

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 5/055 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780038841.X

[43] 公开日 2009年9月9日

[11] 公开号 CN 101528124A

[22] 申请日 2007.8.16

[21] 申请号 200780038841.X

[30] 优先权

[32] 2006.8.17 [33] US [31] 60/838,488

[86] 国际申请 PCT/US2007/076109 2007.8.16

[87] 国际公布 WO2008/022263 英 2008.2.21

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.17

[71] 申请人 艾佩斯制药公司

地址 美国马萨诸塞

共同申请人 拜耳先灵医药股份有限公司

[72] 发明人 V·雅克 P·D·卡拉万

B·米赛尔维茨 H-J·魏因曼

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 张晓威

权利要求书6页 说明书26页 附图2页

[54] 发明名称

用于淋巴系统成像的方法

[57] 摘要

本发明提供用于淋巴系统成像的方法和造影剂。所述方法允许淋巴系统疾病如癌症和感染的诊断和分期。

1. 用于确定在局部淋巴系统中存在或不存在原发性或转移性癌症的方法，所述方法包括：

- (a) 任选地预选择待成像哺乳动物的局部淋巴系统；
- (b) 任选地获取所述局部的 T1 加权 MR 图像；
- (c) 用 MR 造影剂或其药学上可接受的盐或衍生物血管内注射所述哺乳动物，其中所述 MR 造影剂选自 Gd-BOPTA、Gd-EOB-DTPA、MP-2269 和 B-22956/1，或者其中所述 MR 造影剂包含磷酸二酯部分、PPBM 和顺磁金属螯合物，并且其中所述造影剂能够与血浆蛋白结合；和
- (d) 获取所述局部淋巴系统的 T1 加权 MR 图像，其中所述确定存在或不存在所述原发性或转移性癌症根据对所述局部淋巴系统的信号强度的评价进行。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述信号强度通过比较步骤(d)中获取的图像与步骤(b)中获取的注入造影剂前的图像来评价。

3. 权利要求 1 的方法，所述方法还包括获取(d)中所述局部的脂肪抑制的 T1 加权 MR 图像。

4. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中检查所述局部的两个或更多个 2D 图像平面，以确定存在或不存在所述原发性或转移性癌症。

5. 权利要求 1 的方法，其中所述血浆蛋白是人血清白蛋白。

6. 权利要求 1 的方法，其中所述哺乳动物是人类。

7. 权利要求 1 的方法，其中所述局部是一个或多个淋巴结、淋巴管、淋巴导管、淋巴隙或它们的组合。

8. 权利要求 7 的方法，其中所述一个或多个淋巴结、淋巴管、淋巴导管、淋巴隙或它们的组合位于所述哺乳动物的髂区、腰区或腹股沟区。

9. 权利要求 7 的方法，其中所述一个或多个淋巴结、淋巴管、淋巴导管、淋巴隙或它们的组合位于所述哺乳动物的膈区。

10. 权利要求 7 的方法，其中所述一个或多个淋巴结、淋巴管、淋巴导管、淋巴隙或它们的组合位于所述哺乳动物的腋区。

11. 权利要求 7 的方法，其中所述一个或多个淋巴结、淋巴管、淋巴导管、淋巴隙或它们的组合位于所述哺乳动物的肠系膜区。

12. 权利要求 7 的方法，其中所述一个或多个淋巴结、淋巴管、淋巴导管、淋巴隙或它们的组合位于所述哺乳动物的颈区和/或颈部。

13. 权利要求 7 的方法，其中所述一个或多个淋巴结、淋巴管、淋巴导管、淋巴隙或它们的组合位于所述哺乳动物的胸部。

14. 权利要求 1 的方法，其中所述 PPBM 选自具有 1-25 个碳原子的烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基、烷芳基和芳烷基，其中所述基团可以任选用 1-5 个烷基、芳基、杂烷基、环烷基、杂环基、烷氧基、羟基和卤素基团取代。

15. 权利要求 14 的方法，其中所述 PPBM 选自以下基团：任选由一个或多个烷基、芳基、烷氧基或羟基取代的直链或支链烷基；任选由一个或多个烷基、芳基、烷氧基或羟基取代的环烷基；和任选由一个或多个烷基、芳基、烷氧基或羟基取代的芳基。

16. 权利要求 1 的方法，其中所述 PPBM 通过磷酸-酯键与所述 MR 造影剂的磷酸二酯部分共价缀合。

17. 权利要求 1 的方法, 其中所述顺磁金属螯合物选自 DTPA、DOTA、DO3A 和 NOTA。

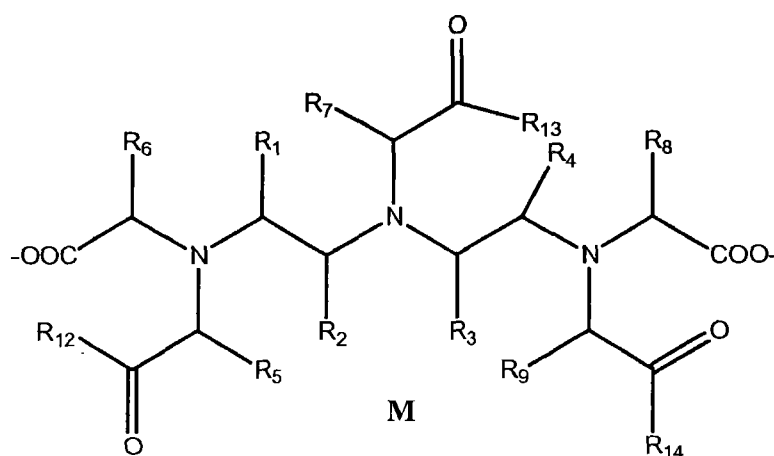
18. 权利要求 1 的方法, 其中所述 MR 造影剂具有下式:



或其药学上可接受的盐或衍生物,

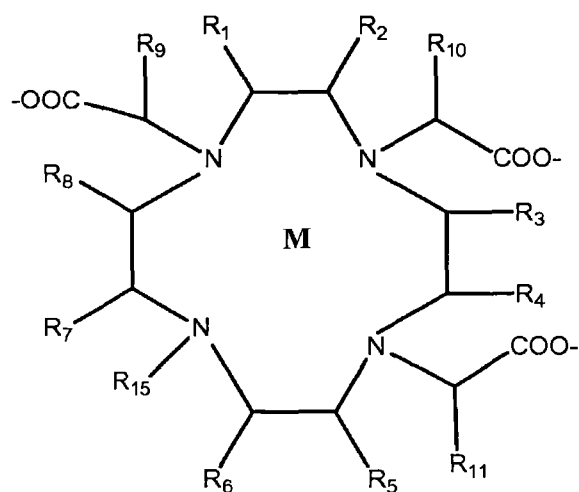
其中 m 、 p 和 q 独立地是 1-5;

其中所述[Chel]是选自以下的顺磁金属螯合物:



“Chel 结构 1”

和



“Chel 结构 2”,

其中所述 R_1 - R_{11} 中至少有一个是 $-\text{[L}_m-\{\text{BHEM-PPBM}\}_p]$, 并且不是

-[L_m-{BHEM-PPBM}_p]_n的 R₁-R₁₁ 基团选自氢和 C₁-C₄ 烷基;

其中 R₁₂、R₁₃ 和 R₁₄ 可以相同或不同, 并且选自 O⁻和 NH₂;

其中 R₁₅ 是 H、CH₂CH(OH)CH₃、羟烷基或 CH₂COR₁₂;

其中所述 M 是选自 Gd(III)、Fe(III)、Mn(II)、Mn(III)、Cr(III)、Cu(II)、Dy(III)、Tb(III)、Ho(III)、Er(III)和 Eu(III)的顺磁金属离子;

其中所述 L 是连接基;

其中所述 BHEM 是所述磷酸二酯部分; 并且

其中所述 PPBM 是血浆蛋白结合部分。

19. 权利要求 1 的方法, 其中所述造影剂选自 MS-325、MS-315、MS-317、MS-322、MS-323、MS-326、MS-327 和 MS-328。

20. 权利要求 1 的方法, 其中所述造影剂是 MS-325。

21. 权利要求 1 的方法, 其中所述 MR 图像在注射所述造影剂后 1 分钟-24 小时的时间段获取。

21. 权利要求 1 的方法, 其中所述 MR 图像在注射所述造影剂后 5 分钟-2 小时的时间段获取。

22. 权利要求 1 的方法, 其中所述血管内注射是在静脉内。

23. 权利要求 1 的方法, 其中所述血管内注射是在动脉内。

24. 用于确定是否对哺乳动物淋巴结进行活组织检查的方法, 所述方法包括

(a) 任选地预选择待成像哺乳动物的局部淋巴系统;

(b) 任选地获取所述局部的 T1 加权 MR 图像;

(c) 用 MR 造影剂或其药学上可接受的盐或衍生物血管内注射所述哺乳动物, 其中所述 MR 造影剂选自 Gd-BOPTA、Gd-EOB-DTPA、MP-2269

和 B-22956/1, 或者其中所述 MR 造影剂包含磷酸二酯部分、PPBM 和顺磁金属螯合物, 并且其中所述造影剂能够与血浆蛋白结合;

(d) 获取所述局部淋巴系统的 T1 加权 MR 图像, 其中所述确定是否进行活组织检查根据对所述局部淋巴系统的信号强度的评价进行。

25. 权利要求 24 的方法, 所述方法还包括:

(e) 根据对(d)的 MR 图像中所述局部的信号强度的评价来确定适合的位置以进行活组织检查。

26. 权利要求 24 的方法, 所述方法还包括与(b)的 MR 图像中所述局部的信号强度相比较, 对(d)的 MR 图像中所述局部的信号强度进行评价。

27. 权利要求 25 的方法, 所述方法还包括: (f) 任选地获取(d)中所述局部的脂肪抑制的 T1 加权 MR 图像。

28. 用于区分含有癌性肿瘤的淋巴结与良性增大的淋巴结或正常淋巴结的方法, 所述方法包括:

(a) 任选地预选择待成像哺乳动物的淋巴系统的至少一个淋巴结;

(b) 任选地获取所述至少一个淋巴结的 T1 加权 MR 图像;

(c) 用 MR 造影剂或其药学上可接受的盐或衍生物血管内注射所述哺乳动物, 其中所述 MR 造影剂选自 Gd-BOPTA、Gd-EOB-DTPA、MP-2269 和 B-22956/1, 或者其中所述 MR 造影剂包含磷酸二酯部分、PPBM 和顺磁金属螯合物, 并且其中所述造影剂能够与血浆蛋白结合;

(d) 获取所述至少一个淋巴结的 T1 加权 MR 图像, 其中所述区分含癌淋巴结与良性增大的淋巴结或正常淋巴结根据对所述至少一个淋巴结的信号强度的评价进行。

29. 权利要求 28 的方法, 所述方法还包括测定所述至少一个淋巴结相对于该解剖学部位的预定尺寸标准的尺寸。

30. 权利要求 28 的方法，所述方法还包括：

(e) 获取(d)中所述至少一个淋巴结的脂肪抑制的 T1 加权 MR 图像。

31. 用于确定哺乳动物的局部淋巴系统中存在或不存在象皮肿(寄生蠕虫感染)的方法，所述方法包括：

(a) 任选地预选择待成像哺乳动物的局部淋巴系统；

(b) 任选地获取所述局部的 T1 加权 MR 图像；

(c) 用 MR 造影剂或其药学上可接受的盐或衍生物血管内注射所述哺乳动物，其中所述 MR 造影剂选自 Gd-BOPTA、Gd-EOB-DTPA、MP-2269 和 B-22956/1，或者其中所述 MR 造影剂包含磷酸二酯部分、PPBM 和顺磁金属螯合物，并且其中所述造影剂能够与血浆蛋白结合；

(d) 获取所述局部淋巴系统的 T1 加权 MR 图像，其中所述确定存在或不存在所述象皮肿根据对所述局部淋巴系统的信号强度的评价进行。

用于淋巴系统成像的方法

相关申请的交叉引用

本身请根据 35 U.S. C. § 119 要求于 2006 年 8 月 17 日提交的美国临时专利申请 60/838488 的申请日的利益，该申请以其全部通过引用结于此。

技术领域

本发明涉及淋巴系统的成像，包括淋巴结和淋巴导管（lymph duct）的成像，例如用于诊断疾病如原发性和转移性癌症。

背景技术

大多数癌症，例如乳腺癌、肺癌、头颈癌、膀胱癌、肾癌、皮肤癌、直肠癌和前列腺癌的诊断和分期通常需要淋巴组织取样和病理学检验。例如，大约 65% 的患有乳腺癌的妇女罹患已经扩散（转移）到在最初的癌症的附近区域内淋巴结的癌症。体格检查和诊断影像学方法都不能可靠地用于确定癌症是否已经转移到淋巴结，而且经常需要外科手术摘取局部淋巴结用于进行准确的癌症分期。对于那些具有癌性淋巴结的患者，全身性化学治疗、放射治疗和/或外科手术目前对控制局部疾病是必须的。

淋巴结主要以其尺寸为特征。相对于淋巴结区域的标准化尺寸标准，增大的淋巴结通常被假定是肿瘤浸润（tumor invasion）的结果。但是，已经确认，在正常尺寸的淋巴结中常常存在小的肿瘤转移（deposit），而且超过 30% 的增大淋巴结不含肿瘤，而仅是由于炎症而增大。可以考虑其他形态学特征，例如淋巴结形状、位置、淋巴结数量和信号衰减/增强模式，但诊断准确度一般较低。因此，需要更特异性地鉴别癌症，使其与炎症和相关生理例如淋巴结良性增生区分开。

已证明，氧化铁的超小制剂（USPIO）适于作为用于静脉内 MR 淋巴结成像的 MR 造影剂。¹⁻⁴ 这些 USPIO，例如 AMI-227(Combindex®、Sinerem®)，具有长血浆循环时间。这些颗粒被巨噬细胞逐渐吸收，并经淋

巴系统运输到淋巴结。一旦这些颗粒在淋巴结中累积,高的铁含量导致 T2* 磁化率效应,这用于使正常淋巴结在 T2 加权像上显得暗。如果淋巴结含有肿瘤细胞,那么 USPIO 不会被相同程度地吸收。因此,转移灶相对于正常淋巴结显得亮,使用这种造影剂会大大提高诊断准确度。但是,这种方法的一个缺点是它要求患者在注射 USPIO 之前成像,然后在注射后 24-36 小时再次成像,这可能是不方便的并可能导致患者顺应性差。还可能会难于将这两套图像进行配准 (co-registering),因为患者每次的体位必定会不同。

另一个方法是经间质给药 MRI 造影剂,类似淋巴管造影术的核医学技术。已有多个报告使用经间质将钆复合物注射进组织的动物模型。⁵⁻²¹ 然后钆复合物被排入淋巴系统并从淋巴结移动到淋巴结,直到通过经胸导管排入锁骨下静脉而返回血液循环。该方法使淋巴管和正常淋巴结在 T1 加权 MR 像上显得亮。如果淋巴结中有肿瘤浸润,则会看到所述肿瘤在图像中是 (暗) 空的,即它不会增强。间质注射用于鉴别原发性肿瘤的哨兵淋巴结。但是,对于一般的淋巴结成像,其会经受有限分布的缺点,因为钆复合物仅仅增强沿其排出路径的淋巴结。而且,根据原发性肿瘤的位置,还可能会难于将这些药剂经间质给药到增强感兴趣的淋巴结的区域。

已报道两种其它 MR 方法。一个涉及使钆复合物和含葡萄糖的聚合物缀合²²;定位于淋巴结中,但缓慢 (~24 小时)。另一个方法利用含全氟碳链的钆复合物。²³ 在家兔模型中,淋巴结在静脉注射后 15 分钟内增强,荷瘤淋巴结可与正常淋巴结相区分。

仍然需要能够迅速和全身性地成像淋巴结的方法,该方法可鉴别癌症和转移性癌症的存在;并且可以提供癌症/转移性疾病与炎症的鉴别诊断。这种药剂可能在降低诊断性外科手术摘取淋巴结的需要及其伴随并发症方面具有重要的临床影响。

概述

本公开涉及某些如下发现,即某些 MR 造影剂(例如包含磷酸二酯部分并能与血浆蛋白例如人血清白蛋白 (HSA) 结合的造影剂)可用于淋巴系统成像。使用所述造影剂可以允许更好地诊断、分期、继而治疗许多癌症,以及诊断和治疗其他淋巴系统疾病,包括寄生虫感染和卡斯尔曼病。最后,

使用所述造影剂可以允许癌症/转移性疾病和炎症、感染或淋巴结良性增生的鉴别诊断。

除非另有定义，本文所用的所有技术和科技术语具有与本发明相关领域的普通技术人员的通常理解相同的含义。尽管与本文所述的方法和材料类似或等同的方法和材料可以用于实施或试验本发明，但适当的方法和材料描述于下。本文提到的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献以其全部通过引用结合。在矛盾的情况下，本说明书(包括定义)会控制。此外，所述材料、方法和实施例仅是示例性的，并不意在是限制性的。

本发明的其他特征和优点会由以下的详细描述和权利要求而变得明显。

附图说明

图 1A、B 和 C 表示在同一动物中分别静脉注射 0.2 mmol/kg Gd-DTPA 后第 5 分钟(A)和静脉注射 0.05 mmol/kg MS-325 后第 15 分钟(B)用 T1 加权梯度回波序列得到的家兔转移性髂淋巴结(箭头)成像。还显示了同一淋巴结(M: 转移灶)的用苏木精-伊红染色的组织学切片。

图 2A、B 和 C 表示在同一动物中分别静脉注射 0.2 mmol/kg Gd-DTPA 后第 5 分钟(A)和静脉注射 0.05 mmol/kg MS-325 后第 15 分钟(B)用 T1 加权梯度回波序列得到的家兔转移性髂淋巴结(箭头)成像。还显示了同一淋巴结(M: 转移灶)的用苏木精-伊红染色的组织学切片。

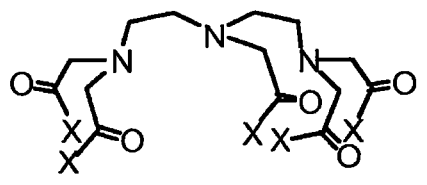
详细说明

定义

一般而言，术语“芳基”包括这样的基团，所述基团包括可以包含 0-4 个杂原子的 5-和 6-元单环芳基，例如苯、苯基、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。此外，术语“芳基”包括多环例如三环、二环芳基，例如萘、苯并噻唑、苯并二噻唑、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧基苯基、喹啉、异喹啉、萘啶(naphthridine)、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、去氮嘌呤(deazapurine)或吲哚。那些在环结构中具有杂原子的芳基还可

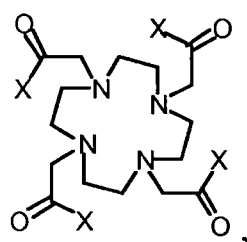
被称作“芳基杂环”、“杂环”、“杂芳基”或“杂芳族化合物”。芳基可以在一个或多个环位置用取代基取代。

为本申请的目的，“DTPA”指包含由二亚乙基三胺组成的亚结构的化合物，其中按照下式，两个伯胺各自与两个乙酰基共价连接，仲胺与一个乙酰基共价连接：



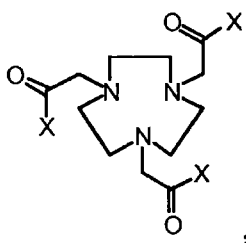
其中，X 是能与金属阳离子配位的杂原子给电子基团，优选 O、OH、NH₂、OPO₃²⁻、NHR 或 OR，其中 R 是任意脂族基团。当每个 X 基团是叔丁氧基 (tBu) 时，所述结构可以被称作“DTPE” (“E”表示酯)。

为本申请的目的，“DOTA”指包含由 1,4,7,11-四氮杂环十二烷组成的亚结构的化合物，其中按照下式，胺各自与一个乙酰基共价连接：



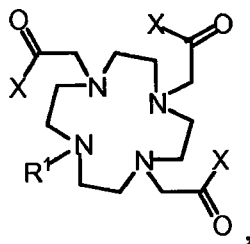
其中 X 如上所定义。

为本申请的目的，“NOTA”指包含由 1,4,7-三氮杂环壬烷组成的亚结构的化合物，其中按照下式，胺各自与一个乙酰基共价连接：



其中 X 如上所定义。

为本申请的目的，“DO3A”指包含由 1,4,7,11-四氮杂环十二烷组成的亚结构的化合物，其中按照下式，四个胺中的三个胺各自与一个乙酰基共价连接，另一个胺具有带中性电荷的取代基：



其中 X 如上所定义, 并且 R^1 是不带电的化学基团, 优选氢、任意脂族、烷基或环烷基和它们不带电的衍生物。优选的螯合物"HP"-D03A 具有 $R^1 = -CH_2(CHOH)CH_3$ 。

在以上四个结构的每一个中, 所示的亚乙基的碳原子可以被称作“骨架”碳。名称“bbDTPA”可以用于指化学键相对于 DTPA 分子的位置 (“bb”表示“骨架”)。注意, 如本文所用的, bb(CO)DTPA-Gd 表示 C=O 部分与 DTPA 的亚乙基骨架碳连接。

术语“螯合配体”、“螯合部分 (chelating moiety)”和“螯合部分 (chelate moiety)”可以用于指任意的能够与金属离子配位的多齿配体, 包括 DTPA(和 DTPE)、DOTA、DO3A 或 NOTA 分子, 或者是任何其他适合的多齿螯合配体, 所述多齿配体与金属离子配位或能够直接地或在除去保护基之后与金属离子配位, 或者所述多齿配体是具有或没有适合保护基的试剂, 所述试剂用于造影剂的合成并主要包含最后会与最终的金属复合物的金属离子配位的所有原子。术语“螯合物”指实际的金属-配体复合物, 而且应理解, 所述多齿配体最后会与医学上有用的金属离子配位。

如本文所用的, 术语“特异性亲合力”指造影剂被特定生物活性成分吸收、保留、或与之结合比其他成分程度高的能力。具有这种性质的造影剂被称作“靶向”到“靶”组分。缺乏这种性质的造影剂被称作“非特异性”或“非靶向性”药剂。针对靶的结合基团的特异性亲合力以平衡解离常数“ K_d ”的方式表示。

如本文所用的, 术语“弛豫度 (relaxivity)”指每毫摩尔 (mM) 浓度顺磁离子或造影剂的 MRI 量 $1/T_1$ 或 $1/T_2$, 如果所述造影剂含有大量顺磁离子, 则所述量可以使不同的, 其中 T_1 是水质子或其他成像核或波谱核 (包括在不是水的分子中发现的质子) 的纵向弛豫时间或自旋-晶格弛豫时间, T_2 是其横向弛豫时间或自旋-自旋弛豫时间。弛豫度以 $mM^{-1}s^{-1}$ 单位表示。

用于淋巴系统成像的方法

一般而言,提供用于淋巴系统 MR 成像的方法。由于许多原因,例如癌症分期、癌症诊断、淋巴系统疾病(例如感染)的诊断或分期、引导活组织检查、手术设计和治疗监测,所述方法是有用的。而且,所述方法能使个体区分癌症(例如在淋巴结中的肿瘤)和正常淋巴组织、脂肪和/或发炎的淋巴组织。

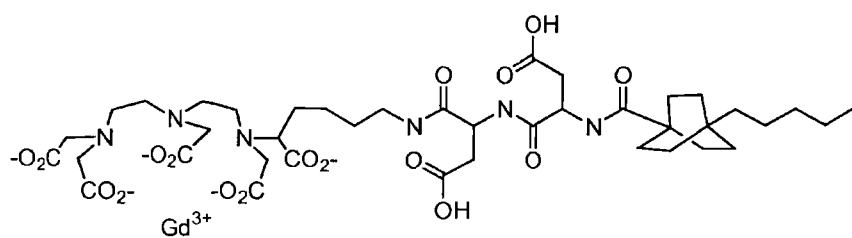
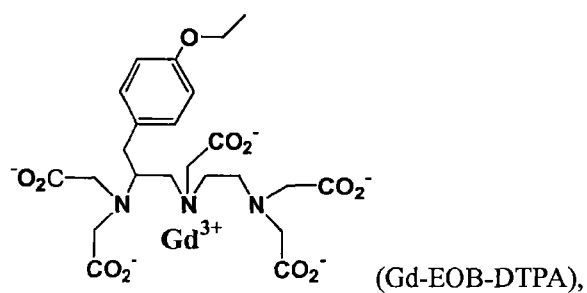
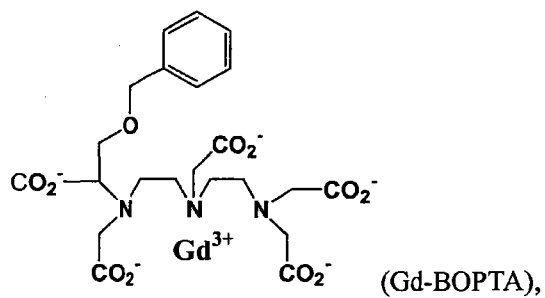
在所述方法的一些实施方案中,在给药本文所述的造影剂之前获取哺乳动物全部或局部的淋巴系统(例如淋巴结或淋巴结的集合)的一个或多个图像。将造影剂血管内注射进入哺乳动物,例如进入所述哺乳动物的动脉或静脉,并成像所述哺乳动物全部或局部的淋巴系统。所述局部淋巴系统可以包括一个或多个淋巴结、淋巴管、淋巴导管、淋巴隙或它们的组合,并且可见于所述哺乳动物身体的任何地方,例如在所述哺乳动物的髂区、腰区、腹股沟区、颈区、腋区、腠区、颈区(cervical region)和/或颈部(neck region)、肠系膜区或胸部。

所述哺乳动物可以是人类、猫、狗、马、牛、绵羊、小鼠、大鼠、家兔、猪或猴。典型地,所述哺乳动物是人类,例如人类患者。在某些情况下,待成像的局部淋巴系统已经过预选择,例如当怀疑或诊断哺乳动物患有某一身体部位的癌症时。例如,对于怀疑或诊断患有乳腺癌的人,可以预选择腋窝或锁骨上淋巴系统;或对于怀疑或诊断患有前列腺癌的人,可以预选择盆腔或腹股沟淋巴系统。本领域普通技术人员会理解,给定特定诊断或可疑疾病预选择适合的部位。

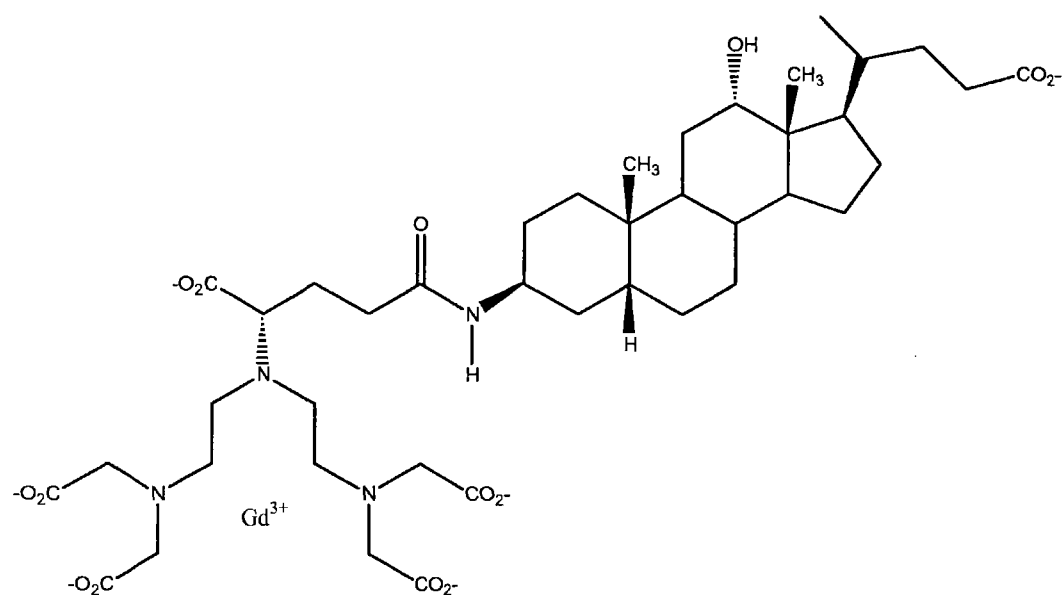
可以在注射所述造影剂之后的任何时间,例如注射后 1 分钟-24 小时,或例如在注射后 5 分钟、10 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、8 小时、12 小时、16 小时或 20 小时之间成像淋巴系统或其局部。在某些情况下,在注射后约 5 分钟-约 2 小时的时间成像淋巴系统或其局部。

本发明的方法利用 MR 造影剂的用途,所述造影剂通常增强正常淋巴结,但不增强癌性肿瘤或脂肪组织。用于所述方法的某些 MR 造影剂包含磷酸二酯部分、血浆蛋白结合部分和顺磁金属螯合物,或其药学上可接受的盐,其中所述造影剂能够与血浆蛋白结合,如本文进一步描述的。用于

所述方法的其他造影剂包括选自以下的血池造影剂:



和



所述方法中使用的造影剂对 T1 加权成像序列一般是有效的。有许多本领域技术人员熟知的 T1 加权序列。这些包括但不限于具有短 TR 的自旋回波序列、反转恢复制备序列 (inversion recovery prepared sequence) 和扰相梯度回波序列 (spoiled gradient recalled echo sequence)。

疾病例如癌症或转移性疾病的诊断和/或分期可以根据对所述局部淋巴系统的 MR 图像信号强度的评价进行。所述评价可以包括所述局部的信号强度与同一局部的信号强度的比较 (例如局部内比较, 例如比较特定淋巴结内的信号强度) 或与不同局部的信号强度的比较 (例如局部间比较, 例如比较多个淋巴结的信号强度)。所述评价可以在注射所述造影剂和相关成像之前和/或之后进行。所述评价可以包括: 与给药造影剂之前获取的图像比较, 分析在给药所述造影剂之后, 特定局部 (例如淋巴结) 的信号强度如何改变 (例如绝对量或百分比改变)。例如, 在一些实施方案中, 与正常组织 (例如在同一淋巴结或不同淋巴结中的正常组织) 比较, 在给药造影剂后, 存在于淋巴结中的肿瘤或转移性癌症会显示为低强度。假定该低强度是因为所述造影剂没有被吸收进入所述肿瘤的结果。所述淋巴结可能在给药造影剂之前获取的图像上显示为等强度, 但是, 在给药所述造影剂之后, 存在于淋巴结中的肿瘤可能是“暗点”, 其存在于相反是“明亮”的淋巴结中。

而且, 一些淋巴结在所述淋巴结中含有脂肪区域, 被称为“脂肪脐”。脂肪一般不会被本发明所述的造影剂增强。脂肪可以通过使用脂肪抑制技术获取附加图像来与肿瘤和/或正常组织区分。有多种本领域技术人员熟知的脂肪抑制技术, 它们根据水和脂肪质子间共振频率的不同。²⁴ 例如, 脂肪信号可以是饱和的。在 T1 加权图像上, 在没有进行脂肪饱和的情况下, 脂肪会显得亮, 如果在进行脂肪饱和的情况下获取相同的图像, 则脂肪可能会显地暗。在这两次扫描之间, 正常淋巴结组织和肿瘤的信号强度不会变化。

因此, 用于确定在局部淋巴系统中存在或不存在原发性或转移性癌症的方法可以包括:

(a) 任选地预选择待成像哺乳动物的局部淋巴系统 (例如淋巴结或淋巴结集合);

(b) 任选地获取所述局部的 T1 加权 MR 图像；

(c) 用 MR 造影剂，例如以上所论述的血池造影剂、或者包含磷酸二酯部分、PPBM 和顺磁金属螯合物的造影剂、或其药学上可接受的盐血管内注射所述哺乳动物，其中所述造影剂能够与血浆蛋白结合；和

(d) 获取所述局部淋巴系统的 T1 加权 MR 图像，其中所述确定存在或不存在所述原发性或转移性癌症根据如以上所论述的对所述局部淋巴系统的信号强度的评价进行。在一些实施方案中，所述信号强度可以通过比较 (d) 的图像与 (b) 的注入造影剂前的图像来评价，其中正常淋巴结在注入造影剂后可能显示阳性信号增强，但所述肿瘤不会明显增强。

在一些实施方案中，所述方法还可以包括：(e) 任选地获取 (d) 中同一局部的脂肪抑制的 T1 加权 MR 图像。(e) 的图像与 (d) 的图像之间的信号强度差别可能归因于脂肪而不是肿瘤或正常组织的存在。

在一些实施方案中，可以检查所述局部淋巴系统的两个或更多个 2D 图像平面，以确定存在或不存在所述原发性或转移性癌症。

可以使用类似的方法用于引导对哺乳动物淋巴结的活组织检查。所述方法可以包括：

(a) 任选地预选择待成像哺乳动物的局部淋巴系统（例如淋巴结或淋巴结集合）；

(b) 任选地获取所述局部的 T1 加权 MR 图像；

(c) 用 MR 造影剂，例如以上所论述的血池造影剂、或者包含磷酸二酯部分、PPBM 和顺磁金属螯合物的造影剂、或其药学上可接受的盐血管内注射所述哺乳动物，其中所述造影剂能够与血浆蛋白结合；

(d) 获取所述局部淋巴系统的 T1 加权 MR 图像，其中所述确定存在或不存在所述原发性或转移性癌症根据如以上所论述的对所述局部淋巴系统的信号强度的评价进行；和

(e) 确定适合的位置（例如低强度区域）以进行活组织检查，例如根据单独地或与 (b) 的 MR 图像相比较对 (d) 的 MR 图像中所述局部的信号强度的评价来确定。所述方法还可以包括：(f) 任选地获取 (d) 中同一局部的脂肪抑制的 T1 加权 MR 图像。(f) 的图像与 (d) 的图像之间的信号强度差别可能归因于脂肪而不是肿瘤或正常组织的存在。

根据由本发明的方法所提供的信息，本领域的技术人员可以类似地实施用于引导诊断癌症后的淋巴系统手术和确定其程度的方法；实施用于引导癌症相关的淋巴结切除术的方法；实施用于监测化学疗法或放射对淋巴系统癌症的有效性的方法；实施用于监测癌症缓解的方法；和实施用于癌症分期的方法。

本公开还提供用于区分原发性癌症和/或转移性癌症与淋巴结和/或淋巴管炎症（即淋巴结炎和淋巴管炎）和淋巴系统的其它非癌性疾病（例如淋巴结良性增生，也称作卡斯尔曼病）的方法。淋巴结常常以它们在 CT 或 MR 图像上的尺寸为特征。根据解剖学部位，如果淋巴结超过预定的尺寸标准，那么就认为它们增大了。例如在纵隔中，具有大于 1.0 cm 的短轴的淋巴结被认为是增大了。²⁵ 这种增大可能归因于肿瘤浸润或例如在感染的情况下免疫细胞活性的出现。因此，本公开提供区分含有癌性肿瘤的淋巴结与正常淋巴结或良性增大的淋巴结（例如由于炎症或良性增生）的方法。所述方法可以包括：

(a) 任选地预选择待成像哺乳动物淋巴系统的至少一个淋巴结（例如淋巴结或淋巴结集合）；在一些实施方案中，所述至少一个淋巴结可能已经任选地通过之前的 CT 或 MRI 扫描被预先确定为超过该解剖学部位的预定的尺寸标准；

(b) 任选地获取所述至少一个淋巴结的 T1 加权 MR 图像；

(c) 用 MR 造影剂，例如以上所论述的血池造影剂、或者包含磷酸二酯部分、PPBM 和顺磁金属螯合物的造影剂、或其药学上可接受的盐血管内注射所述哺乳动物，其中所述造影剂能够与血浆蛋白结合；

(d) 获取所述至少一个淋巴结的 T1 加权 MR 图像，其中所述区分含有癌性肿瘤的淋巴结与良性增大的淋巴结或正常淋巴结根据对所述至少一个淋巴结的信号强度和/或尺寸的评价进行。例如，如果在步骤(d)中，所述至少一个淋巴结显示相对均匀的增强，那么所述至少一个淋巴结可以表征为正常的或良性反应的。在这种情况下，所述方法可以包括任选地测定所述至少一个淋巴结相对于该解剖学部位的预定尺寸标准的尺寸（例如得自(b)和/或(d)的 MR 图像的尺寸）。如果所述尺寸超过所述预定尺寸标准，那么所述至少一个淋巴结可以表征为良性反应的（例如由于良性增生或炎症而

增大)。在其它的情况下,如果在步骤(d)中,所述至少一个淋巴结显示不均匀的增强,例如如果在所述淋巴结中有低强度区域,那么所述方法可以包括区别所述低强度区域是否是由于肿瘤或脂肪的存在。在这些实施方案中,可以获取脂肪抑制的 T1 加权图像(e):

(e) 获取(d)中所述至少一个淋巴结的脂肪抑制的 T1 加权 MR 图像。该(e)图像与(d)的图像之间的信号强度差别可能归因于脂肪而不是肿瘤的存在。

本发明的方法还可用于确定哺乳动物的局部淋巴系统中存在或不存在象皮肿(寄生蠕虫感染)。所述方法可以包括:

(a) 任选地预选择待成像哺乳动物的局部淋巴系统(例如淋巴结或淋巴结集合);

(b) 任选地获取所述局部的 T1 加权 MR 图像;

(c) 用 MR 造影剂,例如以上所论述的血池造影剂、或者包含磷酸二酯部分和顺磁金属螯合物的造影剂、或其药学上可接受的盐血管内注射所述哺乳动物,其中所述造影剂能够与血浆蛋白结合;

(d) 获取所述局部淋巴系统的 T1 加权 MR 图像,其中所述确定存在或不存在所述象皮肿根据如以上所论述的对所述局部淋巴系统的信号强度的评价进行。

用于本发明方法的造影剂

用于本发明方法的某些 MR 造影剂可以包含磷酸二酯部分和顺磁金属螯合物[Chel],并且能够与血浆蛋白结合。这种造影剂还包含血浆蛋白结合部分(PPBM),其促进与血浆蛋白的结合。所述磷酸二酯部分可以直接或通过连接基与所述螯合物共价连接,和/或再直接或通过连接基与所述血浆蛋白结合部分共价连接。

由于 HAS 在血清中以高浓度存在(大约 0.6 mM)并以相当高的亲和力与大量的分子结合,所以它是造影剂优选的靶血浆蛋白;参见美国专利 6676929 和 WO 96/23526。其它有用的血浆蛋白包括纤维蛋白原、纤维蛋白、 α 酸性糖蛋白、球蛋白和脂蛋白。

为了与血浆蛋白结合,多种的疏水或两亲物质可以用作所述 PPBM,包括具有 1-25 个碳原子的烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基、烷芳基

和芳烷基，所述基团可以任选用 1-5 个烷基、芳基、杂烷基、环烷基、杂环基、烷氧基、羟基和卤素基团取代。如本文所用的，术语“烷基”、“杂烷基”、“环烷基”和“杂环基”意指包括可以包含 1-3 个双键和/或三键的不饱和衍生物。此外，如本文所用的烷基和杂烷基可以是直链或支链基团。

在某些实施方案中，所述 PPBM 可以选自以下基团：直链或支链烷基，所述烷基任选由一个或多个烷基（例如甲基、乙基、叔丁基）、芳基（例如苯基）、烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、叔丁氧基）或羟基取代；环烷基（例如环戊基、环己基），所述环烷基任选由一个或多个烷基（例如甲基、乙基、叔丁基）、芳基（例如苯基）、烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、叔丁氧基）或羟基取代；或者芳基（例如苯基），所述芳基任选由一个或多个烷基（例如甲基、乙基、叔丁基）、芳基（例如苯基）、烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、叔丁氧基）或羟基取代。所述 PPBM 可以通过磷酸-酯键与所述造影剂的磷酸二酯部分共价缀合。

所述顺磁金属螯合物可以是用于 MR 成像的任何螯合物，包括但不限于 DTPA、DOTA、DO3A 和 NOTA。

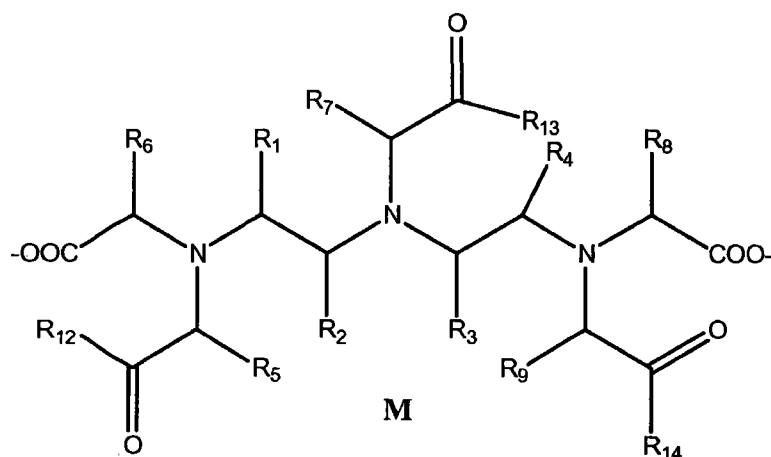
优选用于 MRI 的金属离子包括原子序数 21-29、39-47 或 57-83 的那些，而且，更优选地包括原子序数 21-29、39-47 或 57-83 的金属离子顺磁形式。特别优选的顺磁金属离子选自 Gd(III)、Fe(III)、Mn(II 和 III)、Cr(III)、Cu(II)、Dy(III)、Tb(III 和 IV)、Ho(III)、Er(III)、Pr(III) 和 Eu(II 和 III)。Gd(III) 特别有用。注意，如本文所用的，术语“Gd”意指表达金属钆的离子形式，该离子形式可以写作 GD(III)、GD³⁺、gado 等，而且在所考虑的离子形式中没有区别。

在一些实施方案中，所述造影剂可以具有如下结构：



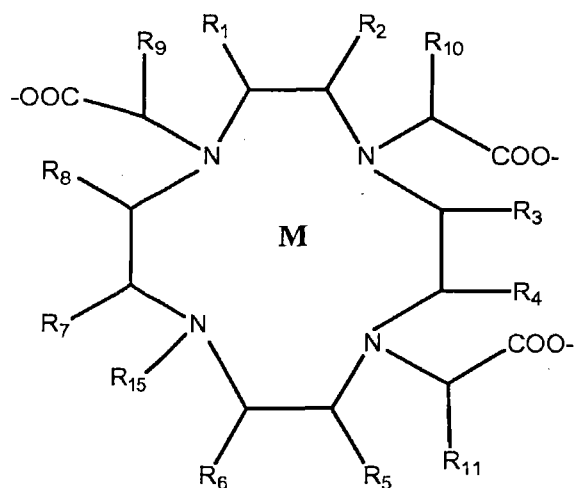
或其药学上可接受的盐或衍生物，其中 m、p 和 q 独立地是 1-5；

其中所述[Chel]是选自以下的顺磁金属螯合物：



“Chel 结构 1”

和



“Chel 结构 2”；

其中所述 R_1 - R_{11} 中至少有一个是 $-\text{[L}_m\text{-}\{\text{BHEM-PPBM}\}_p\text{]}$ ，并且不是 $-\text{[L}_m\text{-}\{\text{BHEM-PPBM}\}_p\text{]}$ 的 R_1 - R_{11} 基团选自氢和 C_1 - C_4 烷基；

其中 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 可以相同或不同，并且选自 O^- 和 NH_2 ；

其中 R_{15} 是 H 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、羟烷基或 $\text{CH}_2\text{COR}_{12}$ ；

其中所述 M 是选自 Gd(III) 、 Fe(III) 、 Mn(II) 、 Mn(III) 、 Cr(III) 、 Cu(II) 、 Dy(III) 、 Tb(III) 、 Ho(III) 、 Er(III) 和 Eu(III) 的顺磁金属离子；

其中所述 L 是如下所述的连接基；

其中所述 BHEM 是所述磷酸二酯部分；并且

其中所述 PPBM 是如之前所述的血浆蛋白结合部分。

在一些实施方案中， m 、 p 和 q 各自是 1。

在一些实施方案中, 仅 1 个所述 R_1 - R_{11} 基团是 $-[L_m-\{BHEM-PPBM\}_p]$, 并且不是 $-[L_m-\{BHEM-PPBM\}_p]$ 的 R_1 - R_{11} 基团是氢。

在一些实施方案中, R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 是 1。

在一些实施方案中, R_{15} 是 H。

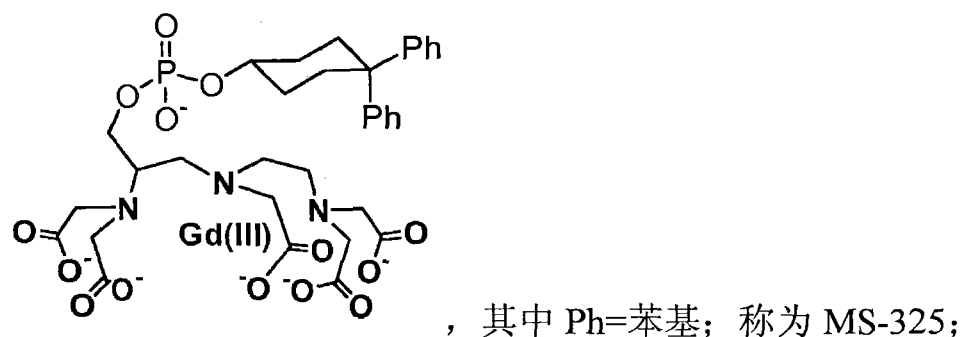
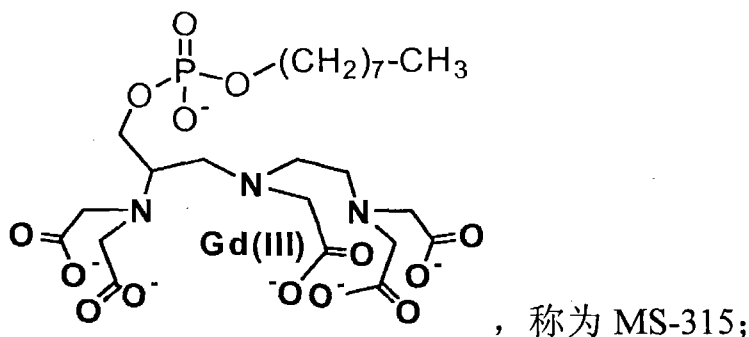
在一些实施方案中, M 是 Gd(III)。

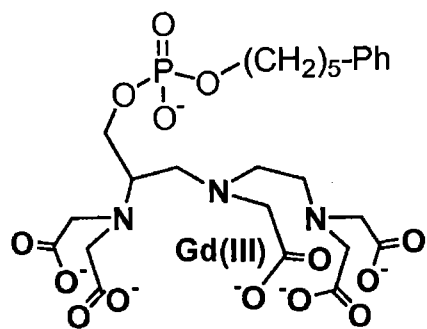
在一些实施方案中, L 是 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 是 1-5。

在一些实施方案中, 所述 PPBM 选自具有 1-25 个碳原子的烷基、环烷基、杂烷基、杂环基、芳基、烷芳基和芳烷基, 其中所述基团可以任选用 1-5 个烷基、芳基、杂烷基、环烷基、杂环基、烷氧基、羟基和卤素基团取代。

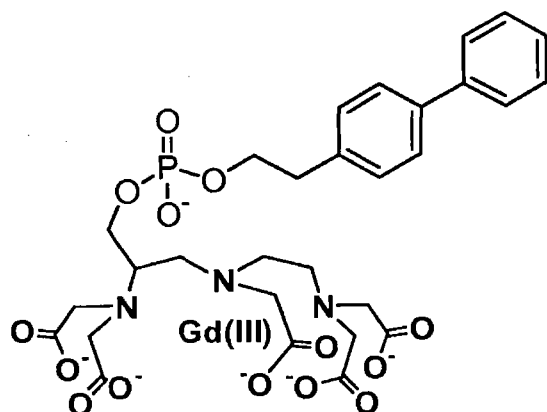
在一些实施方案中, 所述 PPBM 选自以下基团: 任选由一个或多个烷基、芳基、烷氧基或羟基取代的直链或支链烷基; 任选由一个或多个烷基、芳基、烷氧基或羟基取代的环烷基; 和任选由一个或多个烷基、芳基、烷氧基或羟基取代的芳基。

一些优选的含磷酸二酯的造影剂包括具有以下结构的那些:

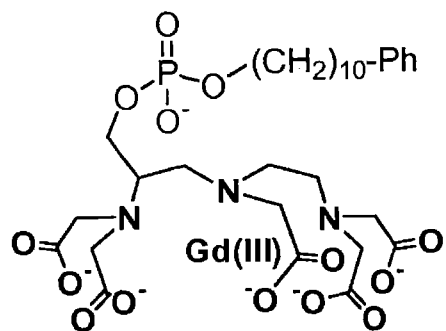




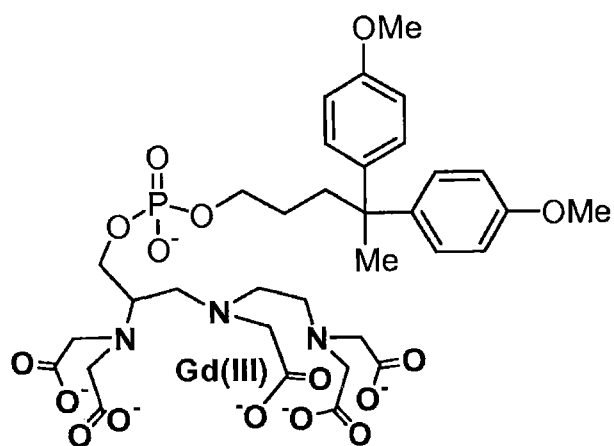
, 其中 Ph=苯基; 称为 MS 317;



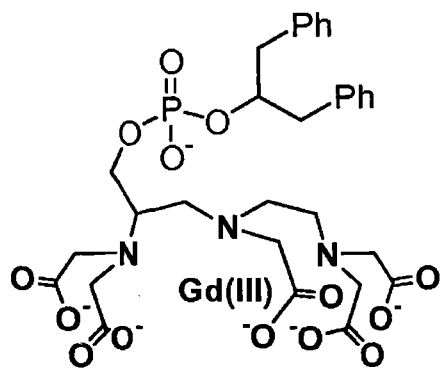
, 称为 MS-322;



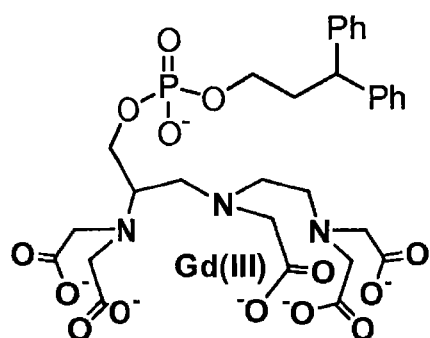
, 其中 Ph=苯基, 称为 MS-323;



, 其中 Me=甲基, 称为 MS-328;



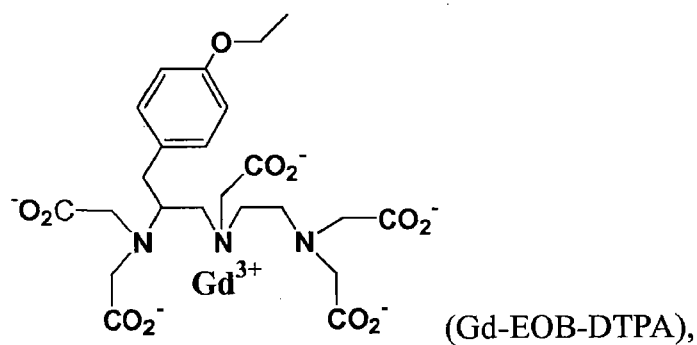
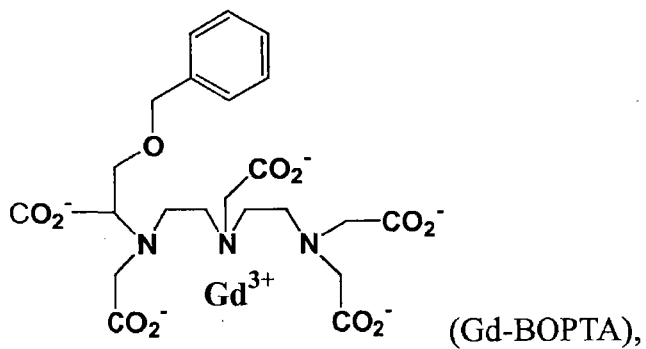
，其中 Ph=苯基，称为 MS-326；和

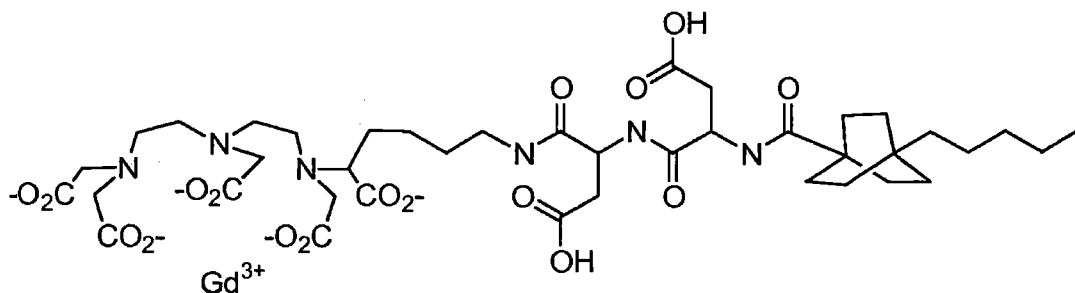


，其中 Ph=苯基；称为 MS-327。

以上造影剂在 US 6676929 中有进一步描述，该专利通过引用结合于此。

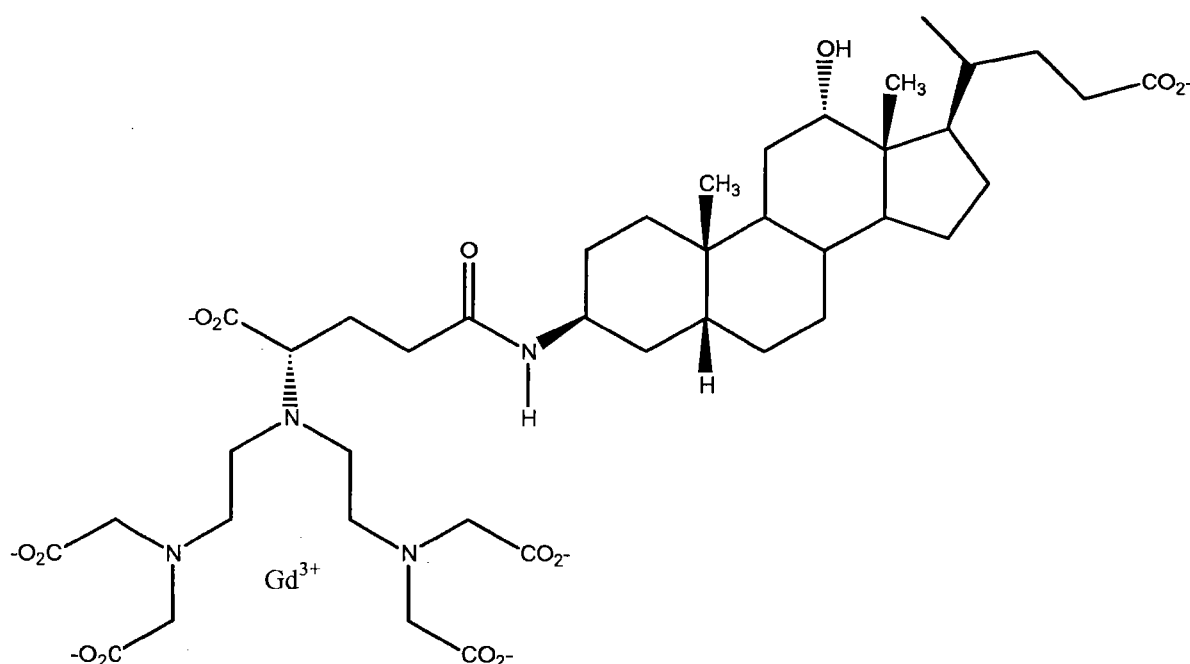
用于所述方法的其他造影剂包含选自以下的血池造影剂：





(MP-2269),

和



(B-22956/1).

连接基部分

所述磷酸二酯部分、螯合物和血浆蛋白结合部分可以彼此直接连接。或者，它们可以通过连接基 L 连接。所述连接基在性质上可以是肽的或非肽的。所述连接基可以是烷基（例如具有 1-10 个碳原子（1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子）的亚甲基链），或者可以包含杂原子，例如氧、氮、硫和磷。所述连接基可以包含 PEG（聚醚）区。所述连接基可以是直链或支链的链，或者可以包含结构成分，例如苯环、非芳族碳环或杂环、双键或三键等。连接基可以用烷基或芳基取代。所述连接基部分可以包含

能够与一个或多个螯合物、磷酸二酯部分或 PPBM 部分缀合的多官能团。优选的连接基包含具有 1-5 个 $-\text{CH}_2-$ 基团 (例如 $-(\text{CH}_2)_n-$, 其中 n 可以是 1-5) 的烷基。

造影剂的性质

本发明的造影剂可以与血浆蛋白靶例如人血清白蛋白结合。例如, 至少 10% (例如至少 50%、80%、90%、92%、94% 或 96%) 的所述造影剂可以与以药物和靶的生理学适当浓度的期望的靶结合。造影剂与靶例如 HAS 结合的程度可以通过多种平衡结合方法来评价。例如, 可以通过超滤来测定与 HAS 的结合。按照结合测定来测定结合的造影剂的浓度, 其为最初存在的总靶向基团浓度与未结合靶向基团浓度之间的差。结合分数是结合的靶向基团的浓度除以总靶向基团的浓度。

由于靶结合 (例如与 HSA), 本发明的化合物可以显示高弛豫度, 这可以导致更好的图像分辨率。结合时弛豫度增加一般是 1.5 倍或更多 (例如至少 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍的弛豫度增加)。具有 7-8 倍、9-10 倍或甚至大于 10 倍的弛豫度增加的靶向造影剂是特别有用的。一般地, 使用 NMR 波谱仪测量弛豫度。MRI 造影剂在 20 MHz 和 37°C 时优选的弛豫度是至少 10 mM-1s-1/顺磁金属离子 (例如至少 15、20、25、30、35、40 或 60 mM-1s-1/顺磁金属离子。在 20 MHz 和 37°C 时具有大于 60 mM-1s-1 的弛豫度的造影剂特别有用。

MR 技术

根据本文的公开制备的造影剂可以以与常规 MRI 造影剂相同的方式使用, 而且可用于癌症和淋巴系统感染、炎症和病症 (例如卡斯尔曼病) 的诊断和分期。如本文所述, 相对于其他造影剂, 本申请所述靶向血浆蛋白的造影剂可以显示淋巴结摄取增加。而且, 相对于正常的 (例如正常的) 或良性增大 (例如感染的) 淋巴组织, 含肿瘤 (癌性) 淋巴组织可以显示为低强度。可以使用 MRI 并观察淋巴系统信号的相对增强 (例如信号强度) 来证明淋巴系统摄取靶向血浆蛋白的造影剂的组织特异性。

当成像局部淋巴系统 (例如淋巴结) 时, 可以优选一些 MR 技术和脉

冲序列来增强淋巴组织与癌性组织比较的对比度。这些技术包括但不限于 T1 加权成像，例如反转恢复制备序列、饱和恢复制备序列、扰相梯度回波序列或自旋回波序列，它们会提高增强的正常的（或良性反应的）淋巴组织和肿瘤之间的对比度。用于 T2 技术的制备方法也证明是有用的。最后，用于磁化传递技术的制备也可以提高本发明药剂的对比度。

药物组合物

根据常规方法可以将造影剂配制为药物组合物。如本文所用的，本发明的化合物可以包括其药学上可接受的盐或衍生物。“药学上可接受的”指所述化合物或组合物可以向动物给药而没有不可接受的不良反应。“药学上可接受的衍生物”指本发明化合物的任何药学上可接受的盐、酯、酯的盐、或其他衍生物，当向受者给药时，其能够提供（直接或间接地）本发明的化合物或者其活性代谢产物或残余物。本发明化合物的药学上可接受的盐包括得自本领域已知的药学上可接受的无机和有机酸和碱的抗衡离子。

本发明的药物组合物可以通过静脉内或动脉内给药来胃肠外给药。当静脉内给药时，药物组合物可以作为推注、时间上分开的两次或更多次剂量、或者恒流或非线性流输注来提供。

一般地，用于给药的组合物是在无菌等渗含水缓冲液中的溶液。必要时，所述组合物还可以包含增溶剂、稳定剂和局部麻醉药例如利多卡因以减轻注射部位的疼痛。通常，所述成分被分别（例如在药盒中）提供，或者在单位剂型中混合在一起（例如作为干燥的冻干粉或无水浓缩剂）提供。所述组合物可以储藏在紧密封的容器中，例如以活性单位指示活性剂的量的安瓿或小药袋(sachette)。当通过输注给药所述组合物时，其可以用含有无菌药用级“注射用水”、盐水或其他适合的静脉内液体的输注瓶来分配。当要通过注射给药所述组合物时，可以提供无菌注射用水或盐水的安瓿，以便可以在给药前混合所述成分。本发明的药物组合物包含本发明的化合物及其药学上可接受的盐和任意的药学上可接受的成分、赋形剂、载体、辅剂或媒介物。

造影剂优选以可注射组合物的形式向患者给药。给药造影剂的方法优选是静脉内或动脉内的。如之前所述的，静脉内给药可以是优选的。本发

明的药物组合物可以以类似于其他诊断或治疗剂的方式向哺乳动物包括人类给药。给药剂量和给药方式取决于各种因素，包括年龄、重量、性别、患者的情况以及遗传因素，而且最终由医务人员实验测定不同的剂量，然后如本文所述进行成像来决定。一般而言，诊断灵敏度或治疗效力所需的剂量会在大约 0.001-50000 $\mu\text{g/kg}$ 主体体重、优选 0.01-25.0 $\mu\text{g/kg}$ 主体体重之间的范围。根据本文的公开可以凭经验来确定最佳剂量。

实施例

实施例 1-单次静脉内注射 MS-325 后检测家兔 VX2 肿瘤模型中的淋巴结转移灶：与 Gd-DTPA 比较

目的：

本研究的目的是：与细胞外的非血浆蛋白靶向的造影剂 Gd-DTPA 比较，证明静脉内注射造影剂 MS-325 后的淋巴结增强和淋巴结转移灶的检测。

材料和方法：

动物模型：

所有的实验方案都根据管理动物实验的适用规则来进行。

荷 VX2 肿瘤的家兔：

用 2-3 块(1 x 1 mm)的 VX2 癌细胞肌肉内接种在新西兰白兔(3-4 kg, n=6)的大腿中，以在髂淋巴结中形成转移灶。注射肿瘤细胞后 3-6 周进行成像实验。

MR 成像：

MR 系统：头部扫描仪(Allegra, 1.5 特斯拉; Siemens AG, Erlangen, Germany), T1 加权序列(3D-vibe, TR/TE 3.74/1.71 ms, α 20°, 层面厚度 1 mm)。

造影剂：Gd-DTPA (0.2 mmol Gd/kg), MS-325 (0.05 mmol Gd/kg)。

成像：个体间比较髂淋巴结的淋巴造影效果。

第 1 天：Gd-DTPA (注射后 5-120 分钟)。

第2天: MS-325 (注射后 5-120 分钟)。

分析:

评价技术成功和 MR 成像质量, 检测淋巴结转移灶。

组织学: H/E 染色后, 显微镜检查; 与 MR 所见的相关性。

结果:

静脉注射 MS-325 后 5-30 分钟, 荷 VX2 肿瘤的家兔的 MR 成像显示功能性淋巴结组织迅速而强烈的信号增强。转移性组织仅显示轻微的增强, 致成淋巴结转移灶的良好轮廓。相反, Gd-DTPA 仅诱导整个淋巴结轻微且不均匀的增强, 这样不能有效区分功能性和转移性组织。

图 1 和 2 表示静脉注射 0.2 mmol Gd/kg 体重的 Gd-DTPA 或 0.05 mmol Gd/kg 体重的 MS-325 后 5-15 分钟, 转移性髂淋巴结(箭头)的代表性冠状 MR 图像。静脉注射 MS-325 后, 功能性淋巴结组织中显示明亮而均匀的增强, 而转移灶仍然是暗的。淋巴结转移灶的检测是可能的并且通过对解剖的和组织病理学染色的淋巴结的显微镜检查得到证实。

实施例 2-单独静脉注射 MS-325 后良性增大淋巴结的增强

目的:

本研究的目的是证明静脉注射造影剂 MS-325 后增大的淋巴结的淋巴结增强。

材料和方法:

动物模型:

所有的实验方案都根据管理动物实验的适用规则来进行。

通过在雌性豚鼠(370-450 g, n=3)的大腿和小腿肌内注射蛋黄乳液(0.1 mL)持续 6 天刺激其淋巴结。静脉推注给药 MS-325 (0.05 mmol/kg)。

MR 成像:

MR 系统: 头部扫描仪(Allegra, 1.5 特斯拉; Siemens AG, Erlangen, Germany), T1 加权序列(T1-TSE, TR/TE 666/12 ms, α 20°, 层面厚度 1.1 mm,

采集时间 3:49)。

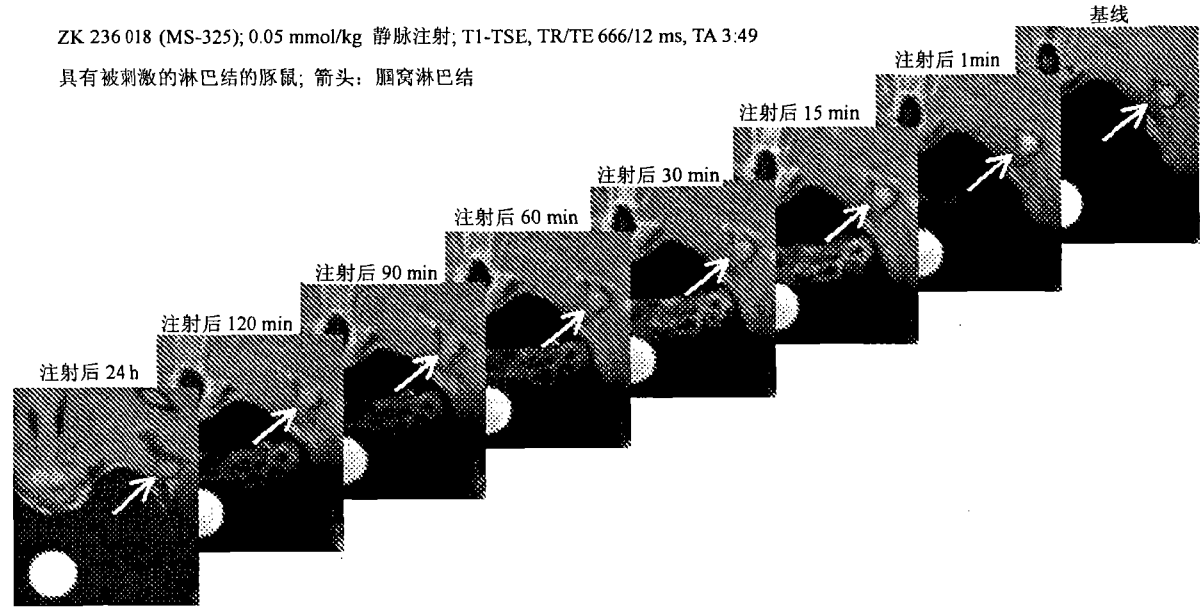
成像和分析：在给药造影剂之前和注射后 1、15、30、60、90、120 和 2440 分钟对动物成像。计算腮淋巴结和周围肌肉的信号强度增强百分率。还测定淋巴结和周围肌肉之间的信号强度比。

表 1 腮淋巴结信号增强

注射后时间 (min)	腮淋巴结信 号增强%	淋巴结和肌肉 信号强度比
0	0 ± 0	1.2 ± 0.1
1	87 ± 11	1.6 ± 0.1
15	67 ± 11	1.4 ± 0.1
30	57 ± 6	1.4 ± 0.1
60	45 ± 6	1.3 ± 0.1
90	37 ± 4	1.3 ± 0.1
120	31 ± 6	1.3 ± 0.1
2440	-8 ± 14	1.1 ± 0.2

结果：

注射 MS-325 (0.05 mmol/kg)后，对具有被刺激的（增大的）淋巴结的豚鼠的 MR 成像显示出淋巴结阳性且持久的增强。淋巴结与周围肌肉的对比度增加。24 小时后，信号和对比度恢复到基线水平。



参考文献

1. W.M. Deserno, M. G. Harisinghani, M. Taupitz, GJ. Jager, J.A. Witjes, P.F. Mulders, CA. Hulsbergen van de Kaa, D. Kaufmann, and J. O. Barentsz, Urinary bladder cancer: Preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology* 233, 449-56 (2004).
2. D.M. Koh, G. Brown, L. Temple, A. Raja, P. Toomey, N. Bett, A.R. Norman, and J.E. Husband, Rectal cancer: Mesorectal lymph nodes at mr imaging with uspio versus histopathologic findings—initial observations. *Radiology* 231, 91-9 (2004).
3. Y. Anzai, CW. Piccoli, E.K. Outwater, W. Stanford, D.A. Bluemke, P. Nurenberg, S. Saini, K.R. Maravilla, D. E. Feldman, U.P. Schmiedl, J.A. Brunberg, I.R. Francis, S.E. Harms, P.M. Som, and C.M. Tempany, Evaluation of neck and body metastases to nodes with ferumoxtran 10-enhanced MR imaging: Phase III safety and efficacy study. *Radiology* 228, 777-88 (2003).
4. M.G Harisinghani, J. Barentsz, P.F. Hahn, W.M. Deserno, S. Tabatabaei, C.H. van de Kaa, J. de la Rosette, and R. Weissleder, Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 348, 2491-9 (2003).
5. H. Kobayashi, S. Kawamoto, M.W. Brechbiel, M. Bernardo, N. Sato, T.A. Waldmann, Y. Tagaya, and P.L. Choyke, Detection of lymph node involvement in hematologic malignancies using micromagnetic resonance lymphangiography with a gadolinium-labeled dendrimer nanoparticle. *Neoplasia* 7, 984-91 (2005).
6. Z. Zhou, J. Guo, H. Yu, B. Zhu, C. Liu, X. Jiang, M. Zhang, and J. Chen, Comparison of gd [dtpa-bis (2-aminoethoxy) ethane] polymeric contrast agent with gadodiamide injection for interstitial MR lymphography: Experimental study with rabbits. *J Magn Reson Imaging* 22, 361-7 (2005).
7. G. Staatz, E. Spuntrup, B. Klosterhalfen, B. Misselwitz, D. Pfluger, R.W. Gunther, and A. Bucker, High-resolution T1-weighted MR-lymphography of inguinal lymph nodes after interstitial application of gadomer-17 in animal

experiments. *Rofo* 177, 968-74 (2005).

8. N. Tsuda, T. Tsuji, and N. Kato, Interstitial magnetic resonance lymphography using gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid in rabbits with lymph node metastasis. *Invest Radiol* 40, 306-12 (2005).

9. R.W. Nason, M.G. Torchia, C.M. Morales, and J. Thliveris, Dynamic MR lymphangiography and carbon dye for sentinel lymph node detection: A solution for sentinel lymph node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Head Neck* 27, 333-8 (2005).

10. H. Kobayashi, S. Kawamoto, Y. Sakai, P.L. Choyke, R.A. Star, M.W. Brechbiel, N. Sato, Y. Tagaya, J.C. Morris, and T.A. Waldmann, Lymphatic drainage imaging of breast cancer in mice by micro-magnetic resonance lymphangiography using a nano-size paramagnetic contrast agent. *J Natl Cancer Inst* 96, 703-8 (2004).

11. C.U. Herborn, F.M. Vogt, T.C. Lauenstein, M. Goyen, O. Dirsch, C. Corot, J.F. Debatin, and S. G Ruehm, Assessment of normal, inflammatory, and tumor-bearing lymph nodes with contrast-enhanced interstitial magnetic resonance lymphography: Preliminary results in rabbits. *J Magn Reson Imaging* 18, 328-35 (2003).

12. M. Shimada, K. Yoshikawa, T. Suganuma, H. Kayanuma, Y. Inoue, K. Ito, A. Senoo, and S. Hayashi, Interstitial magnetic resonance lymphography: Comparative animal study of gadofluorine 8 and gadolinium diethylenetriamine-pentaacetic acid. *J Comput Assist Tomogr* 27, 641-6 (2003).

13. H. Kobayashi, S. Kawamoto, R.A. Star, T.A. Waldmann, Y Tagaya, and M.W. Brechbiel, Micro-magnetic resonance lymphangiography in mice using a novel dendrimer-based magnetic resonance imaging contrast agent. *Cancer Res* 63, 271-6 (2003).

14. C.U. Herborn, T.C. Lauenstein, F.M. Vogt, R.B. Lauffer, J.F. Debatin, and S.G. Ruehm, Interstitial MR lymphography with MS-325: Characterization of normal and tumor-invaded lymph nodes in a rabbit model. *AJR Am J Roentgenol* 179, 1567-72 (2002).

15. M.G. Torchia and B. Misselwitz, Combined MR lymphangiography and MR imaging-guided needle localization of sentinel lymph nodes using gadomer-17. *AJR Am J Roentgenol* 179, 1561-5 (2002).

16. B. Misselwitz, H. Schmitt-Willich, M. Michaelis, and J.J. Oellinger, Interstitial magnetic resonance lymphography using a polymeric T1 contrast agent: Initial experience with gadomer-17. *Invest Radiol* 37, 146-51 (2002).

17. G. Staatz, E. Spuntrup, A. Buecker, B. Misselwitz, and R.W. Gunther, T1-weighted MR-lymphography after intramammary administration of gadomer-17 in pigs. *Rofo* 174, 29-32 (2002).

18. G. Staatz, C.C. Nolte-Ernsting, A. Bucker, B. Misselwitz, S. Grosskortenhaus, D. Pfluger, and R.W. Gunther, Interstitial T1-weighted MR lymphography with use of the dendritic contrast agent gadomer-17 in pigs. *Rofo* 173, 1131-6 (2001).

19. G. Staatz, C.C. Nolte-Ernsting, G.B. Adam, S. Grosskortenhaus, B. Misselwitz, A. Bucker, and R.W. Gunther, Interstitial T1-weighted MR lymphography: Lipophilic perfluorinated gadolinium chelates in pigs. *Radiology* 220, 129-34 (2001).

20. S.G. Ruehm, C. Corot, and J.F. Debatin, Interstitial MR lymphography with a conventional extracellular gadolinium-based agent: Assessment in rabbits. *Radiology* 218, 664-9 (2001).

21. Y. Fujimoto, Y. Okuhata, S. Tyngi, Y. Namba, and N. Oku, Magnetic resonance lymphography of profundus lymph nodes with liposomal gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid. *Biol Pharm Bull* 23, 97-100 (2000).

22. L. Harika, R. Weissleder, K. Poss, and M.I. Papisov, Macromolecular intravenous contrast agent for MR lymphography: Characterization and efficacy studies. *Radiology* 198, 365-70 (1996).

23. B. Misselwitz, J. Platzek, and H.J. Weinmann, Early MR lymphography with gadofluorine M in rabbits. *Radiology* 231, 682-8 (2004).

24. E. M. Delfaut, J. Beltran, G. Johnson, J. Rousseau, X. Marchandise, and A. Cotten, Fat suppression in MR imaging: Techniques and pitfalls.

Radiographics 19, 373-82 (1999).

25. G.M. Glazer, B.H. Gross, L.E. Quint, I.R. Francis, F.L. Bookstein, and M.B. Orringer, Normal mediastinal lymph nodes: Number and size according to American Thoracic Society Mapping. AJR Am J Roentgenol 144, 261-5 (1985).

已经描述了本发明的许多实施方案。然而，应该理解，在不偏离本发明的精神和范围的情况下，可以做出各种修改。因此，其它实施方案在以下权利要求的范围内。

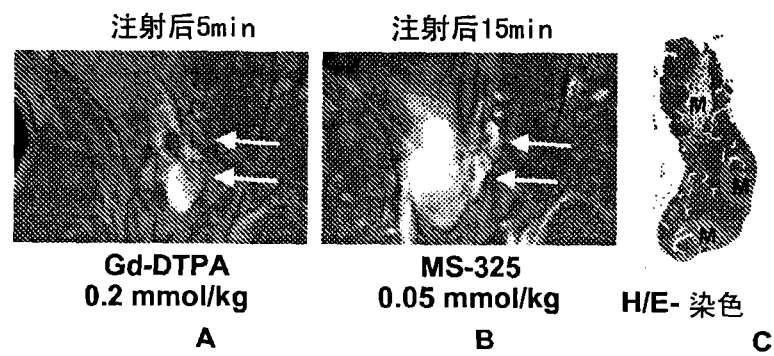


图1

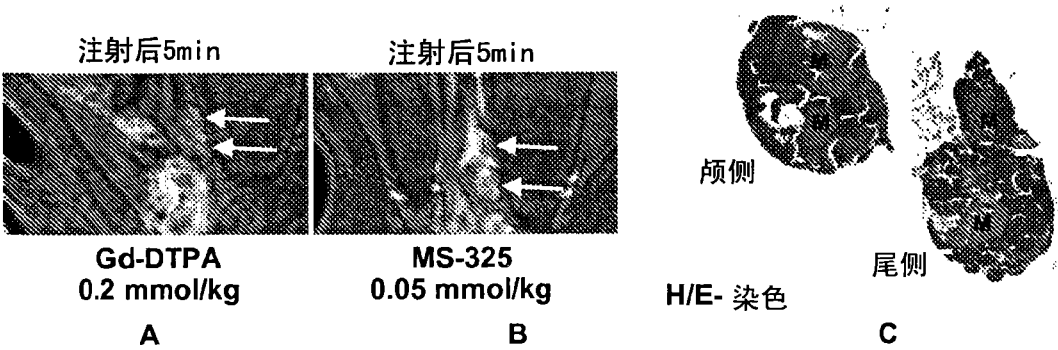


图2