

文章编号: 1001-098X(2003)03-0097-04

· 专家论坛 ·

奥曲肽及其类似物用于肿瘤诊断的进展

叶大铸¹ 马寄晓²

摘要: 简要综述¹¹¹In-奥曲肽和⁹⁹Tc^m-NeoTec在肿瘤诊断中的应用, 其对类癌、甲状腺髓样癌、来自胰腺或上消化道的神经内分泌肿瘤的诊断和随访有重要价值, 对失去摄碘功能的分化型甲状腺癌、甲亢性突眼、肉样瘤病的肉芽肿过程也可得到阳性结果。应用放射性核素标记的生长抑素类似物使肿瘤成功的显像, 可发展并应用标记的类似物来治疗这些肿瘤。生长抑素类似物的标记技术扩展了应用其他肽类进行分子显像的研究兴趣。

关键词: 奥曲肽; 生长抑素; 嗜铬细胞瘤; 副神经节瘤; 神经母细胞瘤; 甲状腺髓样癌

中图分类号: R817.4 文献标识码: A

Advances in tumor diagnosis with labeled somatostatin analogues

YE Da-zhu¹, MA Ji-xiao²

(1. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, 10021, USA;

2. Shanghai Jiaotong University Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

Abstract: Values of ¹¹¹In-octreotide and ⁹⁹Tc^m-NeoTec in tumor diagnosis are briefly reviewed. There are great values in diagnosis and follow up for patients with carcinoid tumor, medullary cancer of thyroid, and neuroendocrine tumors from pancreas or upper respiratory tract. Somatostatin receptors are also distributed in organs outside the classical neuroendocrine tissues. Positive studies are also found in patients with differentiated cancer of thyroid whose tumor have lost iodide concentrating ability, exophthalmos in Graves' disease or granulomatous process in sarcoidosis. The successes of tumor imaging with labeled somatostatin analogues have led to the development of radionuclide therapy for these tumors with the labeled analogues. The techniques in labeling of somatostatin analogues have also led the expanded interests and studies of other peptides in molecular imaging.

Key words: octreotide; somatostatin; pheochromocytoma; paraganglioma; neuroblastoma; medullary thyroid cancer

近几年来, 随着超声、CT、MRI 诊断学的进步, 许多早期的肿瘤可以得到及时诊断, 并对肿瘤蔓延的程度、分期的确定、治疗后的追踪、复发早期的断定等都有相当大的贡献。核医学方面也有许多灵敏度相当高的放射性显像药物, 在功能方面加强了对肿瘤病理生理和生化的更进一步认识, 例如 ⁶⁷Ga、²⁰¹Tl、⁹⁹Tc^m-MIBI (⁹⁹Tc^m-二甲基异丁基异腈)、tetrafosmin、五价的 DMSA (二巯基丁二酸) 等。但是, 这些放射性药物都缺乏对肿瘤诊断的特异性。目前, 除放射性碘能被分化型甲

状腺癌摄取、为数甚少的特异性单克隆抗体、放射性碘标记的 MIBG (间碘苄胍) 诊断一些神经内分泌肿瘤 (嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、神经母细胞瘤) 外, 我们仍然缺乏对肿瘤具有更高特异性的药物。

1 生长抑素及其类似物的性能

生长抑素 (somatostatin) 对体内许多器官的功能都有作用, 但这种由 14 个氨基酸合成的生长抑素在体内的作用时间只有 2 min, 而且对 5 种 SSTRs (生长抑素受体) 的作用、亲和力、饱和性、产生作用的水平的高低都不一致。与生长抑素有关的人工合成的类生长抑素中, 只有 8 个氨基酸的奥曲肽在体内的作用能达到 2h, 用放射性碘 (特别是 ¹²⁵I) 或 ¹¹¹In 标记的奥曲肽与 SSTR2、SSTR5 结合力最高, 已在人体及动物身上进行了相

收稿日期: 2002-12-02

作者简介: ①叶大铸(1926-), 男, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (USA, New York, 10021) 教授, 主要从事核医学研究。

②马寄晓(1926-), 男, 上海交通大学第六人民医院核医学科 (上海, 200233) 教授, 主要从事临床核医学研究。

当广泛的研究^[1,2]。1989年,¹¹¹In标记的奥曲肽(pentriotide)被FDA(美国国家食品与药物管理局)批准,作为神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor)诊断用放射性药物。

2 奥曲肽诊断神经内分泌肿瘤

奥曲肽显像,能检出脑瘤、脑膜瘤、各种脑下垂体的腺瘤。但是,目前CT、MRI对脑瘤检查的效果很好,除了要进一步了解这些肿瘤SSTRs的情况,¹¹¹In-奥曲肽的检查也许不必要。

对嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、神经母细胞瘤患者^[3],使用MIBG检查的经验已相当成熟,尽管少数患者可能用奥曲肽能测出MIBG阴性的病灶,但是我们认为这些肿瘤患者不必使用奥曲肽的检查,我们的对象是许多与胺前体摄取与脱羧(amine precursor uptake and decarboxylation, APUD)有关的肿瘤,特别是类癌瘤^[4]、胰腺及消化道神经内分泌肿瘤^[5]、甲状腺髓样癌^[6]等。除了非小细胞肺癌^[7],许多上皮细胞肿瘤的细胞组织切片中都能查出细胞分化程度的高低,也能检出受体不一的神经内分泌细胞。我们也希望奥曲肽的影像对乳腺癌^[8]、前列腺癌、软骨肉瘤的检查稍有贡献,虽然一些病灶的¹¹¹In-奥曲肽也会呈阳性,但是诊断价值不大,目前检查对象仍以神经内分泌肿瘤有关的疾病为主^[9,10]。

3 奥曲肽显像技术

使用¹¹¹In($T_{1/2}=2.8$ d)标记的奥曲肽,静脉注射222MBq(6mCi,制剂中含10 μ g奥曲肽),注射后4~5h作SPECT全身扫描(探头以3cm/min移动)。全身检查完后,可作腹部骨盆的SPECT,24h后再作全身检查(探头以4cm/min移动)。SPECT检查以颈部胸部为主,找到病灶的效果:24h的检查比4~5h的检查稍好。正常人肝、脾、肾为摄取量最大的器官,偶尔可以看到甲状腺的轻度摄取;用¹²⁵I标记的奥曲肽由胆管排除到胆囊,故有时能看到胆囊,¹¹¹In的检查则很少看到。4~5h内的检查,很少看到大肠的摄取。检查前一天晚上使用缓泻剂,可以减少第二天大肠中的放射性药物,减低对胰腺附近病灶的干扰。50%以上¹¹¹In标记的奥曲肽在6h以内能从肾脏排除,饮水、利尿剂无法减低肾脏的摄取,注射氨基酸减低肾

脏的辐射剂量,只用于治疗病人身上。一般,嗜铬细胞瘤及神经母细胞瘤常发生在肾上腺附近,而高度肾脏的摄取,常妨碍我们的检查效果,因此采用MIBG比较适合,但是MIBG有腮腺摄取的机会,如怀疑有附近颈部淋巴腺病灶,用奥曲肽检查较为理想^[11,12]。

NeoTec是用⁹⁹Tc^m标记的类生长抑素depreotide,药盒中有50 μ g,其对生长抑素受体SSTR2、SSTR3、SSTR5结合力最高(¹¹¹In标记的奥曲肽只对SSTR2及SSTR5有高结合力)。患者可注射740~1110 MBq(20~30 mCi)⁹⁹Tc^m标记的NeoTec,3~4h后作全身的检查,探头以8 cm/min移动,按肿瘤的部位,再决定操作SPECT的检查部位,目前多用来检查的肿瘤是非小细胞肺癌^[7],因此SPECT以胸部为主。

4 奥曲肽诊断消化道肿瘤

类癌瘤是一种发展缓慢的肿瘤,多半发生在大、小肠中,但是也会发生在胸部或其他内脏,肿瘤大小不等,SSTRs的分布、产生内分泌激素引起全身症状的程度也不一致。少数患者,因为产生过高的HIAA(hydroxylindoleacetic acid)而出现面红、心跳、腹泻的症状,称为类癌综合征(carcinoid syndrome)。虽然许多学者用MIBG检查类癌病的效果也不错,但是,用¹¹¹In-奥曲肽检查的结果更可靠。阑尾的类癌病,超过2 cm时便会出现症状;大小肠的类癌病常因为肠道梗阻、出血而被发现。大小肠的类癌病一半以上会转移到肝脏,许多原发病灶不明的肝转移,细胞学检查发现是类癌病的转移,奥曲肽对此类转移灶检查的效果甚好。许多患者因在细胞组织检查中发现神经内分泌细胞的存在,临床医生希望用奥曲肽检查,以便能找到原发或其他病灶的所在。

胰腺、肠胃系统有许多与APUD有关的神经内分泌肿瘤^[3]。它们分布的部位很广,没有一定的规律,大小不等,常常引起不同的症状,并且,除了手术切除,症状不会消失;许多肿瘤都容易在CT、MRI、超声波检查中找到,甚至在腹腔内用内镜配合超声波的技术也难以发现。¹¹¹In-奥曲肽不仅在体外全身检查可以找到肿瘤的位置,而且可以在手术台上使用伽玛探头找到较小的肿瘤。奥曲肽检查的灵敏度能达到80%左右,比其他检

查的稍高,简单安全可靠,可以避免使用静脉导管取血检查内分泌激素水平或选择性动脉血管造影(selective arteriography)等危险性比较大的检查方法。

与APUD有关的神经内分泌肿瘤大都有SSTR2的存在,分别产生不同的内分泌激素,引起病理生理和生化的改变。虽然发病率不高,但常属多发性内分泌腺瘤,如胃泌素瘤、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤等。

胃泌素瘤在内科书亦称 Zollinger-Ellison 综合征,发病率仅为百万分之一,其不仅过度分泌胃酸,而且空腹血清胃泌素(gastrin)常超过500 pg/mL,患者发生多处难治性胃溃疡,这种溃疡易并发胃出血、穿孔。研究表明,奥曲肽检查的发现率约有80%。

胰岛素瘤一般可以通过CT、MRI、超声检查而被发现,较大的肿瘤往往只有一个,小的肿瘤常常有多个,可分布在胰腺的任何部位。患者产生不适当的低血糖(inappropriate hypoglycemia),血中胰岛素C-肽过高、胰岛素原增加。奥曲肽的检查可以协助找到一些可以切除的肿瘤^[14]。

胰高血糖素瘤发病率更低。患者胰腺的 α 细胞分泌过高的胰高血糖素,除产生与糖尿病相似的症状外,也会发生舌炎、唇干裂、皮肤病等症状。肿瘤发生在胰头、胰体、胰尾或许多地方。应用奥曲肽显像能见到多数胰高血糖素瘤。

此外,血管活性肠多肽瘤可产生严重的腹泻失水,导致血中电解质紊乱。还有许多肿瘤,产生各种不同的内分泌激素,例如生长抑素、胆囊收缩素等,这些内分泌激素也可以用各种放射性核素标记,作为更灵敏的诊断、治疗药物。

5 奥曲肽诊断甲状腺癌

¹¹¹In-奥曲肽检查,有时可以看到甲状腺。分化型甲状腺癌患者,日久后常失去摄碘的能力,病人血清甲状腺球蛋白高度上升^[15]。¹⁸F-FDG PET可以发现一些病灶,¹¹¹In-奥曲肽或⁹⁰Tc-NeoTec也能找到病灶的所在。¹¹¹In-奥曲肽的价值在于甲状腺髓样癌方面。这种从滤泡旁c细胞产生的肿瘤,甲状腺被全部切除后,遗留的一些细胞能产生降钙素伴有癌胚抗原增高,CT、MRI、超声、癌胚抗原单克隆抗体全身检查、¹⁸F-FDG PET、MIBG的检查都

能找出病灶的所在。甲状腺髓样癌病理切片中85%有SSTRs,其中2/3至少有一种受体的存在,因此使用奥曲肽的检查是可行的,虽然这种检查的结果还不太令人满意。目前,这种检查常常是内分泌医生们最需要的核医学检查内容之一。

6 其他

默克尔细胞癌(Merkel cell carcinoma)也是与APUD细胞有关的肿瘤,多见于中老年人头皮或其他部位,生长快,易转移。目前主要采取前哨淋巴结检查手段,以便早期切除有问题的淋巴结,而奥曲肽影像的价值不大。

用¹¹¹In-奥曲肽或⁹⁰Tc-NeoTec检查非小细胞肺癌的结果相当成功。奥曲肽阳性的患者可以协助了解细胞生物学方面的特点,也许对治疗有些帮助。对于乳腺癌^[6]、淋巴瘤,目前用¹⁸F-FDG PET的检查效果远超过奥曲肽影像。

奥曲肽也能查出肉样瘤的病灶,但是⁶⁷Ga检查效果相当可靠,也许不必再用另一种检查方法。

突眼是甲亢的常见的并发症,从奥曲肽影像不仅可以测定突眼的程度,而且可以根据奥曲肽摄取程度来判断治疗的效果^[16]。

用大剂量¹¹¹In-奥曲肽治疗神经内分泌肿瘤的效果也相当不错^[17]。目前,在欧洲,已用⁹⁰Y标记的lanreotide(somatuline)治疗神经内分泌肿瘤,效果也不错^[18,19]。此外,¹⁷⁷Lu(镥)标记的奥曲肽对SSTR2的结合率很高,⁶⁴Cu标记的奥曲肽也在治疗试用中。

类生长抑素除了对神经内分泌肿瘤的诊断及治疗上有重大的贡献,通过许多肽类化合物的人工合成、标记多肽化合物技术的发展,对目前细胞分子显像及生物导弹的治疗也有很重要的贡献。

参考文献:

- [1] Boerman OC, Oyen WJG, Corstens FHM. Radio-labeled receptor binding peptides: a new class of radiopharmaceutical[J]. Semin Nucl Med, 2000, 30: 195-208.
- [2] Meko JB, Doherty GM, Siegel BA, et al. Evaluation of somatostatin receptor scintigraphy for detecting neuroendocrine tumors[J]. Surgery, 1996, 120: 975-984.
- [3] Slooter GD, Mearadji A, Breeman WAP, et al. Somatostatin receptor imaging, therapy and new strategies in patients with neuroendocrine tumors[J]. Brit J Surg, 2001,

- 88: 31-40.
- [4] Warner RRP, O'Dorisio TM. Radiolabeled peptides in diagnosis and tumor imaging: clinical overview[J]. Semin Nucl Med, 2002, 32: 79-93.
- [5] Merrell RC. Octreotide scintigraphy[J]. Ann Surg, 1996, 264: 117-118.
- [6] Papotti M, Kumar U, Volante M, et al. Immunohistochemical detection of somatostatin types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid [J]. Clin Endocrinol, 2001, 54: 641-649.
- [7] Menda Y, Kahn D. Somatostatin receptor imaging of non-small cell lung cancer with ^{99m}Tc depreotide[J]. Semin Nucl Med, 2002, 32: 92-96.
- [8] van de Wiele C, van Belle S, Sieghers G, et al. Receptor imaging in breast carcinoma: future prospects[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28: 675-679.
- [9] Virgolini I, Traub T, Leimer M, et al. New radiopharmaceuticals for receptor scintigraphy and radionuclide therapy[J]. Quant J Nucl Med, 2000, 14: 50-58.
- [10] Lamberts SWJ, de Herder WW, Hofland LJ. Somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of cancer [J]. Trends Endocrinol Metab, 2002, 13: 451-457.
- [11] McCarthy KE, Woltering EA, Epennan GD, et al. In situ radiotherapy with ^{111}In pentetreotide: initial observations and future directions[J]. Cancer J, 1998, 494-502.
- [12] Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging[J]. Semin Nucl Med, 2002, 32: 84-91.
- [13] Buetow PC, Miller DL, Parrino TV, et al. Islet cell tumors of the pancreas: Clinical, radiologic, and pathologic correlation in the diagnosis and localization[J]. Radiographic, 1997, 17: 1010.
- [14] Marcos HB, Libutti SK, Alexander HR, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: Spectrum of appearance at CT and MR imaging of with histopathologic comparison[J]. Radiology, 2002, 203: 751-758.
- [15] Valle N, Catargi B, Ronei N, et al. Evaluation of Indium 111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients with negative radiiodine scintigraphy[J]. Thyroid, 1999, 9: 583-589.
- [16] Krassas GE, Dumas A, Kaltsas T, et al. Somatostatin receptor scintigraphy before and after treatment with somatostatin analogues in patients with thyroid eye disease [J]. Thyroid, 1999, 9: 47-52.
- [17] Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases[J]. Appl Radiat Isot, 2002, 57: 749-763.
- [18] Oberg K. Established clinical use of octreotide and lanreotide in oncology[J]. Chemotherapy, 2001, 47: s 40-s 63.
- [19] Signore A, Annovazzi A, Chianelli M, et al. Peptide radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28: 1555-1556.
- *****

·书讯·

全国高等医学院校教材《核医学要点与自测》书讯

与五年制全国高等医学院校《核医学》教材配套的《核医学要点与自测》(包括各种试题、病例分析及参考答案)已经出版,本书由北京大学第一医院核医学科主任王荣福教授主编,它将大大方便教师教学和有利于学生复习,同时为核医学专业资格、核医学技术专业资格晋升及报考研究生考试提供了很好的复习素材。

本书价格每本15元,另加购书款10%的挂号邮资。需购者请与北京大学第一医院核医学科胡怀湘医师联系,邮编:100034,电话:010-66171122-2732或4732。