

10. Thomas P et al; *Die Dis Sci* 28:216, 1983.
11. Libman HA et al; *N Engl J Med* 310: 1427, 1984.
12. Manch A et al; *Postgraduate Med J* 59: 383, 1983.
13. Kew A et al; *Gastroenterology* 77:A22, 1979.
14. Bron D; *Eur J Cancer Clin Oncol* 21: 283, 1985.
15. Bullen AW et al; *Gastroenterology* 73: 673, 1977.
16. Collier NA et al; *Lancet* I (8376):538, 1984.
17. 陈士葆综述: 国外医学内科学分册 12: 145, 1985.
18. Morita R et al; *Eur J Nucl Med* 6: 331, 1981.
19. Nagasue N et al; *Cancer* 57:1820, 1986.

恶性肿瘤吸收放射示踪剂的反应机制

Kaplan WD

概 述

肿瘤细胞有侵犯周围组织, 并通过血管和淋巴转移到远处的能力。在侵犯局部组织和转移的过程中, 肿瘤可改变局部的血流、pH值和组织的渗透性, 改变氨基酸的合成和局部离子的成分, 从而产生一系列的代谢产物。正是由于肿瘤的代谢紊乱, 而这种紊乱最便于用示踪技术来验证。为讨论肿瘤组织中放射性药物浓集的机制, 人们可列出许多示踪剂和定位的方向。从肿瘤学和肿瘤核医学的观点, 作者将肿瘤定位机制分为:

- (1) 间接作用于肿瘤的间接肿瘤显像剂;
- (2) 直接作用于肿瘤的直接肿瘤显像剂。

间接肿瘤显像剂

间接一词即指血流的改变和吞噬作用。如发生继发的小的或大的占位病变, 这些资料可通过给予示踪剂后, 在体外用 γ 相机显像的方法来获得。作者考察两个最常见的显像器官骨和肝脏, 用间接显像方法来揭示因局部生物学上的改变而确定肿瘤的存在。

一、化学吸附: 骨显像

当我们作一系列骨显像后, 所观察到的

是由于骨血流和成骨细胞活性所致骨代谢转换的动态图像。常规用的骨显像剂是 ^{99m}Tc 磷酸盐类, 它们于静脉注入后数分钟与骨基质相结合。虽然精确的作用机制尚未肯定, 近来认为骨的定位是由于磷酸盐类与骨内晶体的羟基磷酸钙相结合, 这些示踪剂的浓聚与局部骨活动代谢的程度相关。放射性磷酸盐的分布部位反应和证明骨血流量和骨代谢的转换率, 从而能证实因微小转移病灶所致的骨转移。有的作者报道骨显像可早于X线平片一年以上, 这是因为功能改变早于解剖的变化。

有资料表明, 乳腺癌病人在内分泌治疗后出现临床新复发 (clinical flare) 的现象。这些病人有骨区痛、血钙、碱性磷酸酶和CEA等增高, 有可能错误认为这是给予内分泌治疗后, 未能停止骨转移的生长, 想终止治疗而采用其它治疗方法。类似现象也表现在骨显像。Rossleigh报告, 他们治疗有效的一半病人, 初期骨显像有骨病灶区示踪剂的增加, 或表现为新病灶的出现。后来表明, 代表亚临床骨转移部位仅在骨愈合反应开始以后才有所表现。

二、吞噬作用: 肝显像

静脉注入直径为 $0.5\mu\text{m}$ 的放射性胶体颗粒,可显示出肝内网状内皮细胞(RE)的分布。植入在肝内的肿瘤细胞导致局部RE结构的破坏,表现在核素图像上为放射性核素沉积减少。和骨显像一样,局部的结构异常是非特异性的,如良性囊肿、脓肿、肝血管瘤同样也有这种改变,常需用B超、CT来确定其病因和局部结构异常。

一些肿瘤如乳腺癌、小细胞肺癌在肝转移的早期阶段,肝实质尚无局部结构异常的表现。因为病灶只侵入到肝窦内,由于其生长的特点,B超和CT常不能发现。

三、放射性核素淋巴显像

淋巴结是RE系统的一部分,它具有吞噬能力。在皮下组织间注入放射性胶体,正常淋巴结呈连续淋巴结链,而有肿瘤转移的淋巴结表现为链的断裂或放射性吸收减少。

Matsuo指出,淋巴显像对内乳淋巴结其灵敏度和特异性近似为1.0,而对髂盆(iliopelvic)系统,则淋巴结只有0.8。

一个重要的概念是淋巴显像可帮助临床医生发现那些大小正常但已有转移的淋巴结,而这些淋巴结可能被B超、CT所遗漏。

间接显像是显示局部生理学改变,它对诊断癌症的存在有一定的灵敏性,但缺乏特异性,因而人们希望研究直接显示肿瘤的定位方法。

直接肿瘤显像剂

一、 ^{67}Ga 显像

应用最广的肿瘤显像剂仍为 ^{67}Ga , ^{67}Ga 注入血中后,至少可与四种含铁蛋白相结合(输铁蛋白、乳铁蛋白、铁蛋白和Siderophores)。

Larson报道静脉注入 ^{67}Ga 后,它快速地与输铁蛋白相结合,然后输铁蛋白复合物可与肿瘤细胞表面的特异输铁蛋白受体作用。另一方面,Hayes证明, ^{67}Ga 能进入肿瘤组织,以不结合或以疏松与蛋白结合的形式

定位于肿瘤细胞内。放射性 ^{67}Ga 似乎主要浓集在细胞浆,电镜自显影提示, ^{67}Ga 浓集于细胞中的溶酶体中。临床上 ^{67}Ga 与铁的代谢关系密切,如病人血浆铁水平高,则可供 ^{67}Ga 运转的输铁蛋白少。此时的放射示踪定位,不仅在正常组织减少,在肿瘤细胞中也减少。

已证明 ^{67}Ga 可显示多种肿瘤, ^{67}Ga 可作为复发肿瘤的代谢是否旺盛的指标,在随访中起重要作用。Anderson在四年中,用 ^{67}Ga 随访了一组何杰金氏与非何杰金氏病人,用回顾性分析方法,根据外科、病理和临床资料来判断和评价。将 ^{67}Ga 的显像结果与用现代放射诊断方法诊断的169人次相比较,两者完全一致者147人次,不一致者22人次。在不一致中的18人, ^{67}Ga 所见可正确指明病情的预后。

^{67}Ga 所得结果与临床进程相关。Anderson所做的一组病人,对何杰金氏与非何杰金氏病的灵敏性分别为0.97和0.92。作者认为,除使用B超和CT外, ^{67}Ga 可做为治疗后的随访。 ^{67}Ga 显像阳性证明病灶有活力,而阴性者强烈提示无活性病灶存在或为良性病因所致的残存淋巴结。

二、 ^{201}Tl 显像

^{201}Tl 常用于心肌研究,但也可用于肿瘤的诊断,特别是Ancrì等证明 ^{201}Tl 可亲和多种脑的原发或继发肿瘤,其作用机制集中在各种生理因素的综合,包括局部脑血流量和钠钾ATP酶细胞膜泵的作用。由于这些综合作用, ^{201}Tl 定位于肿瘤细胞内,使它在显示颅内肿瘤上获得成功。

曾做过 ^{201}Tl 显像的7例病人,尸检发现 ^{201}Tl 浓集主要限于有活力的肿瘤,坏死、水肿和梗塞区则无 ^{201}Tl 存在。另一方面,7例病人中的4例用CT检查,无法鉴别存活的肿瘤和相关的非肿瘤变化。基于肿瘤细胞膜的运转机制,放射示踪技术有可能揭示代谢的活动,从而有助于临床确定有活力肿瘤的

存在。

三、微血管阻断：肝动脉灌注

由肝肿瘤化疗发展的动脉灌注技术，是一种简单、精确的方法，可以显示肿瘤内部血管的图像。经典的方法是依靠在动脉内用高速的对比剂造影以评价肿瘤的血流量。但由于给予化学药物时是用慢速注入，故用上述快速动脉注入法不能指示化疗的给药方法，而给予标记的放射性颗粒速度缓慢，能提供临床一个机会，以确定化疗灌注的精确速度。平均为 $20\mu\text{m}$ 大小的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 聚合蛋白颗粒通过动脉插管，以 $10\sim 21\text{ml/h}$ 速度注入，标记的聚合蛋白颗粒被肿瘤中微血管所阻断，而停留于肿瘤中。依据肝内肿瘤病变是否能吸收放射颗粒，可精确预示病人对化疗试验的反应和效果。

四、代谢显像

随着正电子发射断层(PET)时代的到来，我们有可能用非创伤技术来揭示不同的代谢过程。常用正电子发射放射性核素均为生理成分的C、O、N，这些元素通过代谢活动，将定位于肿瘤细胞生长活跃的部位。利用PET收集肿瘤部位发射的 511keV 的两个光子(两者互成 180° ，方向相反)，用符合电子线路收集和记录下来，从而得到分辨良好的肿瘤部位的三维图像。

五、葡萄糖的利用

为了证实正常组织和肿瘤组织在碳水化合物代谢上的差别，Weber证明癌细胞中有一种酶可促进葡萄糖的分解。

Dichiro研究原发脑瘤病理分级和肿瘤对葡萄糖利用两者的关系，他们发现病理为3~4级的肿瘤对葡萄糖的利用比1~2级者明显增加。还发现肿瘤伴有水肿和靠近肿瘤的皮质区，葡萄糖的利用受到抑制。从临床实用观点，如颅内肿瘤有积极浓集葡萄糖的能力，活跃的代谢是肿瘤生长的特征，从而指明治疗是有指针的。颅外肿瘤也有同样研究，Beaney发现乳腺肿瘤对 ^{18}F -去氧葡

萄糖的吸收与正常乳腺相比是失调的。用PET鉴别正常组织和肿瘤间局部葡萄糖代谢和血流量，以此评价癌症病人有很大的潜力。

六、受体显像

利用内分泌的类似物做受体显像，包括利用MIBG来定位神经母细胞瘤，它是直接显示肿瘤，是令人最为感兴趣的领域之一。Weiland等描述了一种神经阻断剂(para-MIBG)对肾上腺髓质有明显的亲和性，后来发现MIBG在动物中可得到更早、更好的肾上腺髓质显像，测量结果证明肾上腺髓质浓集MIBG高于皮质6倍。MIBG主要用于诊断嗜铬细胞瘤，kimmig近来报告了MIBG可诊断与嗜铬细胞瘤组织发生学相同的神经母细胞瘤，因这类肿瘤的90%病例可产生儿茶酚氨等物质。作者指出：注入的MIBG有30%以上可浓集于肿瘤中，如给予 80mCi 的MIBG，神经母细胞瘤能得到 2000rad 。并指出这种放射性诊断剂还可广泛地应用于其他肾上腺能神经支配的器官显像。

七、放免显像

由Köhler所开发的杂交瘤技术已用于一系列标记抗体做诊断和治疗的研究。杂交瘤技术主要是能产生大量的、纯正的、对肿瘤相关抗原特异性强的抗体。

^{131}I 和 ^{111}In 标记的抗体，均可在体外显示标记抗体的浓集部位，无论是全抗体或其片断(Fab, F(ab')_2)均可利用，其定位于肿瘤的机制与特异抗原抗体的免疫识别相关，而这些抗原常为肿瘤表面的相关抗原。

临床使用的特异性抗体，不应对其余正常组织和不同肿瘤细胞株有交叉反应。在肿瘤克隆化的细胞株中，细胞表面抗原可显示不同表达强度，可能与细胞分化周期相关，如特异细胞表面抗原的表达仅在S期和细胞生长的合成期。在做体外显像时，可能肿瘤细胞处于细胞生长周期的 G_0 或 G_1 期，在

此期,用放免显像诊断肿瘤可能产生阴性结果。理论上,应保证增加抗原表达并做到与细胞分裂周期同步,使放免显像能有效地诊断肿瘤。

检查循环血清中肿瘤相关抗原以监测肿瘤的生长,是一项敏感的体外检测方法。由于来源于肿瘤细胞表面的抗原可从细胞表面脱落而存在于血浆中,从而降低了放免显像的效果。

随着放免显像的逐步完善及迅速发展,临床对黑色素瘤、胃肠道和卵巢肿瘤等放免显像获得了较好的结果。放免显像目前仍处于临床试用阶段,然而却为全世界核医学工作者提出一个主要的努力方向。

[Nuclear Medicine in Clinical Oncology,
1986, p14, Springer-Verlag Berlin, 唐谨节译
赵惠扬校]

肿瘤学充分显示核医学在组织特征研究中的优越性

Britton KE

由两个欧洲核医学学会联合召开的第三届年会——1986年欧洲核医学大会,于1986年9月2~5日在西德戈斯拉尔举行。英国伦敦圣巴托罗缪医院核医学顾问医师和主任 Britton KE对大会的500余篇论文摘要作了精辟总结。

1986年欧洲核医学大会与1984年赫尔辛基和1985年伦敦召开的两次会议相比,肿瘤学论文的数目大约是过去的两倍。这一进展使核医学的新实力——组织特征清晰地显示出来。所谓特征是指健康或患病细胞的功能特征。细胞的两个相关的新特征——受体含量和抗原表达的影像已被显示出来。

意大利米兰国家肿瘤研究所 Buraggi GL教授领导的一个研究组研究了后一特征,并对放射免疫闪烁显像进行了多中心临床验证——各种肿瘤病例超过500例。目前,他们正在用 ^{99m}Tc 标记的225.28S单克隆抗体 F(ab')_2 片段进行黑色素瘤的探查。这是一个很有希望的试验,已查明其灵敏度为76%,特异性为100%,总准确度为87%。西德慕尼黑大学Scheidhauer K小组用同样的抗体诊断眼部黑色素瘤,得到一些最好的图像,在观察受损的组织切片上,以平均7mm的眼

部肿瘤显示最清楚。本文作者 Britton 小组的研究工作支持这些发现。

抗体显像的典型病例

法国Chatal JF等人介绍了放射免疫显像的典型病例。一例做过手术并经过全程化疗的卵巢癌病人,第二次探查术证明没有复发,血中OC125曾有相当时间的稳定又突然上升,X线计算机断层(XCT)和超声检查均为阴性,但用 ^{131}I -OC125抗体作免疫闪烁显像为阳性,沿骨盆显现复发。第三次手术时只将免疫闪烁显像的肿瘤切除,迄今病人情况良好。

这正是我们努力以求的一种临床典型,它表明核医学所显示的异常,不仅是物理特征,而且是抗原表达的功能意义。

迄今最大的成就可能是影响癌检查的因素,特别是放射免疫闪烁显像。许多物理和生物方面的因素在这次大会上提出,包括流动、标记、剂量关系、抗体片段的使用、抗原表达、鉴别、其他疾病的存在、多相性(不均匀性)、静脉内与腹膜内给药、免疫球蛋白的预先处理、注射后第二抗体(一种抗鼠抗体)的使用,以及人的抗鼠抗体问题。