

乳腺癌淋巴结细胞的免疫能力

DeLand FH

提要:乳腺癌区域淋巴结具有免疫活性,用免疫组织化学,淋巴结放射免疫显像等技术对乳腺癌的早期诊断有一定帮助,并能为临床分期和随访提供有意义的资料。

患乳腺癌的妇女,如果没有发生转移,5年生存率可达80~85%,10年生存率为50~60%。在美国,乳腺癌的诊断并不困难;我相信在远东地区,确诊乳腺癌也是一件很容易的事情。摆在我们面前的关键问题是如何延长病人的生命,也就是说应利用有效的方法早期诊断乳腺癌。以前,早期诊断乳腺癌的方法是乳房X线照相,每天有数以千计的患者接受这种检查。根据X线检查结果,制订治疗方案,评价病人的疗效和判断预后。现在治疗乳腺癌的方法有三种:(1)外科手术,很多妇女通常要接受创伤较大,且疗效不肯定的外科手术;(2)放射治疗,仅部分病人对射线较敏感,多救疗效甚差;(3)化学治疗,与前二种方法相比效果更差。虽然体检和病理检查对乳腺癌的确诊有帮助,但不能提供精确的临床分期资料。因此,很有必要寻求新的、有利于乳腺癌早期诊断的方法。以前的研究发现,引流乳腺癌的区域淋巴结具有免疫能力,利用这种特性有可能早期探查出乳腺癌。目前,在这方面进行了一些初步研究,下面我将根据部分研究结果作一个扼要的介绍。

首先简单介绍一下放射性胶体淋巴显像。这项技术已在临床上广泛应用,尤其是乳腺内侧淋巴显像。加拿大多伦多大学的Ege博士在这方面做了很多研究,在他最近发表的研究报告中,证实乳腺内侧淋巴胶体显像呈阴性的病人,有70%近几年内不会发生癌转移。显像介于正常和异常之间的淋巴结,称为“可疑型”,这型病人也有15%在

二年内不会发生转移。我认为这组统计资料有意义。

乳腺癌区域淋巴结有免疫能力,10年前,英国的Agwunobi和Boak进行了这方面的研究。他们给乳腺癌患者乳晕区皮下注射 ^{99m}Tc 胶体,然后进行淋巴胶体显像,发现所有乳腺癌患者腋窝淋巴结都不能显影。不过,他们没有报告腋窝淋巴结的病理活检结果。行单纯性乳腺肿块切除术后,过一段时间重复上述显像方法,能显示淋巴结,表明淋巴结产生了免疫能力,即引流区域的淋巴结对肿瘤相关抗原具有免疫反应性。另一个有意义的研究是由Potomski完成的,他用免疫病理学技术对胃癌病人的癌组织、癌旁组织和引流区域淋巴结进行检测,了解抗CEA抗体在不同组织中的定位作用。抗体能定位于胃癌组织内;在癌旁粘膜组织,CEA抗体扩散到粘膜下层,说明癌旁组织中有肿瘤抗原;在肿瘤引流区域,有癌细胞转移的淋巴结,抗体呈阳性反应,而没有转移证据的区域淋巴结内,也呈阳性反应,提示该淋巴结内存在有CEA。而在作为对照的非引流区域淋巴结中,由于不可能发生癌转移,探测不到抗原的存在。此外Weinstein曾用一种特异性很高的方法证明了淋巴结细胞上有特异性抗原,在他实验室里有两种小鼠,一种小鼠的淋巴细胞具有特异性抗原 H_2KK ,另一种小鼠没有这种抗原。将 ^{131}I 标记的抗 H_2KK 抗体皮下注射后,抗体与具有相应抗原的淋巴细胞特异结合,与另一种小鼠的淋巴细胞不结合,该方法的灵敏度很高。

几年前,我曾同Goldenberg合作对一些乳腺癌病人进行淋巴结放射免疫显像,获得了较好的结果。显像方法是将纯化的抗CEA抗体用 ^{131}I 标记后,从指蹼皮下注射,然后进行 γ 闪烁照像。我们发现,与肿瘤同侧的腋窝淋巴结都不同程度地浓聚放射性标记的抗体,部分患者对侧腋窝淋巴结也能显示。有意义的是,对侧腋窝淋巴结虽有放射性浓聚,但不能触摸到肿大的淋巴结,这种情况屡可见到;还有少数病人,其它部位的淋巴结也有放射性浓聚。探测对侧腋窝淋巴结有无癌转移十分重要,因为这与乳腺癌的分期有关,而分期是选择治疗方案、判断病人预后的重要依据。用抗体进行淋巴结放射免疫显像对解决这个问题有一定帮助。放射性标记的抗体皮下注射后,可沿相通的淋巴系统到达对侧,定位于有转移的淋巴结内。Hargensen报告,约6%的乳腺癌病人发生对侧腋窝淋巴结转移,而对侧乳腺中探测不到肿瘤。换言之,右侧乳腺癌患者,发现左侧腋窝淋巴结有转移,而左侧乳腺内没有肿瘤的证据。淋巴系统的解剖学资料可以解释这种现象。1935年,一位法国人在其著作中对淋巴系统作过详细的描述:右侧乳腺的淋巴系统位于皮下,一般不与胸腔的淋巴相通,但可经皮下交通到对侧腋窝。他还证实,淋巴管总是开放的。

为什么有些淋巴结没有肿瘤细胞转移仍能浓聚由引流区域注射的抗体? Nossal在这方面做了很有意义的研究,他报告的研究结果解释了抗体在淋巴结内的很多现象。用 ^{125}I 标记的抗原给动物皮下注射后,不同时间取其淋巴结进行放射自显影。结果表明:抗原到达淋巴结后,刺激淋巴结内的生发中心,使淋巴细胞和巨噬细胞增生、致敏。抗原在淋巴结内的浓度不断增加,并定位于树突状囊泡的网状细胞胞突上。抗原在胞突上可保持几周时间。在电子显微镜的放射自显影图片上,可以清晰地观察到胞突上浓聚的

抗原。因此,当肿瘤细胞没有转移到引流区域淋巴结前,癌组织分泌或脱落的抗原就可在引流区域淋巴结内浓缩;给予放射性标记抗体后,在淋巴结内有抗体聚集,使淋巴结显像。最近的研究还表明,在引流区域淋巴结中能检出具有肿瘤相关抗原受体的致敏T淋巴细胞,这类细胞增生,结合放射性标记抗体的量增加,也可使淋巴结显像。

淋巴结细胞的免疫能力、抗肿瘤相关抗原的抗体在淋巴细胞内浓聚程度可能与病人存活期有关,它们之间的关系能为临床选择治疗方法提供有价值的资料。自1982年起,对40个乳腺癌病人进行了追踪研究,这些病人没有肿瘤转移的证据,术后生存5年以上。用免疫组织化学方法发现在病人引流区域淋巴结内有肿瘤相关抗原存在,但的确没有转移的癌细胞;原发部位生长的肿瘤组织能被染色。有一例患者,腋窝淋巴结的免疫组织化学结果呈阳性,患者术后二年死亡,但没有发现腋窝淋巴结有转移,而是其它部位有转移。另一例患者自1980年开始随访,八年中一直没有发现转移的证据,引流区的淋巴结与非引流区的组化结果相同,这种情况很令人不解,因为在癌转移前,一般都能在引流区域淋巴结中探测到抗原。我们希望能尽快发现转移灶,使病人能得到及时治疗,有一个较好的预后。但这个病人一直到死亡都没有发现淋巴结转移,而是发生其它部位的转移。

晚期乳腺癌的疗效不甚理想。Fisher在乳腺癌临床治疗方面做了大量工作,发表了很多优秀的文章。他认为,对于晚期乳腺癌,根治性乳腺癌切除术或单纯性肿块切除术后,不论是否辅以放射治疗,尤其是有腋窝淋巴结或其它部位转移时,病人的生存率都不会太理想。美国癌协会组织今年元月报告了乳腺癌生存的情况。从1930年至1985年55年期间,乳腺癌的生存率由30/10万上升到

(下转第91页)

癫痫病人在其病侧相对于对侧来说,有一低葡萄糖代谢区。我们实验室的 Frost 等人研究了癫痫病人的阿片受体,他发现在用 ^{18}F -脱氧葡萄糖(^{18}F -deoxyglucose)测定葡萄糖代谢所观察到的代谢区内, ^{11}C -Carfentanil的结合量增多。这表明此区内阿片受体浓度增高,而且两者有相关性,即 ^{11}C -Carfentanil结合愈多葡萄糖代谢率愈低,这可能与阿片系统抑制癫痫病灶神经元的活动有关。

我们正在继续研究其它的受体系统,如苯二氮草受体系统及多巴胺受体系统。蒙特利尔精神病研究所的科学家发现,癫痫病灶内有 ^{18}F -DOPA的异常积聚,这提示病灶处多巴胺的合成是增多的。同时我们知道,多巴胺系统是另一个影响因素。多巴胺与阿片系统均有可能通过兴奋病灶而导致癫痫发作。我们现在认为,寻找到一个广谱的示踪剂已成为可能。前面我们已提到了各个受体系统各自的示踪剂;如 ^{11}C -NMSP研究 D_2 -R、Carfentanil研究 μ -阿片受体、Diprenorphin用于 μ 、Kappa、delta阿片受体、RO-15-1788显示苯二氮草受体及 S_2 -5-羟色胺受体。

对于我们的研究工作,可概括为三个类型。第一类是测定脑的局部血流量。二是测量脑局部的物质代谢,如用 ^{18}F -deoxyglucose测葡萄糖代谢和 ^{15}O 测氧代谢。第三类

是研究神经传递本身。首先我们用脱氧葡萄糖测定脑内代谢的变化及此变化是否影响大脑其它区域,继后我们又深入研究神经传递过程。现在正在研究正常对照状态、睡眠状态、睡眠剥夺及睡眠障碍状态时的变化。我们把精力集中在睡眠,是因为睡眠是一种正常状态下可逆性的变化。当你观察睡眠剥夺者,可看到活动大量减少,但这种变化又是可逆的。睡眠障碍是一种慢性疾患,但其病变也是可逆的,因为这种病可以治疗。由此我们得到活动与脑化学之间的关系。

我们还研究了运动疾病;还选择了脑卒中病人进行研究,这种病人既有持续性抑郁,又可有持续性燥狂综合症;并且我们还研究了一些药理学实验证明有特异受体系统参与的疾病。但我们主要从事多巴胺、阿片、5羟色胺及苯二氮草受体系统的定量研究。这些受体与药物结合可产生精神病。另外,我们力争将行为与脑化学联系起来。

毫无疑问,脑化学的变化会引起行为的改变。经过受体与药物等对行为影响的研究,我们不仅明确脑化学会影响行为,并知道是如何影响行为的。从这一点上说,是PET让我们首次在有生命的人体进行了脑化学与行为关系的研究。以上内容,也是目前心理学家及神经科学者所要研究的对象。

[ISNM'88 Beijing 杨子义 吴宏根据论文摘要及录音整理 王世真审校]

(上接第84页)

35/10万,尽管我对这个统计资料的可靠性表示怀疑,但总的说来,在美国乳腺癌的生存率是提高了。不过令人失望的是,我们至今还没有找出一个更为灵敏的方法来探测早期乳腺癌。

我认为,在乳腺癌病人的淋巴结放射免疫显像方面,还有很多问题没有解决,而且,

有些新的想法也不很容易办到。我们必须对淋巴结显像的有关机理进行研究,应该找到一种抗原,当肿瘤尚未发生转移时,在各个引流区域淋巴结中就能够探测到。

[ISNM'88 Beijing 施绪保根据论文摘要及录音整理 王世真审校]