

放射性核素标记的单克隆抗体显像和治疗进展

苏州医学院附属第一医院 杨永青综述

天津医学院附属第一医院 卢倜章审

摘要: 杂交瘤技术的发展为大量制备“单克隆抗体”提供了重要手段。放射性核素标记的“单克隆抗体”是肿瘤显像和治疗的良好药物。虽然有些尚待解决的问题, 但它的深入研究, 必将给肿瘤的早期诊断和治疗带来曙光。

杂交瘤技术的发展, 获得一个制备同族抗体的连续细胞系, 能产生大量的单一的高纯度抗体, 这种抗体被称为“单克隆抗体”。单克隆抗体在肿瘤病理中的应用, 为某些疑难病例的诊断、鉴别诊断和治疗, 分析肿瘤的生物功能, 研究肿瘤的组织发生、分化, 及分类等问题, 提供了重要手段。

一、放射免疫显像

放射免疫显像(Radioimmunoimaging, RII)是一种以放射性核素标记的抗肿瘤及其相关抗原的抗体为肿瘤阴性显像剂, 定位肿瘤的技术。其基本概念是: 标记抗体经静脉注入体内后, 一部份可定向地与肿瘤细胞相结合, 在适当的时间内, 使用 γ 相机作全身或局部显像来识别肿瘤所处的部位或大小。故近年来, 抗体制备和提纯方法的改进, 肿瘤标志物的鉴定以及显像仪器和抗体标记技术的进展, RII已成为最新和最具挑战性的诊断方法。

Goldenberg报道了2例血清AFP为2.5ng/ml和29.1ng/ml的原发性肝癌, 静脉注入 ^{131}I 标记抗体核素显像, 瘤体病灶清晰可见。1例血清AFP高达15000ng/ml的恶性畸胎瘤, 放射性核素标记抗体不仅浓集于原发病灶, 亦可浓集于转移病灶内。放射性核素标记抗体检出肝转移的阳性率为97%, 而胶体 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 显像、超声波和CT分别为85%、80%和80%。放射性核素标记的抗

体, 还可用于产生AFP的内胚层窦肿瘤、睾丸胚胎肿瘤以及卵巢癌、胰腺癌、胃癌的诊断。在目前尚未获得真正特异的肿瘤抗原情况下, 抗AFP抗体用于这些肿瘤的显像是值得重视的。朱晓鸣等认为, 1例AFP阴性肝癌病人亦获得肿瘤定位, 提示血中AFP阴性并不说明肿瘤组织不分泌AFP, 只是分泌量较少而未引起血中浓度明显的升高。只要肿瘤组织局部有足够浓度的AFP, 就可被抗体所识别, 从这个意义上, RII的灵敏度似乎高于血清AFP测定[1、2]。

^{131}I 标记的单克隆抗体UJBA显像可以诊断原发性脑肿瘤。肿瘤的最高摄取时间为24小时和48小时, 最高的肿瘤组织与血的比值为5.1。8例原发性脑肿瘤的RII定位与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -葡萄糖盐肿瘤显像比较表明, 脑肿瘤的RII定位图形清晰。Sikora等亦报道了神经胶质瘤病人和支气管癌患者淋巴细胞与人白血病细胞系进行细胞融合, 获得了两枝分泌抗神经胶质瘤细胞和支气管癌细胞单克隆抗体的杂交瘤, ^{131}I 标记抗体后进行脑部肿瘤的定位研究[3]。

Deland等研究应用了结肠特异性抗原(CSAP)抗体, 它是一种与癌胚抗原(CEA)及其它结直肠癌标志物不同的抗原。这种抗原已发现于某些结直肠癌的血清中, 其水平显著升高, γ -显像证明, ^{131}I 标记抗CSAP抗体浓集于原发和转移结直肠癌[4]。

由于 ^{131}I 标记抗体特别适用于实验和临床上检出分泌这种糖蛋白的多种糖蛋白的恶性肿瘤(如滋养层肿瘤、睾丸胚胎肿瘤等),放射性核素标记的单克隆抗体对HCG具有更强的亲和力,并对黄体生成激素(LH)、促甲状腺激素(TSH)和促滤泡激素(FSH)的交叉反应极低($<0.1\%$)。因此,放射性核素标记HCG抗体,对于生殖细胞肿瘤(生殖细胞肿瘤、畸胎瘤、绒毛膜癌和混和瘤)显像的检出率为100%〔5〕。

Baldwin报道,单克隆抗体的组织定位中,结肠癌细胞与抗CEA肿瘤细胞呈弱反应,几种单克隆抗体与几乎所有结肠癌细胞均为阳性,6枝上皮卵巢肿瘤细胞系决定簇单克隆抗体即能识别上皮卵巢癌。单克隆抗体根据肿瘤细胞形态功能诸方面的异质性,从而识别原发瘤和转移瘤细胞,这对于明确肿瘤的起源、生物学行为甚为有益。例如CEA抗体可以鉴别肺腺癌(阳性)和间皮瘤(阴性)。为了诊断分泌CEA抗原的肿瘤,可以注入放射性标记CEA抗体,18例不同病理组织的癌症患者,给予 $3.7\text{GBq } ^{131}\text{I}$ 标记抗体,24小时后,胸腹部即能检出放射性,注入48小时后,肿瘤组织中的放射性较正常组织高4~5倍,甚至几十倍,不仅可以浓集于原发病灶,亦可浓集于转移灶上,从而 γ -闪烁照相可以显示肿瘤的位置,120和168小时后,显像仍很清晰,无肿瘤和不分泌CEA肿瘤呈现阴性显像,病灶检出率90%,特异性94%,循环CEA抗原浓度高达 350ng/ml ,注入放射性抗体后,亦能成功地进行肿瘤显像〔1, 5〕。

RII是一种快速、非创伤性,具有较高特异性的阳性显像技术,为了排除血液中残余标记抗体的干扰,除低Fc片段的非特异性结合, F(ab')_2 片段较之整个分子抗体更快和高的肿瘤摄取,而且标准 F(ab')_2 片段血中廓清快、方法灵敏和本底低,故可进一步提高灵敏度和诊断的正确性。Liewen-

dahl提示 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记单克隆抗肿瘤 F(ab')_2 片段代替完整抗体分子,使用抗标记抗体的第二抗体以及为了获得最好的免疫反应性而进行的Iodoegen标记等方法,已取得一定效果〔6〕。Wahl等报道了人绒毛膜癌异种移植与绒毛膜癌反应的放射性标记鼠单克隆抗体静脉内和皮下注射 γ -显像的定位研究,实践表明:皮下注射肿瘤具有对特异性抗体的高定位,并且较之静脉内显像快和能显示微小结节,以及肿瘤和非肿瘤的高比值,为此特别适宜于人肿瘤转移结节的定位〔7〕。

二、放射性标记抗体的临床应用

放射性标记抗体治疗肿瘤的早期临床研究已取得了很大的成果。Order等首先应用 ^{131}I 标记抗输铁蛋白、CEA抗体和抗人铁蛋白IgG治疗原发性胆瘤、肺癌和神经母细胞瘤。这些研究中,利用了多种抗血清,并采用循环给药的方式,避免了输入抗体产生的免疫反应,如果二次注入 1.85GBq ,肿瘤辐照剂量范围为 $1000\sim1500\text{cGy}$,正常肝组织为 $200\sim300\text{cGy}$,全身为 $40\sim50\text{cGy}$,大约50%病人取得了部份疗效。5例接受 ^{131}I 抗铁蛋白抗体治疗者,4例在用药后明显好转,缓解表现包括有CAT测量的肿瘤对正常肝组织之比缩小,AFP下降,临床症状改善。毒性作用主要是血液方面,其中以血小板减少最突出,这是 ^{131}I γ 射线辐照所致,但未见不可逆的毒性〔8〕。例如,约翰·霍普金斯医院肿瘤中心应用 ^{131}I 抗CEA抗体、 ^{131}I 抗铁蛋白抗体治疗了10余例癌肿瘤患者中,未见产生重要脏器损伤。

Larson等人〔9〕治疗7例黑色素瘤病人,注射12次 ^{131}I 标记抗黑色素瘤(单克隆)片段的剂量为 $1.258\sim7.289\text{GBq}$ 。辐射的副作用轻微,然而多次注射放射性核素后观察到3例特异性免疫病例。根据剂量估算,使用的肿瘤剂量为 $10.40\text{Gy}/3.7\text{GBq } ^{131}\text{I}$,肝脏为 3.25Gy ,骨髓为 0.3Gy 。病人情况

良好,其中2例累积剂量超过18.5GBq,出现一过性血小板和白细胞减少的毒性反应。

Lenhard 等人进一步研究了 ^{131}I 标记抗铁蛋白抗体治疗何杰金氏病,输注1.85GBq ^{131}I 标记抗铁蛋白抗体后,40%病人取得了显著疗效,37例中,1例病人完全缓解,4例病人出现血液毒性反应,需要输注血小板支持治疗。可是,肿瘤的缩小似乎主要是射线的作用^[10]。

最近,Lashford等利用 ^{131}I 标记单克隆抗体治疗4例弥漫性神经母细胞瘤,在注入1.295~1.85GBq后,1例病人出现明显疗效,值得注意的是,1例接受2.035GBq后,虽然骨髓仅接受了66cGy的放射量,但出现了不可逆的骨髓抑制^[11]。

Baldwin应用能识别癌肿的一种特异抗原乳脂小球膜(HMFG)的 ^{131}I 标记单克隆抗体,直接注入病人的恶性积液中进行试验治疗。放射剂量测定,恶性肿瘤部位的剂量为5000~7000cGy,正常器官为20~2000cGy,全身为10~25cGy,没观察到病人有毒副作用^[12]。

单克隆抗体杀伤肿瘤的机理,多数认为是一种依赖抗体的细胞毒作用。虽然,抗体仅与某些部位肿瘤细胞产生反应,但是大多数有用的抗体至少也能与一些正常细胞反应,效应细胞可能是表面携带Fc受体的单核及/或巨噬细胞,这种影响体内抗体性质的反应程度是选择抗体的一个重要环节。由于抗体与正常细胞结合而从血液循环中清除,所以认为细胞的反应性是抗体生物学分布的主要影响因素。Badger测定了抗体抗肿瘤相关抗原的能力,当注入小剂量时,抗体与脾脏细胞结合通过血循环清除,仅有低浓度的抗体进入皮下间隙和结合至肿瘤上。大剂量注入,脾细胞结合位点达到饱和,延长了血清中廓清时间,肿瘤中抗体浓度升高。单克隆抗体的杀伤肿瘤效应与其免疫球蛋白亚型有关,与靶细胞所表达的结合位点

的数目密切相关,而与其亲和力无关^[13,14]。

三、展 望

美、英、日、法等国的一些典型资料表明,随着SPECT的推广,高肿瘤定位指数单克隆抗体IgG型优于IgM型的研究,使RII诊断肿瘤的准确性和灵敏度将大大提高或优于超声波,核磁共振,X线计算机断层摄影。故大部份学者认为核素标记单克隆抗体肿瘤显像前景乐观,如能制成多种单克隆抗体的混合物——“工程化多克隆抗体”,对肿瘤的普查和早期诊断可望取得重要突破。

实验和临床研究结果表明,放射性标记抗体治疗恶性肿瘤极为有效。在今后10年中,放射性核素标记单克隆抗体的治疗将会出现很大的进展。

参 考 文 献

1. Giodenberg DM, et al; N Engl J Med 1978, 298:1384
2. 朱晓鸣等; 中华核医学杂志 1985, 5 (2):65
3. Sikora k, et al; Med Oncol Tumor Pharmacother 1985, 2:77
4. Deland FH, et al; Semin Nucl Med 1985, 15(1):2
5. 清水惠司; 临床免疫 1981, 13(11):912
6. Liewendahl K, et al; Eur J Nucl Med 1986, 12:359
7. Wahl RL, et al; Eur J Nucl Med 1988, 13:530
8. Order SE, et al; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980, 6:703
9. Larson SM, et al; J Nucl Med 1983, 24:123
10. Lenhard RE, et al; J Clin Oncol 1985, 3:1296
11. Lashford L, et al; Cancer Drug Delivery 1985, 2:233
12. Baldwin RW; Eur J Cancer Clin Oncol 1985, 21(11):1281
13. Adams DO, et al; Proc Natl Acad Sci USA 1984, 81:35
14. Herlyn D, et al; J Immunol 1985, 134:1300