

¹⁸F-FMISO 乏氧显像剂的临床应用进展

高艳青¹, 王宇飞², 郭占林^{2*}

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学附属医院 胸外科)

摘要: 肿瘤乏氧是癌症病人预后不良的重要原因。乏氧可能是恶性肿瘤对治疗产生耐受的主要机制之一, 而且乏氧会使肿瘤侵袭性增加。所以检测肿瘤细胞乏氧至关重要, 它会为临床治疗和肿瘤病人的预后提供线索。目前检测乏氧的方法很多, 但是应用于临床上的少之又少。其中核医学(PET/SPECT)分子显像技术在临床上应用最为广泛。乏氧显像剂能够选择性聚集在肿瘤乏氧区域, 然后通过核医学(PET/SPECT)进行乏氧的显像。乏氧显像剂分为硝基咪唑类和非硝基咪唑类, 临床上和基础实验研究中以前者为主。而¹⁸F-FMISO是第一代硝基咪唑类乏氧显像剂, 目前临床上应用广泛。这篇文章将会对¹⁸F-FMISO的最新实验及临床研究进展及目前存在的问题等进行综述。

关键词: ¹⁸F-FMISO; 乏氧; PET; 分子显像技术; 乏氧显像剂

中图分类号: R173

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2022)01-0088-05

CLINICAL APPLICATION PROGRESS OF ¹⁸F-FMISO HYPOXIC IMAGING AGENT

GAO Yanqing, WANG Yufei, GUO Zhanlin

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 China)

Abstract: Tumor hypoxia is an important reason for poor prognosis of cancer patients. Hypoxia may be one of the main mechanisms of malignant tumor tolerance to treatment, and hypoxia will increase tumor invasiveness. Therefore, it is very important to detect tumor cell hypoxia, which will provide clues for clinical treatment and the recovery of tumor patients. At present, there are many methods to detect hypoxia, but few of them are used in clinic. Among them, nuclear medicine (PET/SPECT) molecular imaging technology is most widely used in clinic. Hypoxic imaging agents can selectively gather in tumor hypoxic areas, and then conduct hypoxic imaging through nuclear medicine (PET/SPECT). Hypoxic imaging agents are divided into nitroimidazoles and non-nitroimidazoles, mainly the former in clinical and basic experimental studies. ¹⁸F-FMISO is the first generation nitroimidazole hypoxia imaging agent, which is widely used in clinic. This article will review the latest experimental and clinical research progress and existing problems of ¹⁸F-FMISO.

Key words: ¹⁸F-FMISO; hypoxia; PET; molecular imaging technology; hypoxia imaging agent

肿瘤乏氧是导致癌症病人预后不良的重要原因^[1]。由于肿瘤细胞新生血管不足以支持其快速增殖, 从小到几毫米到大到几十厘米的恶性肿瘤组织普遍存在乏氧区域。肿瘤组织的微环境是不断变化的。所以, 它的乏氧区域与乏氧程度也是不断变化的。乏氧是肿瘤预后不好、产生对放疗抵抗及侵袭性增加的关键原因之一^[2]。因此, 检测肿

瘤组织的乏氧区域和乏氧程度十分重要, 它能够成为肿瘤早期诊断、疗效评价和预后情况提供线索。众多乏氧检测方法中, 核医学(PET/SPECT)分子显像技术扮演着重要角色。原理就是被放射性核素(¹⁸F、⁶⁴Cu、¹¹C、¹⁵O、¹¹¹In、^{99m}Tc、¹²³I等)标记的乏氧显像剂(硝基咪唑类、非硝基咪唑类)能够在肿瘤特定的乏氧区域成像, 而且成像后能够进行定量分

收稿日期: 2021-11-06; 修回日期: 2021-12-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760528); 内蒙古自然科学基金项目(2018lh8025); 内蒙古自治区“草原英才”工程项目

作者简介: 高艳青(1990-), 男, 内蒙古医科大学2019级在读硕士研究生。

通讯作者: 郭占林, 主任医师, E-mail: nmggzl@163.com 内蒙古医科大学附属医院胸外科, 010050

析。其中1-H-1-(3-[^{18}F]氟-2-羟基丙基)-2-硝基咪唑(^{18}F -fluo-romisonidazole, ^{18}F -FMISO)乏氧显像剂是目前临床上应用最广泛的。下面将对 ^{18}F -FMISO的最新实验及临床研究进展及目前存在的问题进行综述。

1 ^{18}F -FMISO概述

^{18}F -FMISO乏氧显像剂具体是如何在乏氧细胞内蓄积的机制还没有弄清。但Luo等^[3]认为硝基咪唑类化合物拥有较高的组织渗透性,所以可以很轻松地进入到组织细胞内。硝基基团被细胞内酶(黄嘌呤氧化酶)还原形成一种自由基阴离子,如果细胞内氧和条件好,这种阴离子自由基会被氧化成原化合物被排出体外;但是如果细胞氧分压较低的话,这些中间产物就不会被氧化,而会进一步被还原,并结合细胞内大分子物质从而积聚于乏氧细胞内。这些被放射性核素标记的乏氧显像剂在乏氧细胞与正常细胞内形成浓度差,利用相应仪器探测并记录这种浓度差,从而进行乏氧的显像。Yamane等^[4]认为, ^{18}F -FMISO(硝基咪唑类化合物)在乏氧细胞内聚集可能是由于还原后的自由基阴离子与谷胱甘肽形成结合体聚集在乏氧细胞内,所以它检测乏氧方面的能力可能与细胞乏氧和细胞内谷胱甘肽量的多少有关。近期又有研究^[5]指出巨噬细胞中 ^{18}F -FMISO的摄取可能与细胞的极化状态有关。

以2-硝基咪唑为基础的化合物是第一代用来检测肿瘤乏氧的^[6]。在过去的几十年间,一些氟化硝基咪唑类^[4](如图1)已被发现并应用于PET成像。包括 ^{18}F -FMISO、 ^{18}F -FETNIM、 ^{18}F -EF5、 ^{18}F -FAZA、 ^{18}F -HX4、 ^{18}F -FETA。其中 ^{18}F -FMISO是最先被发现,也是目前临床上应用最广泛的。

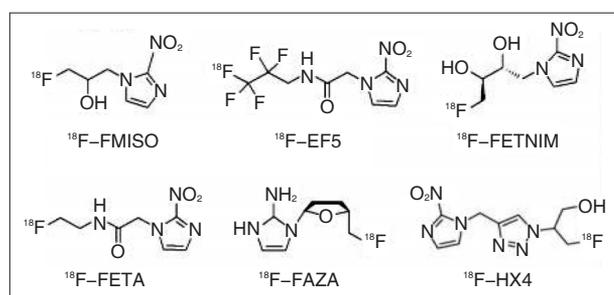


图1 氟化硝基咪唑类化合物的分子式

Fig.1 Molecular formula of fluorinated nitroimidazole compounds

2 ^{18}F -FMISO在肿瘤诊断中的应用与进展

2.1 良恶性肿瘤的鉴别

临床上我们常借助PET-CT检查来判断肿瘤的良好性,目前临床常用的两种放射性核素标志物是 ^{18}F -FDG^[7]和 ^{18}F -FMISO。由于 ^{18}F -FDG诊断恶性肿瘤的机制是肿瘤细胞糖酵解增强,摄取葡萄糖增加,而一些炎症、结核糖酵解也会增加,所以 ^{18}F -FDG往往会存在假阳性的问题。近期梁志娜^[8]进行了一项关于 ^{18}F -FMISO与 ^{18}F -FDG诊断良恶性肺结节的Meta分析,结果表明诊断早期肺良恶性结节 ^{18}F -FMISO更具有优势, ^{18}F -FMISO诊断良恶性肺结节的特异性要优于 ^{18}F -FDG,但是敏感性不如 ^{18}F -FDG。所以单独使用 ^{18}F -FMISO或联合 ^{18}F -FDG在诊断良恶性肿瘤方面可能会更准确。

2.2 确定肿瘤的分级、分期

神经胶质瘤(GB)是一种常见的原发性恶性肿瘤,共分为IV级,级别越高,恶性程度越高,不同级别的神经胶质瘤治疗方法和预后完全不同。Mappelli等^[9]很早便发现多形性胶质母细胞瘤(GB,IV级)摄取 ^{18}F -FMISO较低级别的神经胶质瘤(IV级以下)摄取量明显增多。最近,Abdo等^[10]在一项前瞻性临床研究中,对33例神经胶质瘤患者进行了 ^{18}F -FMISO PET和MRI检查,发现缺氧程度(低氧量和SUVmax)与HIF-1 α (乏氧诱导因子)、CAIX(碳酸酐酶IX)、VEGF(血管内皮生长因子)的表达之间存在相关性,没有摄取 ^{18}F -FMISO的患者比摄取阳性的患者有更长的生存时间(log-rank, $P < 0.005$),证明了 ^{18}F -FMISO PET摄取与肿瘤级别密切相关,多形性胶质母细胞瘤(GB,IV级)的摄取率很高。这些研究表明, ^{18}F -FMISO不仅能诊断神经胶质瘤,而且在神经胶质瘤的分级、分期上也有很大作用,可以为后续治疗提供依据。目前只有文献报道 ^{18}F -FMISO在神经胶质瘤分级、分期上扮演重要角色,至于在其他肿瘤上有没有帮助,还有待研究。

2.3 诊断微转移癌、预测肿瘤转移

肿瘤乏氧会导致肿瘤产生耐药,从而使侵袭性增加,更容易发生转移^[1,2]。而成为真正临床转移灶之前被称为微转移癌。微转移癌普遍高度乏氧,不容易被目前影像学(CT/MRI)手段检测到。Pretell等^[11]建立人非小细胞肺癌A549和HTB177细胞皮下、腹腔移植瘤模型,用免疫组化方法发现亚毫米级微转移癌严重缺氧,而PET显示有显著的 ^{18}F -FMISO摄取,认为 ^{18}F -FMISO PET不仅对在宏观上

的肿瘤检测有帮助,在微转移癌方面也有很大的作用。近期 Zhang 等^[12]研究发现,在建立小鼠结直肠癌细胞肝脏转移的模型中,¹⁸F-FMISO 的摄取与 HIF-1 α / GLUT-1 表达之间存在一定相关性,认为¹⁸F-FMISO 的摄取可能作为转移癌的潜在分子探针,可以预测肿瘤转移。但是目前不足之处在于¹⁸F-FMISO 在预测肿瘤转移的检测仍处于基础实验研究中。

2.4 诊断非肿瘤性疾病

¹⁸F-FMISO 的原理是检测乏氧的组织细胞,但是一些非肿瘤性疾病也存在乏氧。众所周知,核磁是目前诊断早期脑梗死的首选检查,一般发病 24 h 内的脑梗在核磁上便会被发现。但是脑梗的病变范围可能会在发病的 3~7 d 内继续扩大。所以早期预测脑梗病变继续扩大的方法会为治疗提供帮助。Gómez 等^[13]对 19 名早期(发病 48 h 内)脑梗患者行¹⁸F-FMISO PET 检查,发现没有摄取¹⁸F-FMISO 的 9 例患者中脑梗病变范围后来没有继续扩大。脑梗病变范围扩大的标准是较初次核磁检查病变范围体积增加 20%。¹⁸F-FMISO 摄取与梗死范围继续扩大存在显著相关性。¹⁸F-FMISO PET 扫描在预测梗死病变继续扩大方面具有 100% 的敏感性和 82% 的特异性。近来也有研究^[14]报道¹⁸F-FMISO 在诊断结节性心肌病或心脏外的结节病中可能非常有效。总之,¹⁸F-FMISO 未来可以诊断的疾病将会越来越多,有待于进一步研究证实。

3 ¹⁸F-FMISO 在肿瘤治疗中的应用与进展

3.1 ¹⁸F-FMISO 在指导放疗方面的作用

目前认为,肿瘤乏氧会对放化疗产生抵抗,造成对治疗的不敏感,肿瘤会进一步进展威胁患者生命。而¹⁸F-FMISO 能够检测肿瘤乏氧,确定肿瘤对放化疗的耐受性,从而有助于临床医生调整个性化治疗方案。(1)调强放疗:Li 等^[15]研究发现,剂量学上在¹⁸F-FMISO PET 的指导下,通过同时综合升压将非小细胞肺癌乏氧部位的剂量调整到 72Gy、78Gy 和 84Gy 是可行的,同时并未见到放疗并发症的出现。近期 Vera 等^[16]在一项 II 期临床实验中发现,对于 54 例非小细胞肺癌患者¹⁸F-FMISO 摄取量高也就是存在乏氧的肺癌患者,予以加强的放疗,而其他人则予以常规放疗,在长达 3 年的随访过程中,发现¹⁸F-FMISO 阳性患者中,调强放疗似乎可以延长 11.2 个月的生存期,改善了患者 5 年的生存期,当然

这有待于进一步的临床验证;(2)放疗增敏:肿瘤细胞乏氧会对放疗不敏感,放疗增敏就是应用某些药物,使乏氧的肿瘤细胞对放疗再次敏感,有助于增加放疗疗效,而¹⁸F-FMISO 可以动态监测这种放疗增敏剂的疗效。我国学者^[17]近期研究发现,对 60 例食管鳞癌患者行完全随机对照研究发现¹⁸F-FMISO PET 能够无创、动态、敏感地监测甘氨酸双唑钠(放疗增敏剂)对食管癌患者的放疗增敏效果,能够为临床放疗提供重要依据,准确评价放射增敏疗效,利于肿瘤的个体化治疗的和新型增敏剂的开发。以上两种治疗方法均需要大量实验验证,但是都指出了¹⁸F-FMISO 能够为放疗治疗提供重要线索,所以¹⁸F-FMISO 可能会提示发现更多恶性肿瘤乏氧的治疗方法。

3.2 ¹⁸F-FMISO 指导低氧靶向治疗

目前,已经开发出多种低氧靶向药物^[18]。比如 Evofosfamide、替拉扎明等,是一类新型的生物还原活性物,对乏氧细胞具有特异的细胞毒性,在细胞代谢时产生自由基,可以与 DNA 结合,导致 DNA 损害继而细胞死亡。Jennifer 等在试验中发现,结直肠癌移植瘤模型予以不同的治疗方案:单纯 5-氟尿嘧啶化疗、单纯放疗、低氧靶向药物+5-氟尿嘧啶、低氧靶向药物+放化疗,用 FAZA PET(乏氧显像剂)检测肿瘤情况,发现后两者治疗方案效果显著,明显抑制肿瘤生长。目前多种乏氧靶向药物已步入临床实验中,Zeng^[19]表示低氧靶向药物目前在临床实验中有很好的前景。Bandurska^[20]实验研究表明¹⁸F-FMISO PET 可以检测微小肿瘤乏氧状况,并且具有安全、可重复等优点。因此,在¹⁸F-FMISO PET 帮助下,低氧靶向药物可能会更有效。

4 ¹⁸F-FMISO 与肿瘤预后评估

¹⁸F-FMISO 可以用来评价放化疗后的治疗效果以及恶性肿瘤的预后。Zschaeck 等^[21]研究发现,在 22 例恶性肿瘤患者中,在放疗前行¹⁸F-FMISO PET 检查,其中 18 例出现低氧区域,乏氧的评价标准是最大标准化摄取值(SUV_{max}),肿瘤与肌肉的比率(T/M)和低氧体积(HV)。结果显示¹⁸F-FMISO 摄取较多的患者生存率较¹⁸F-FMISO 摄取较少的患者低。这提示¹⁸F-FMISO PET 在放疗之前检测到的肿瘤缺氧可能预示了临床结局。Rühle 等^[22]在 23 例口腔鳞癌患者术前行¹⁸F-FMISO PET 和¹⁸FDG PET 检查,后行根治性手术随访 5 年以上,

根据术前PET的参数与术后的结局进行分析,发现低氧容量(HV)与无病生存期和局部复发存在明显相关性,肿瘤HV可以预测口腔鳞癌患者的预后。恶性肿瘤 ^{18}F -FMISO摄取量与预后存在相关性,但这需要更多的临床证据去验证。

5 ^{18}F -FMISO 临床应用中存在的问题

^{18}F -FMISO 作为第一代乏氧显像剂,临床应用很普遍^[6]。这证明它有很多优势,比如安全、可重复、无创,能够特异性保留在乏氧组织细胞。但是随着研究发现,它也存在很多不足的地方。比如: ^{18}F -FMISO半衰期过短、吸收率低、清除率较低,从注射到显像大约需要2 h,更有研究表明历时4 h显像效果可能会更好^[24],这些因素影响了清晰度和对比度。而且,还有研究表示它在肝脏、肾脏等部位放射性浓度高,不适合这些地方成像。再与传统影像(CT/MRI)相比,分辨率(5~7 mm)较低。这些问题同时也限制了 ^{18}F -FMISO在临床上进一步推广。

6 ^{18}F -FMISO 与其他乏氧显像剂

由于 ^{18}F -FMISO 存在一些问题,所以目前其他一些乏氧显像剂的研究也非常火热,近几年 ^{18}F -HX4 和 ^{18}F -FAZA 表现出了更为广阔的发展前景^[25]。研究对比 ^{18}F -HX4、 ^{18}F -FAZA 和 ^{18}F -FMISO 乏氧显像,发现 ^{18}F -HX4 具有较高的清除率,显像图像更清晰。 ^{18}F -FAZA 的生物动力学特点更佳,更能将特异性结合到乏氧区域,而且也有很高的清除率及成像时间快等优点。目前并没有研究对比出三种乏氧显像剂在乏氧成像中哪种占过多优势,因为这几种乏氧显像剂都存在各自的优势与不足。临床工作中,我们需要根据不同肿瘤、不同乏氧显像剂的优缺点进行选择,这样才能发挥更大的作用。另外还有一些其他的乏氧显像剂也在研发与实验阶段,比如 ^{64}Cu -ATSM、SR-4554等,需要更多的实验去证明这些乏氧显像剂未来的发展趋势。

7 展望

在肿瘤进展过程中,乏氧微环境是一个动态的过程,并且与新生血管生成、肿瘤侵袭、肿瘤转移及肿瘤耐药密切相关。本文主要介绍乏氧显像剂 ^{18}F -FMISO 的概念和其在肿瘤诊断、治疗、预后方面的

应用,以及其存在的不足。我们有理由相信,未来 ^{18}F -FMISO 会得到更好的技术改进,也会有其他更好的乏氧显像剂开发出来应用于临床,指导肿瘤的诊断、治疗和预后等,使肿瘤患者可以活得更长、活得更好。

参考文献

- [1]Tinganelli W, Durante M. Tumor hypoxia and circulating tumor cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020; **21**(24): 22-24
- [2]Bhandari V, Hoey C, Liu LY, et al. Molecular landmarks of tumor hypoxia across cancer types [J]. *Nat Genet*, 2019; **51**(2): 308-318
- [3]Luo W, Wang Y. Hypoxia mediates tumor malignancy and therapy resistance [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019; **11**(36): 1-18
- [4]Yamane T, Aikawa M, Yasuda M, et al. ^{18}F -FMISO PET/CT as a preoperative prognostic factor in patients with pancreatic cancer [J]. *Ejmmi Res*, 2019; **9**(1): 39
- [5]Shimizu Y, Motomura A, Takakura H, et al. Accumulation of hypoxia imaging probe ^{18}F -FMISO in macrophages depends on macrophage polarization in addition to hypoxic state [J]. *Ann Nucl Med*, 2019; **33**(5): 362-367
- [6] Ramos A, Antiñolo A, Carrillo HF, et al. Ph(2)PCH(2)CH(2)B(C(8)H(14)) and Its formaldehyde adduct as catalysts for the reduction of CO(2) with hydroboranes [J]. *Inorg Chem*, 2020; **59**(14): 9998-10012
- [7]Dietlein M, Klumann JP, Drzezga A. ^{18}F -FDG PET/CT in head and neck tumors [J]. *Nuklearmedizin*, 2020; **59**(1): 8-11
- [8]梁志娜. ^{18}F -FMISO 与 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断良恶性肺结节的 Meta 分析 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018; **18**(62): 28-30
- [9]Mapelli P, Picchio M. ^{18}F -FAZA PET imaging in tumor hypoxia: A focus on high-grade glioma [J]. *Int J Biol Markers*, 2020; **35**(1): 42-46
- [10]Abdo RA, Lamare F, Fernandez P, et al. Analysis of hypoxia in human glioblastoma tumors with dynamic ^{18}F -FMISO PET imaging [J]. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2019; **42**(4): 981-993
- [11]Pretell MJ, Younis MH, Subhawong T. Skeletal muscle metastases from carcinomas: a review of the literature [J]. *JBJS Rev*, 2020; **8**(7): e1900114-e1900118
- [12]Zhang M, Jiang H, Zhang R, et al. Noninvasive evaluation of ^{18}F -FDG/ ^{18}F -FMISO-based micro PET in monitoring hepatic metastasis of colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2018; **8**(1): e17832
- [13]Gómez LN, López AE, Lglesias RR, et al. ^{18}F -FMISO PET/MRI Imaging shows ischemic tissue around hematoma in intracerebral hemorrhage [J]. *Mol Pharm*, 2020; **17**(12): 4667-4675
- [14]Furuya S, Naya M, Manabe O, et al. ^{18}F -FMISO PET/CT detects hypoxic lesions of cardiac and extra-cardiac involvement in patients with sarcoidosis [J]. *J Nucl Cardiol*, 2019; **22**(5): 221-224

(下转第96页)

- [19] Kobayashi K, Luo M, Zhang Y, et al. Secreted Frizzled-related protein 2 is a procollagen C proteinase enhancer with a role in fibrosis associated with myocardial infarction [J]. *Nat Cell Biol*, 2009; **11**(1): 46–55
- [20] Alfaro MP, Vincent A, Saraswati S, et al. sFRP2 suppression of bone morphogenic protein (BMP) and Wnt signaling mediates mesenchymal stem cell (MSC) self-renewal promoting engraftment and myocardial repair [J]. *J Biol Chem*, 2010; **285**(46): 35645–35653
- [21] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018; **15**(7): 387–407
- [22] 董建婷, 王琼英, 牟玉苹, 等. Wnt 信号转导通路在心肌肥厚中作用的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021; **27**(09): 1717–1721+1727
- [23] Zhao Z, Liu H, Li Y, et al. Wnt-C59 Attenuates Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy via Interruption of Wnt Pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020; **26**(2): e923025
- [24] Wei WY, Zhao Q, Zhang WZ, et al. Secreted frizzled-related protein 2 prevents pressure-overload-induced cardiac hypertrophy by targeting the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020; **472**(1–2): 241–251
- [25] Zhu X, Kny M, Schmidt F, et al. Secreted frizzled-related protein 2 and inflammation-induced skeletal muscle atrophy [J]. *Crit Care Med*, 2017; **45**(2): e169–e183
- [26] Peterson YK, Nasarre P, Bonilla IV, et al. Frizzled-5: a high affinity receptor for secreted frizzled-related protein-2 activation of nuclear factor of activated T-cells c3 signaling to promote angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2017; **20**(4): 615–628
- [27] Vatner DE, Oydanich M, Zhang J, et al. Secreted frizzled-related protein 2, a novel mechanism to induce myocardial ischemic protection through angiogenesis [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020; **115**(4): 48
- [28] Blau HM, Daley GQ. Stem cells in the treatment of disease [J]. *N Engl J Med*, 2019; **380**(18): 1748–1760
- [29] Mardanpour P, Nayernia K, Khodayari S, et al. Application of stem cell technologies to regenerate injured myocardium and improve cardiac function [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019; **53**(1): 101–120
- [30] Pomduk K, Kheolamai P, Y UP, et al. Enhanced human mesenchymal stem cell survival under oxidative stress by overexpression of secreted frizzled-related protein 2 gene [J]. *Ann Hematol*, 2015; **94**(2): 319–327
- [31] Lin M, Liu X, Zheng H, et al. IGF-1 enhances BMSC viability, migration, and anti-apoptosis in myocardial infarction via secreted frizzled-related protein 2 pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020; **11**(1): 22
- [32] Ni J, Liu X, Yin Y, et al. Exosomes derived from TIMP2-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance the repair effect in rat model with myocardial infarction possibly by the akt/sfrp2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019; **20**(19): e1958941

(上接第 91 页)

- [15] Li H, Xu D, Han X, et al. Dosimetry study of ^{18}F -FMISO + PET/CT hypoxia imaging guidance on intensity-modulated radiation therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2018; **20**(10): 1329–1336
- [16] Vera P, Mihailescu SD, Lequesne J, et al. Radiotherapy boost in patients with hypoxic lesions identified by ^{18}F -FMISO PET/CT in non-small-cell lung carcinoma: can we expect a better survival outcome without toxicity [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019; **46**(7): 1448–1456
- [17] 陈灯运. ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FMISO PET/CT 评估甘氨酸双唑钠对食管癌放射增敏作用的研究 [D]; 安徽医科大学, 2019
- [18] Haynes J, McKee TD, Haller A, et al. Administration of hypoxia-activated prodrug evofosfamide after conventional adjuvant [J]. *Clin Cancer Res*, 2018; **24**(9): 2116–2127
- [19] Zeng Y, Ma J, Zhan Y, et al. Hypoxia-activated prodrugs and redox-responsive nanocarriers [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018; **13**(6): 6551–6574
- [20] Bandurska LA, 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**(6): 97–103
- [21] Zschaecck S, Löck S, Hofheinz F, et al. Individual patient data meta-analysis of FMISO and FAZA hypoxia PET scans from head and neck cancer patients undergoing definitive radio-chemotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2020; **149**(1): 189–196
- [22] Rühle A, Grosu AL, Wiedenmann N, et al. Hypoxia dynamics on FMISO-PET in combination with PD-1/PD-L1 expression has an impact on the clinical outcome of patients with head- and-neck squamous cell carcinoma undergoing chemoradiation [J]. *Theranostics*, 2020; **10**(20): 9395–9406
- [23] Bonnitcha P, Grieve S, Figtree G. Clinical imaging of hypoxia: current status and future directions [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018; **126**(9): 296–312
- [24] 王姝, 李亚明. 肿瘤乏氧显像剂 ^{18}F -FMISO 的临床研究进展 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018; **29**(01): 58–60