方法检测肿瘤乏氧区域方面。该文对肿瘤乏氧微环境的检测及多种 PET 显像剂应用于肿瘤乏氧显像的研究进展进行综述。

【关键词】 肿瘤; 缺氧; 正电子发射断层显像术; 发展趋势

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2018LH08026)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210103-00001

Clinical research progress of PET imaging in tumor hypoxia

Ma Yuan¹, Fu Xiuhua², Wang Lihong², Gu Yan²

¹Department of Cadre Health Care, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Corresponding author: Wang Lihong, Email: 1152329174@qq.com

【Abstract】 Hypoxia is a common phenomenon of solid tumor, which is closely related to the malignant proliferation, tumor progression, radiotherapy and chemotherapy resistance, treatment failure, and poor prognosis. At present, many researches focus on the application of medical imaging and nuclear medicine methods in detecting the hypoxic areas of tumors. This article focuses on the detection of hypoxia microenvironment and the application of PET tracers in tumor hypoxia imaging.

【Key words】 Neoplasms; Anoxia; Positron-emission tomography; Trends

Fund program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2018LH08026)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210103-00001

当肿瘤细胞的生长速度超过其血管生长速度时, 肿瘤细胞群周围毛细血管的氧有效弥散范围不能满足肿瘤快速生长增殖的需要, 导致肿瘤组织内毛细血管的氧和营养供应不均匀且有中断现象, 从而形成了乏氧区域。肿瘤乏氧微环境通过多种复杂机制参与恶性肿瘤的各种病理过程, 促进恶性进展, 并与不良的临床预后密切相关, 也是肿瘤对化疗、放疗、免疫治疗、靶向治疗等多种抗肿瘤治疗方法产生抵抗的重要因素^[1]。因此, 肿瘤内乏氧的测定对肿瘤的基础研究和临床预后有着重要的意义。

一、乏氧微环境的检测

1. 氧电极法。将氧电极直接置于组织中测量氧分压是测量组织乏氧的“金标准”, 但该方法只能测量肿瘤内的局部区域, 且由于具有侵入性, 仅用于动物实验或浅表肿瘤^[2]。

2. 生物学检测方法。免疫组织化学方法也常用于检测肿瘤组织中的乏氧微环境。肿瘤细胞在乏氧状态下可通过自身某些内源性基因表达的变化来适应其赖以生长的微环境, 目前已知这些内源性蛋白质包括乏氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factors-1, HIF-1)、碳酸酐酶 9 (carbonic anhydrase 9, CA9)、葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, Glut)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、p53、促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 和血小板源性生长因

子-β (platelet derived growth factor, PDGF-β) 等, 其中以 HIF-1 最受关注。HIF-1 是由 HIF-1α 和 HIF-1β 2 个亚单位组成的一种异源二聚体, 其表达与肿瘤预后关系密切。哌莫硝唑可与乏氧肿瘤细胞中的氨基酸、多肽、蛋白质特异地结合, 现已成为乏氧肿瘤探针被广泛应用。

3. 影像学及核医学检测方法。利用放射性核素如¹⁸F、⁶⁴Cu 等标记的乏氧组织显像剂进行 PET/CT 乏氧显像已成为研究肿瘤乏氧的常用方法, 且能同时用于肿瘤的诊断和分期, 并可以使放疗照射野更加精确。这种无创方法与其他乏氧测量方法相结合, 重复性好, 可对治疗效果进行预测^[3]。

二、PET/CT 与肿瘤乏氧微环境

常用的 PET/CT 乏氧显像剂主要为硝基咪唑类, 包括¹⁸F 标记的硝基咪唑类似物和 Cu²⁺ 标记的二乙酰二 (N4-甲基氨基硫) [diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone), ATSM] 类似物。¹⁸F 标记的乏氧显像剂中, ¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 和 ¹⁸F-硝基咪唑 (fluoromisonidazole, FMISO) 应用最广泛, 其他乏氧显像剂包括 ¹⁸F-氟赤式硝基咪唑 (fluoroerythritroimidazole, FETNIM)、¹⁸F-氟子囊霉素阿糖胞苷 (fluoroazomycin arabinofuranoside, FAZA)、¹⁸F-(4-((2-硝基-1H-咪唑基) 甲基-1H-1,2,3-三唑-3-(2-硝基苯磺酰氧基) 丙醇乙酯) (flortanidazole, HX4)、⁶⁴Cu-ATSM^[4], 各乏氧显像剂

优缺点见表 1。FMISO 是第 1 个乏氧特异性显像剂,后续其他显像剂不断改进发展,表现出更好的药代动力学,尤其是改进了乏氧组织内显像剂的清除,从而提高了乏氧组织与正常组织的摄取对比。但至今还没有理想的特异性乏氧显像剂。

1. ^{18}F -FDG。 ^{18}F -FDG PET/CT 显像常被用于恶性肿瘤的诊断、分期、放疗计划和治疗反应监测,其乏氧显像基本原理是:乏氧可增加肿瘤细胞 Glut 和糖酵解酶的表达,并使葡萄糖氧化向糖酵解方向转变。 ^{18}F -FDG 通过 Glut 进入肿瘤细胞后,在胞质中积累,PET 显像可直接反映肿瘤细胞的葡萄糖代谢活性,提供多个反映细胞活性的定量指标,如最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{\max})、肿瘤/血液(tumor/blood, T/B)和肿瘤/肌肉(tumor/muscle, T/M)比值。 ^{18}F -FDG PET 可用于识别高代谢的肿瘤亚单位,这些单位在放化疗后更容易局部复发。O'Neill 等^[5]发现 ^{18}F -FDG 摄取与嘧啶硝唑染色呈正相关;然而另一项研究比较了非小细胞肺癌患者由 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FMISO 显示的肿瘤乏氧体积,结果示两者摄取的相关性较低^[6];纳入 70 例结直肠癌的研究表明 ^{18}F -FDG 的摄取与 HIF-1 α 的表达无相关性^[7]。 ^{18}F -FDG 检测乏氧的可靠性不同研究得出不同的结论,这可能与样本量、肿瘤类型、分期等因素有关。 ^{18}F -FDG 反映的是肿瘤糖代谢情况,发生糖酵解的细胞并不一定有乏氧现象,例如在葡萄糖消耗高的正常细胞(如正常大脑皮质和大脑基底节区)中,其胞内 FDG 浓度也很高,这可能导致某些情况下乏氧显像缺乏特异性,所以 ^{18}F -FDG 是一种间接的乏氧显像剂。

2. ^{18}F -FMISO。 ^{18}F -FMISO 是乏氧显像中应用最为广泛的显像剂,其亲脂性较好,在体内被代谢为活性中间体,这些中间体进一步还原为能与乏氧细胞内大分子结合的阴离子;相反,在常氧条件下,中间体被重新氧化成原始化合物,因此 FMISO 不可逆地聚集在乏氧[氧分压 10 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 以下]细胞中,可被 PET 检测并对肿瘤内的乏氧环境进行定位与定量。研究显示,FMISO 乏氧显像具有较高的灵敏度,可对放疗效果进行预测^[3]。在对前列腺癌患者的研究中通过 FMISO 检测到了乏氧现象^[8-9]。Yamane 等^[10]研究了 25 例胰腺癌患者,结果提示胰腺癌 FMISO 摄取增加主要与肿瘤乏氧有关。动物实验也证实 FMISO 可识别乏氧现象^[11]。另一项纳入 50 例晚期头颈部鳞状细胞癌患者的研究分别在放化疗前和放化疗期间的不同时间点获取患者的 FMISO 显像,分析了 SUV_{\max} 、乏氧体积,结果证实放化疗过程中残余肿瘤存在乏氧微环境,并且是肿瘤耐药的主要驱动因

素^[12]。因此,FMISO 乏氧显像可作为预测局部复发风险的指标。在 21 例非小细胞肺癌 FMISO 显像的临床研究中肿瘤的乏氧微环境也被证实,FMISO 乏氧检测结果对放疗的效果具有一定预测作用^[13]。Bandurska-Luque 等^[14]研究了 45 例头颈部鳞状细胞癌患者的 FMISO 显像结果,分别将原发灶与转移淋巴结分为乏氧型和常氧型,结果表明:与单一的原发肿瘤评估相比,将原发肿瘤和转移淋巴结乏氧微环境同时进行对比评估增加了 FMISO PET 的预后判断价值,特别是在放化疗前和早期。但是 FMISO 在正常组织中的摄取量相对较高;此外,FMISO 在直肠癌中的临床应用价值也不大,因为在正常结肠组织中有较高的非特异性聚集^[15],这可能与肠道中的厌氧菌有关。 ^{18}F -FMISO 的缺点还包括亲脂性较强,这导致乏氧肿瘤中的摄取较低;同时在血液和正常组织中清除缓慢,从而出现病灶与背景组织对比度偏低,图像质量不佳;此外还存在神经毒性及软组织吸收,这限制了其临床运用。

3. ^{18}F -FETNIM。FETNIM 是一种与 FMISO 结构类似的硝基咪唑化合物,其临床研究较多集中于头颈部肿瘤,FETNIM 高摄取与头颈部肿瘤的不良预后相关。与 FMISO 相比,FETNIM 具有较强的亲水性,临床试验显示其在常氧组织中清除更快^[2]。小脑中的 ^{18}F -FETNIM 水平远低于其他器官,因此可用于评估神经胶质瘤的乏氧微环境。一项纳入 25 例神经胶质瘤的回顾性研究显示, ^{18}F -FETNIM PET 显像的 SUV_{\max} 与肿瘤 HIF-1 α 、VEGF 的表达具有正相关,并与不良预后相关^[16]。一项临床研究对比了 FMISO 与 FETNIM 在肺癌患者不同部位的摄取情况,结果显示两者在肌肉、甲状腺、脾脏、胰腺、心脏、肺的摄取相似,在血液、肝脏和肾脏的摄取不同,FMISO 组肿瘤组织标准摄取值(standardized uptake value, SUV)、T/B 比值明显高于 FETNIM 组(均 $P < 0.05$);对于不同组织病理亚型的患者,肿瘤中 FMISO 和 FETNIM 的 SUV、T/B 比值差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),两者在 IV 期患者的 SUV、T/B 比值均显著高于 III 期(均 $P < 0.05$)^[17]。这可能提示在肺癌患者中 FMISO 乏氧显像更为可靠,而 FETNIM 乏氧显像更适用于神经胶质瘤。

4. ^{18}F -HX4。 ^{18}F -HX4 是一种新的显像剂,具有更高的特异性、灵敏度和更快的清除速度,其临床试验已成功完成^[18]。一项纳入 32 例头颈部肿瘤患者的研究以 CA9、VEGF 作为乏氧标志物,结果显示放疗前在 69% (22/32) 的患者肿瘤病灶中检测到乏氧,并且乏氧分数在放疗后明显下降($P < 0.05$),而 CA9 和 VEGF 并没有显著变化(均 $P > 0.05$)^[19],这

表 1 常见乏氧显像剂的优缺点

显像剂	优点	缺点
^{18}F -FDG	肿瘤摄取较高	间接的乏氧显像剂;假阳性率相对较高
^{18}F -FMISO	高度特异性 良好的预后评估作用	在直肠正常氧合组织中出现非特异性积聚
^{18}F -FETNIM	亲水性较强,肿瘤/背景组织放射性摄取比值大	某些类型肿瘤摄取量偏低
^{18}F -HX4	比 FMISO 具有更好的特异性和更快的清除速度	注射后需要较长显像时间
^{18}F -FAZA	清除动力学优于 FMISO;良好的预后作用	在肿瘤组织中的摄取量较低
^{64}Cu -ATSM	半衰期较短;图像质量更优;细胞扩散快;较高的肿瘤/背景组织放射性摄取比值	受血流灌注影响大

注:ATSM 为二乙酰二(N4-甲基氨基硫),FAZA 为氟子囊霉素阿糖胞苷,FDG 为脱氧葡萄糖,FETNIM 为氟赤式硝基咪唑,FMISO 为硝基咪唑,HX4 为 4-(2-硝基-1H-咪唑基)甲基-1H-1,2,3-三唑-3-(2-硝基苯磺酰氧基)丙醇乙酯

可能提示与病理学标志物相比, PET/CT 显像剂用于监测肿瘤乏氧环境在治疗过程中的变化具有更高的灵敏度。Zegers 等^[20]通过注射后 2 和 4 h PET 显像表明 HX4 在非小细胞肺癌患者中具有较好的摄取率和时空稳定性。虽然 HX4 与 FMISO 在注射后早期(2 h)的图像对比度相似,但在注射后较晚时间(4 h)的显像对比度更优。Marcu 等^[21]研究了 HX4 在胰腺癌和食管癌乏氧显像的首次临床应用,结果显示肿瘤/背景组织比和乏氧体积的定量具有良好的重复性,这意味着 HX4 可以在治疗反应预测和个性化治疗方案中发挥重要作用。

5. ¹⁸F-FAZA。与 FMISO 相比,¹⁸F-FAZA 在药代动力学方面表现更优,可获得更好的肿瘤/背景组织比,图像质量更好,清除更快,已在胶质瘤、淋巴瘤、肺癌、头颈部肿瘤、宫颈癌及直肠癌的研究中成功应用。有学者研究了 11 例喉癌手术患者¹⁸F-FAZA 乏氧显像与病理学标志物(HIF-1 α 、CA9 和 Glut-1)的关系,结果显示 11 例患者中有 9 例经¹⁸F-FAZA PET 检测存在乏氧区域,但¹⁸F-FAZA 摄取区域与乏氧标志物免疫组织化学染色之间无明显相关性^[22]。这可能与肿瘤生物学特性、样本量、肿瘤类型等多种因素有关,且该研究样本量仅 11 例。Postema 等^[23]证实了 FAZA 在胶质瘤、淋巴瘤和肺癌中的诊断价值,¹⁸F-FAZA 在所有病例中均表现出明显摄取,尤其在胶质瘤中表现出非常高的积累,肿瘤组织中的高浓聚也被证明会增加转移的可能性。因此,¹⁸F-FAZA 显像的高摄取可能提示预后不良。

6. ⁶⁴Cu-ATSM。Cu-ATSM 是另一类用于肿瘤乏氧检测的显像剂,包括一系列放射性同位素(⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu 和 ⁶⁷Cu)。体内外研究表明,Cu-ATSM 摄取依赖于组织氧合水平,与其他乏氧显像剂相比,具有依赖于氧合水平的快速靶向聚集的优点,且膜通透性较高,进入细胞所需时间更短,其中⁶⁴Cu 具有适当的半衰期(12.7 h)和良好的显像分辨率,故最为常用。研究显示 1 例胶质母细胞瘤患者的⁶⁴Cu-ATSM 显像在肿瘤的不同空间部位呈现出不同的 SUV_{max},与术后肿瘤组织标本 HIF-1 α 免疫组织化学染色进行空间定性与定量比较,结果显示在 HIF-1 α 高表达的部位⁶⁴Cu-ATSM 摄取也增加,证实⁶⁴Cu-ATSM 具有乏氧显像功能^[24]。Grassi 等^[25]的前瞻性研究纳入了 11 例头颈部肿瘤患者,在治疗前后分别进行⁶⁴Cu-ATSM 和¹⁸F-FDG PET/CT 显像,结果显示⁶⁴Cu-ATSM 对预测新辅助化疗反应具有较高的灵敏度,肿瘤早期和晚期显像结果无明显差异,且¹⁸F-FDG 和⁶⁴Cu-ATSM 对肿瘤体积的描述结果相似。Carlin 等^[26]在小鼠肿瘤模型中比较了¹⁸F-FMISO、¹⁸F-HX4、¹⁸F-FAZA 和⁶⁴Cu-ATSM 4 种乏氧显像剂 PET 显像特点和检测灵敏度,结果显示肿瘤组织 SUV_{max} 以⁶⁴Cu-ATSM 最高,FAZA 最低,FMISO 和 HX4 居中相近;同时将乏氧显像剂摄取分布图像逐一与免疫组织化学染色进行空间分布定量比较,结果显示氟化硝基咪唑类显像剂的摄取均随喉莫硝唑和 CA9 染色阳性呈增加趋势,而⁶⁴Cu-ATSM 的摄取空间分布则呈负相关。这一结果与上述研究结果相悖^[24],可能与样本量小、肿瘤类型、肿瘤的异质性以及乏氧标记因子的差异有关。与¹⁸F 化合物相比,Cu-ATSM 在靶组织中的摄取明显高于非乏氧区,但 Cu-ATSM 的分布依赖于灌注,其在肿瘤核心的摄取较低,在外围的摄取较高。这一观察结果,以及 Cu-ATSM 摄取与乏氧免疫组织

化学染色相关性差的事实,可能会导致研究者质疑其作为乏氧显像剂的特异性。

三、总结

恶性肿瘤的诊断和治疗历经了数次“革命”,精准诊断与个体化治疗已成为新的目标,而分子影像技术的发展使得个体化治疗的改进成为可能。乏氧微环境的检测方法局限,由于肿瘤活组织检查的有创性,其在临床中的应用受到限制;而核医学技术无创,有望成为一种实用的乏氧微环境检测方法,对肿瘤的治疗反应进行监测,判断预后并指导治疗方案。目前已有多种放射性同位素运用于 PET 乏氧显像,在临床试验中对肿瘤乏氧微环境进行证实与评估,但研究结论不尽相同。这些临床试验样本量少、随访时间短,包括不同的肿瘤类型,以及早期和晚期病变,肿瘤行为和生物学可能显示出异质性,乏氧显像的评估参数也存在差异性。此外,多种 PET 显像剂乏氧显像结果与乏氧标志物免疫组织化学结果对比有时并不一致,这与乏氧标志物的种类、特点、表达量以及显像剂的特点、评估参数均有关。肿瘤乏氧是一个动态过程,受环境影响,肿瘤血供混乱,动态血流量存在差异,这意味着当乏氧生物标志物表达时,已经发生再氧合的肿瘤区域在 PET 乏氧显像中呈阴性,反之亦然。HIF-1 α 、CA9 的积累也可能在乏氧以外的条件下存在,包括酸中毒和低血糖;病理组织切片的特点并不能反映整个瘤体的情况,所以病理检测乏氧的方法本身也具有一定局限性。虽然新兴的乏氧特异性显像剂的数量正在增加,但主要的挑战是如何将这些影像学结果运用到临床,以便能够有效地靶向乏氧治疗和评估预后。然而,到目前为止,每种显像剂都有其自身的局限性,例如靶组织摄取较低、正常组织中清除缓慢、病灶与背景组织的对比度偏低、依赖于血流灌注、不良反应等。显像的亲水性有助于其在正常组织及血液中迅速清除,亲脂性则促进其在乏氧组织中聚集,而优秀的乏氧显像剂需要在这些对比特性之间取得微妙的平衡。迄今没有一种特异性乏氧显像剂能走向临床,因此亟待更大样本的进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Graham K, Unger E. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 6049-6058. DOI:10.2147/IJN.S140462.
- [2] Hu M, Xing L, Mu D, et al. Hypoxia imaging with ¹⁸F-fluoroerythronitroimidazole integrated PET/CT and immunohistochemical studies in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(8): 591-596. DOI:10.1097/RLU.0b013e318279fd3d.
- [3] McGowan DR, Skwarski M, Bradley KM, et al. Buparlisib with thoracic radiotherapy and its effect on tumour hypoxia: a phase I study in patients with advanced non-small cell lung carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 113: 87-95. DOI:10.1016/j.ejca.2019.03.015.
- [4] 蒋力扬,孟雪,于金明.用分子影像指导肿瘤精准治疗[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(1): 3-6. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.01.002.
- Jiang LY, Meng X, Yu JM. Precision therapy of oncology by molecular imaging [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(1): 3-

6. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.01.002.
- [5] O'Neill H, Malik V, Johnston C, et al. Can the efficacy of [^{18}F] FDG-PET/CT in clinical oncology be enhanced by screening biomolecular profiles? [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(1): 16. DOI:10.3390/ph12010016.
- [6] Thureau S, Modzelewski R, Bohn P, et al. Comparison of hypermetabolic and hypoxic volumes delineated on [^{18}F]FDG and [^{18}F] fluoromisonidazole PET/CT in non-small-cell lung cancer patients [J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(3): 764-771. DOI:10.1007/s11307-019-01422-6.
- [7] Hasbek Z, Ozer H, Erturk SA, et al. Relationships between hypoxia induced factor-1 α and ^{18}F -FDG PET/CT parameters in colorectal cancer[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2019, 38(6): 355-361. DOI:10.1016/j.remnm.2019.05.006.
- [8] Supiot S, Rousseau C, Dore M, et al. Evaluation of tumor hypoxia prior to radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer using ^{18}F -fluoromisonidazole PET/CT: a pilot study[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(11): 10005-10015. DOI:10.18632/oncotarget.24234.
- [9] Mainta IC, Zilli T, Tille JC, et al. The effect of neoadjuvant androgen deprivation therapy on tumor hypoxia in high-grade prostate cancer: an ^{18}F -MISO PET-MRI study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(4): 1210-1218. DOI:10.1016/j.ijrobp.2018.02.170.
- [10] Yamane T, Aikawa M, Yasuda M, et al. [^{18}F]FMISO PET/CT as a preoperative prognostic factor in patients with pancreatic cancer [J]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1): 39. DOI:10.1186/s13550-019-0507-8.
- [11] Mena-Romano P, Cheng C, Glowa C, et al. Measurement of hypoxia-related parameters in three sublines of a rat prostate carcinoma using dynamic ^{18}F -FMISO-PET/CT and quantitative histology[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 5(4): 348-362.
- [12] Löck S, Perrin R, Seidlitz A, et al. Residual tumour hypoxia in head-and-neck cancer patients undergoing primary radiochemotherapy, final results of a prospective trial on repeat FMISO-PET imaging [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(3): 533-540. DOI:10.1016/j.radonc.2017.08.010.
- [13] 王珍珍, 李啸天, 阮翹, 等. ^{18}F -FMISO PET/CT 对非小细胞肺癌放疗前后乏氧情况的监测及疗效评价[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(5): 262-265. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.05.002.
- Wang ZZ, Li XT, Ruan Q, et al. Hypoxic condition monitoring and treatment evaluation for non-small cell lung cancer before and after radiotherapy by ^{18}F -FMISO PET/CT[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(5): 262-265. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.05.002.
- [14] Bandurska-Luque A, Löck S, Haase R, et al. FMISO-PET-based lymph node hypoxia adds to the prognostic value of tumor only hypoxia in HNSCC patients[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 130: 97-103. DOI:10.1016/j.radonc.2018.09.008.
- [15] Roels S, Slagmolen P, Nuyts J, et al. Biological image-guided radiotherapy in rectal cancer: is there a role for FMISO or FLT, next to FDG? [J]. *Acta Oncol*, 2008, 47(7): 1237-1248. DOI:10.1080/02841860802256434.
- [16] Hu M, Zhu Y, Mu D, et al. Correlation of hypoxia as measured by fluorine-18 fluoroerythronitroimidazole (^{18}F -FETNIM) PET/CT and overall survival in glioma patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(6): 1427-1434. DOI:10.1007/s00259-019-04621-z.
- [17] Wei Y, Zhao W, Huang Y, et al. A comparative study of noninvasive hypoxia imaging with ^{18}F -fluoroerythronitroimidazole and ^{18}F -fluoromisonidazole PET/CT in patients with lung cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157606. DOI:10.1371/journal.pone.0157606.
- [18] Zegers CM, van Elmpt W, Szardenings K, et al. Repeatability of hypoxia PET imaging using [^{18}F]HX4 in lung and head and neck cancer patients: a prospective multicenter trial[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(12): 1840-1849. DOI:10.1007/s00259-015-3100-z.
- [19] Hohenstein NA, Chan JW, Wu SY, et al. Diagnosis, staging, radiation treatment response assessment, and outcome prognostication of head and neck cancers using PET imaging: a systematic review[J]. *PET Clin*, 2020, 15(1): 65-75. DOI:10.1016/j.cpet.2019.08.010.
- [20] Zegers CM, van Elmpt W, Wierst R, et al. Hypoxia imaging with [^{18}F]HX4 PET in NSCLC patients: defining optimal imaging parameters[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 109(1): 58-64. DOI:10.1016/j.radonc.2013.08.031.
- [21] Marcu LG, Moghaddasi L, Bezak E. Imaging of tumor characteristics and molecular pathways with PET: developments over the last decade toward personalized cancer therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(4): 1165-1182. DOI:10.1016/j.ijrobp.2018.04.055.
- [22] Bruin de Bruin L, Bollineni VR, Wachters JE, et al. Assessment of hypoxic subvolumes in laryngeal cancer with ^{18}F -fluoroazomycin-araboside (^{18}F -FAZA)-PET/CT scanning and immunohistochemistry[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 117(1): 106-112. DOI:10.1016/j.radonc.2015.07.012.
- [23] Postema EJ, McEwan AJ, Riauka TA, et al. Initial results of hypoxia imaging using 1- α -D-(5-deoxy-5-[^{18}F]-fluoroarabino-furanosyl)-2-nitroimidazole (^{18}F -FAZA) [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(10): 1565-1573. DOI:10.1007/s00259-009-1154-5.
- [24] Gangemi V, Mignogna C, Guzzi G, et al. Impact of [^{64}Cu][Cu(ATSM)] PET/CT in the evaluation of hypoxia in a patient with Glioblastoma: a case report [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1197. DOI:10.1186/s12885-019-6368-8.
- [25] Grassi I, Nanni C, Cicoria G, et al. Usefulness of ^{64}Cu -ATSM in head and neck cancer: a preliminary prospective study[J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(1): e59-63. DOI:10.1097/RLU.0b013e3182a756f0.
- [26] Carlin S, Zhang H, Reese M, et al. A comparison of the imaging characteristics and microregional distribution of 4 hypoxia PET tracers[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(3): 515-521. DOI:10.2967/jnumed.113.126615.

(收稿日期:2021-01-03)