

^{201}Tl 作为肿瘤显像剂的现状和展望

Elgazzar AH et al

摘要:应用 ^{201}Tl 在不同肿瘤内摄取研究发展很快。大量的报告用 ^{201}Tl 研究了甲状腺癌、乳腺癌、骨癌、软组织癌、淋巴瘤、Daposi肉瘤、单灶骨病变、头颈部肿瘤和其它恶性肿瘤等。 ^{201}Tl 的显像技术也作了改进,包括增加放射性核素给药量、改变显像时间、使用SPECT和采用各种肿瘤/正常的吸收比。本综述概括了铊在诊断不同肿瘤中的作用现况,试图阐明一些悬而未决的问题。

一、肿瘤摄取铊

^{201}Tl 是与钾离子生物特性相似的放射性一价阳离子,因此可被各种正常组织和肿瘤吸收。和钾离子类似,铊的转运也是依赖于Na-K泵,但细胞对铊离子钾离子的摄取并非完全一致;铊在酶系统上有二个结合位点,而钾只有一个,这可以解释铊在心肌内的清除比钾慢的原因。肿瘤对铊的摄取可能是通过Na-K泵直接转运到瘤内。

^{201}Tl 在坏死的部分没有浓集。这可能是该处膜细胞不具有ATP酶活性,因此坏死的瘤细胞没有主动转运功能,这样肿瘤对 ^{201}Tl 的摄取反映了其存活率和新陈代谢情况,Venuta等比较了鼠甲状腺癌细胞和正常甲状腺细胞对铊的摄取,证明异形的细胞比正常细胞对铊的摄取快、浓集高。Venuta同时发现鼠身上的正常上皮细胞,生长快者对铊的摄取快于生长慢的细胞。

在另一个研究报告中,Ando等用荷瘤的动物发现成活的瘤细胞内 ^{201}Tl 浓集较高,与它相邻的组织,包括炎症组织则较少,而坏死的瘤组织几乎无摄取。他们发现肿瘤对铊的摄取百分数随时间延长而增加,炎症则减少。Ando等同时报道了肿瘤细胞摄取的小部分铊是在肿瘤组织线粒体和微粒体上。另一方面,Ando报道了 ^{67}Ga 可在炎症组织上快速浓集,而肿瘤很少,坏死的肿瘤几乎没有摄取。Ando认为,在显示成活的肿瘤方面 ^{201}Tl 远优于 ^{67}Ga 。

总之,肿瘤摄取 ^{201}Tl 不是单纯靠血流决定的,可能的机制是在Na-K泵中, Tl 替代了钾。肿瘤细胞的成活性、生长率和细胞结构也是

关键因素。铊对肿瘤有亲和性,在显示成活的肿瘤方面 ^{201}Tl 作为显像剂也许优于 ^{67}Ga 。

二、临床研究

甲状腺癌

多年来, ^{131}I 用于诊断甲状腺癌,但 ^{131}I 显像在诊断灵敏度和排除甲状腺癌转移中还不十分满意。 ^{201}Tl 是甲状腺癌理想的显像剂,因为(1)它不需要停药甲状腺素片;(2)给药后马上可显像,当天能完成;(3)剂量低;(4)可采用SPECT显像。

用 ^{201}Tl 诊断原发性甲状腺癌的转移病灶,其灵敏度从35%到94%不等。Osamu等发现, ^{201}Tl 诊断分化的甲状腺转移癌较灵敏(11/12),而 ^{67}Ga 对未分化的甲状腺癌较灵敏。Ling等报道了用 ^{201}Tl 平面显像测定38例病人的肿瘤位置,其灵敏度为88%,表明 ^{201}Tl 可成为甲状腺癌病人终生随访的主要临床常规,用以选择一些病人停甲状腺素后用 ^{131}I 进行治疗。Makimoto等报道了 ^{201}Tl 诊断原发性甲状腺癌灵敏度为80%,对颈部淋巴结转移为82%。作者认为, ^{201}Tl 可评价甲状腺冷结节、转移病灶、局部复发灶。

几位研究者比较了 ^{201}Tl 和 ^{131}I 在诊断分化良好的甲状腺癌转移的灵敏度,并与甲状腺球蛋白作了对比。有人分别报告了 ^{201}Tl 和 ^{131}I 对单纯或混合型Hurthle细胞转移癌的灵敏度,表明 ^{201}Tl 对单纯型Hurthle细胞转移癌的灵敏度为94%,混合型为100%;而 ^{131}I 对单纯型为14%,混合型为100%。作者认为, ^{201}Tl 是甲状腺癌合并Hurthle细胞癌患者随访的首选方

法。

Ramanna 等用²⁰¹Tl、¹³¹I 和甲状腺球蛋白分析法,对比研究了 52 例分化甲状腺癌。在甲状腺全切和未作根治的治疗组中,²⁰¹Tl 很少在甲状腺床内浓集,而¹³¹I 则能。在甲状腺全切、然后¹³¹I 根治组中,29%的病人甲状腺球蛋白水平上升,而²⁰¹Tl 在颈和胸部浓集,但¹³¹I 为阴性。作者认为²⁰¹Tl 在诊断、确定分化甲状腺癌方面比¹³¹I 灵敏,而¹³¹I 更适于测定术后残留的甲状腺组织。

²⁰¹Tl 同样用于区别良性与恶性甲状腺结节,其灵敏度达 100%,但 Tennvill 等认为单纯以甲状腺²⁰¹Tl 早期显像来区别良性与恶性甲状腺病灶是困难的,采用消除显像更特异些。一些研究者采用早期显像和延时显像,其结果令人鼓舞,但也有一些研究者对²⁰¹Tl 早期、延时显像区别良性与恶性甲状腺结节的价值提出质疑。

总之,关于铊诊断甲状腺癌作用的看法仍有分歧,多数研究者认为铊在甲状腺癌诊断上有价值,但这种价值尚未最后确定。因此,目前²⁰¹Tl 不能替代¹³¹I 的显像,但可与¹³¹I 互补,特别是对甲状腺癌病人¹³¹I 显像阴性、甲状腺球蛋白升高的病人,尤其是对 Hurtle 细胞瘤病人的随访。在甲状腺抑制下,测定癌转移是铊的另一个可能的用途。

采用 SPECT 和高剂量的铊,早期、延时显像可以帮助确定²⁰¹Tl 诊断甲状腺癌用途。

肺癌

几位研究者研究了²⁰¹Tl 在诊断肺癌中的作用。Tagawa 等报告了两例肺癌的多发性骨、脑转移,²⁰¹Tl 平面显像为阳性,而⁶⁷Ga 为阴性。Schweil 等用平面显像研究了 147 例肺癌病人,²⁰¹Tl 的灵敏度为 86%,但直径小于 2.5cm 的原发性肺癌病灶均为阴性;71 例纵隔转移中,只有 12 例扫描阳性(17%)。因此作者不提倡临床上在诊断或肺癌分期时采用²⁰¹Tl。另一方面,Tonami 等用铊 SPECT 显像对 23 例证实了肺癌的病人注射高剂量铊(8~10mCi)后,

最早 15 分钟、最晚 180 分钟获得图像,测出了所有原发性癌症(灵敏度 100%)。手术时发现 7 例病人累及纵隔,其中用²⁰¹Tl SPECT 发现 5 例(71%)。

Tonami 在另一报告中研究了 80 例肺癌,其中 29 例证实累及纵隔。SPECT 早期显像发现了 16 例(55%),延时显像发现了 22 例(76%)。对纵隔转移的特异性为 88%(7/51 假阳性),延时显像总准确率为 84%。作者认为,²⁰¹Tl SPECT 是检查肺癌及纵隔的好方法。

²⁰¹Tl 显像时可用靶本比来表示肺癌的组织学分类,靶本比为 1.8 时为良性肿瘤,2.1 时为鳞状细胞癌,2.2 时为小细胞肺癌,2.6 时为低分化腺癌。认为²⁰¹Tl 显像测定靶本比可以区别良性与恶性肿瘤,并给出组织学分类。

另一组研究发现,腺癌的²⁰¹Tl/⁶⁷Ga 摄取比最高(2±1.55);表皮样癌和小细胞癌较低,分别为 0.47±0.30 和 0.37±0.05。表明前组中²⁰¹Tl 的摄取高于⁶⁷Ga,而表皮样癌和燕麦细胞癌的铊摄取低于镓。

²⁰¹Tl 可用于随访对放疗和化疗有响应的病人,未发表的数据表明:对比²⁰¹Tl 和⁶⁷Ga,揭示²⁰¹Tl 可能具有用于评价治疗的响应和预后的潜力。这方面的文献很少,需要进一步的工作来确定铊在肺癌病人随访中的作用。

乳腺癌

乳腺癌对铊摄取的文献报道很少。Hisada 等报道了 2 例乳腺癌对²⁰¹Tl 的摄取。Sluysen 和 Hoefangei 用²⁰¹Tl 测定了 5 只荷乳腺癌鼠(11 个植入瘤,其中 5 个为激素依赖,6 个为非激素依赖)和 15 例病人(其中 8 例为原发性乳腺癌,7 例转移癌),用²⁰¹Tl 测出了直径为 2cm 的肿瘤,但没有统计鼠和人的检出率。鼠实验证实,²⁰¹Tl 在雌激素有响应的肿瘤中的摄取明显高于对雌激素无响应的肿瘤中的摄取。同样,他们认为²⁰¹Tl 适于检测原发性乳腺癌和转移癌。Schweil 等用²⁰¹Tl 检测出了 20 例原发性乳腺癌(100%),但 14 例有转移结节的病人中,²⁰¹Tl 只检出 3 例(21%)。Waxman 报告²⁰¹Tl 对原发

性乳腺癌的灵敏度为 97%，但有 38% 的腺瘤也呈阳性，8 例纤维囊性病无一例摄取 ^{201}Tl 。作者认为， ^{201}Tl 可以区别乳房纤维囊变与乳腺癌，并可用于选择一些病人做乳腺活检。综合所有病人和病灶， ^{201}Tl 测定乳房恶性肿瘤的特异性为 81%。

总之， ^{201}Tl 也许不能区别乳房恶性和良性病变，但 ^{201}Tl 可测定已知乳腺癌病人局灶和可能的远距离转移。

脑瘤

多形性胶质母细胞瘤是成年人最常见的原发性脑瘤，因为病灶内瘤细胞的多形性，病理学诊断恶性胶质瘤有时较困难；在诊断一些低度星形细胞瘤转恶变时也有同样的困难；恶性胶质瘤的另一个较困难问题是预测和监测化疗效果；处理和诊断恶性胶质瘤再一个主要问题是监测肿瘤复发和区别其与辐照所致坏死区，而 CT 和 NMR 很难把辐照坏死部分与残留肿瘤或复发灶加以区别。

已证实原发性脑瘤中 ^{201}Tl 的浓集可用于对恶性胶质瘤的诊断、分级低恶性肿瘤恶变及复发的随访监测。 ^{201}Tl 的一个优点是它不能在正常脑组织内浓集，肿瘤摄取灶易区别，易获得高的靶本比，适于 SPECT 显像和确定肿瘤数目。

肿瘤内 ^{201}Tl 的浓集减少说明经化疗或放疗后，肿瘤细胞已被破坏或死亡，如果是这样，该特性可监测脑瘤治疗效果。Kaplan 等用 ^{201}Tl 对 29 例已证明了肿瘤转移的病人平面显像发现， ^{201}Tl 优于 X 射线、CT、 ^{67}Ga 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{GH}$ 。他们发现铊测定成活肿瘤比其它核素准确，而且跟固醇类激素对铊显像影响很小。Black 和 Kim 等报告吸收铊的肿瘤与健侧脑组织比较，得到肿瘤摄取指数与原发脑瘤组织学分类相关。Slizofski 等报告了 14 例治疗前、12 例治疗后的结果，再一次表明铊的吸收反映了肿瘤的分类，且比 CT、MRI 更准确揭示肿瘤复发。

另一个技术是采用 ^{18}F -脱氧葡萄糖 (FDG) 行 PET，结果表明该法可用于恶性胶质

瘤的诊断、分类和生存的预测，但 PET 是一个复杂、昂贵的技术，在大部分医学中心不能普及。

骨和软组织肉瘤

Ramanna 等用 ^{201}Tl 平面显像研究了 38 例病人，其中 18 例为骨肉瘤、6 例为 Ewing 肉瘤、14 例为软组织肉瘤。20 例化疗后的病人重复了 ^{201}Tl 显像，其中 19 例显像结果的改变与病情的改善或进展相一致。同时对部分病人化疗前后用 ^{67}Ga 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MDP}$ 全身骨扫描，显像结果与临床上肿瘤的改变的相关性较差。作者认为 ^{201}Tl 在用于骨和软组织的评价随访方面优于 ^{67}Ga 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MDP}$ 。Nishizwa 等采用靶本比预测 14 例软组织肉瘤治疗的响应，他们发现靶本比低预示治疗响应好，靶本比高者治疗响应差，而且有转移的可能。

单发骨病灶

单发骨病灶，特别是在骨外恶性肿瘤时，临床上常需活检以便病源学分类。Elgazzar 采用铊研究了 28 例单灶骨病变，试图寻找一种非介入法以区别良性与恶性瘤。8 例恶性瘤中，7 例对 ^{201}Tl 有明显的摄取，靶本比大于等于 3；第八例为淋巴瘤，靶本比为 2.35 (该例曾化疗)。20 例良性瘤中只有一例 (为结核病) 的靶本比大于 2 (2.3)，其余病变部位摄取少，靶本比低于 2。还需作进一步的研究以便确认这种非创伤性的、能在短时间、低剂量的条件下得到结果的显像法的可靠性。

头和颈部癌症

区别头颈部的辐照坏死与其它癌症复发的并发症是很重要的，因为再次手术探查过于复杂。Elgazzar 等研究了五例颈部癌症，表明 ^{201}Tl 可用于区别肿瘤复发与辐照坏死区，但还需更多的病例研究证实 ^{201}Tl 在该领域的应用价值。最新报告发现 ^{201}Tl 可用于诊断甲状腺癌、乳腺癌、肺癌、骨肉瘤等肿瘤复发，以区别辐射坏死。

淋巴瘤

Hisada 报告了 13 例淋巴瘤对铊摄取，诊断灵敏度为 54%。Schweil 等报告了测定纵隔

淋巴瘤的灵敏度为85%，但总的例数也只有13例，肿瘤大小为4cm~9cm，而2例各为5cm的肿瘤未能测出。作者同时用铊测定了纵隔外(颈部和锁骨上)的淋巴节扩散，他们对结果不满意，认为关键的因素在于肿瘤大小。此外两例腹部淋巴瘤所见提示在高生理活性区的肝、脾、肾和内脏等部位的判图复杂。

与 AIDS 相关的 Kaposi 肉瘤

已知 AIDS 病人 Kaposi 肉瘤具侵犯性，与非 AIDS 病人相比则更趋向于侵犯外表皮肤。

Lee 等报告了 9 例 Kaposi 肉瘤，测定了其中 8 例的不同部位，包括：淋巴结、肺、皮肤、口腔、阴道等，在注射后 3 小时显像，摄取更明显。同一报告用²⁰¹Tl 显示了与 AIDS 相关的 3 例肺 Kaposi 肉瘤，但⁶⁷Ga 为阴性。

除²⁰¹Tl 外，^{99m}Tc - MIBI 和^{99m}Tc - HMPAO 在肿瘤显像和治疗效果的随访有一定的意义。

[Nucl Med Commun 1993, 14(2), 96~103(英文)]

张锦明节译 田嘉禾校

肺闪烁显像：一种较简便的方法

de Berg JC, Pauwels EXJ

摘要：应用灌注和通气闪烁显像显示肺栓塞的价值已有很多报道。在介绍^{99m}Tc 标记聚合白蛋白作为肺显像药物之后，这种方法已使用了二十多年，但这个领域仍需开发，本文回顾了一些与本课题有意义的观点。

目前，肺的放射性核素显像用于诊断肺栓塞仍是一种有争议的监测检查。肺栓塞预测性调研结果(PIOPED 研究)给予了一些提示，但结果仍不肯定。可喜的是呈现“低度可能性”的肺闪烁显像在诊断肺栓塞出现的可能性较小，而“高度可能性”的肺闪烁图像通常提示肺栓塞的存在。不幸的是，仅有少数病人呈现上述两种异常的闪烁图，不过，这也许不仅是因为病人的倾向性，而且是由于解释肺扫描的 PIOPED 标准的约束。介于“低度可能性”和“高度可能性”的中间型肺(intermediate lung)闪烁图像在诊断肺栓塞上仍存在困难，其预测的价值不大。

是否与肺栓塞有关的一些病理生理学过程对解释 V/Q 闪烁影像有不利影响，这个问题已被提出，所以理解这些过程会使我们懂得为何解释有些 V/Q 结果仍会有困难。

作出正确诊断的关键是取决于与急性血栓栓塞有关的病理生理变化，这些变化可分为两个主要的类型：肺灌注的变化和通气的变化，前者与肺血管阻力及肺血管渗透速率改变的影响有关，而通气的变化主要取决于支气管狭窄和

支气管痉挛的影响。

由于大血栓所致，机械的栓塞(限定在邻近于肺泡循环的血管内各种大小的栓子)与增加的肺血管的阻力无明显关系，因为至少 50% 到 60% 的肺血管横断区域的栓塞发生在这种阻力增加之前，而这种阻力的增加通常因在横断区域的增加和灌注肺带的补充所代偿。另一方面，小的血栓(限定为阻塞肺微循环血栓)可损伤血管而引起肺血管渗透性增强，损伤的多少取决于微栓塞的部位、大小以及机械损伤部位周围更多血管的内皮损伤情况。此外，血管渗透性的增加导致肺水肿及血管外蛋白浓度的增加。血管的损伤可能是严重的，甚至因肺动脉压力的增加而导致血管壁的断裂，特别是与下降的肺血管顺应性并存。

细胞机制也作用于灌注的变化。在正常情况下，血管内皮释放维持肺血管紧张度的物质，如前列腺素 I₂ 和内皮松弛因子。它也参与将前列腺素 E₁、去甲肾上腺素、5-羟色胺和缓激肽转换为非活性的代谢产物。在损伤的内皮，这个过程不进行，并且血管紧张度失控，从而导致肺