

放射免疫显像在妇科肿瘤中的研究与应用

薛艳 安瑞芳

【摘要】 放射免疫显像是利用肿瘤相关单克隆抗体与肿瘤抗原特异性结合的原理,通过放射性浓集区强度的不同而显示出肿瘤病灶,故在肿瘤的诊断中发挥着重要的作用。本文综述近年来在妇科肿瘤中的研究与应用的进展。

【关键词】 放射免疫检测;卵巢肿瘤;子宫内膜肿瘤;宫颈肿瘤;妊娠滋养细胞疾病

【中图分类号】 R737.3, R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)01-0036-03

A research on radioimmunoimaging and its application in diagnosis of gynecological tumors

XUE Yan, AN Rui-fang

(Department of Gynecology and Obstetrics, The First Hospital of Xian Jiaotong University, Xian 710061, China)

【Abstract】 Radioimmunodetection (RII) is the new diagnostic way combined immunology and radiology. It bases on the theory that tumor associated antigen can combine with antibody specially, and then show the tumor lesion position according to the different intensity of nucleus, so it plays an important role in the process of diagnosing tumour. In this article, reviewed the advancement of RII about the investigation and application in gynecological tumor.

【Key words】 Radioimmunodetection; Ovarian neoplasms; Endometrial neoplasms; Cervix neoplasms; Gestational trophoblastic disease

肿瘤的放射免疫显像(radioimmunoimaging, RII)是利用肿瘤相关单克隆抗体与肿瘤抗原结合的特异性,经放射性核素标记后注入人体而特异性识别肿瘤抗原,根据放射性浓聚区在体内的分布显示出肿瘤病灶部位,是一种将免疫学与影像学相结合的新的诊断技术。标记的抗体在肿瘤部位可形成放射性浓聚区(热病变),或者由于肿瘤中心部位组织坏死而形成放射性浓聚甚低或较低(冷病变)的区域。由于标记抗体针对的是相应的肿瘤相关抗原(tumour associated antigen, TAA),而只有存活的癌细胞才有可能表达 TAA,因此 RII 具有能够判别病灶是具有存活癌细胞的肿瘤组织,还是仅仅是坏死组织的能力,即所谓的功能性诊断能力。研究发现,核素标记的单克隆抗体的聚集可以在 γ 探针的帮助下进行评估用来诊断疾病^[1,2]。

RII 在妇科肿瘤患者的诊断中显示出了极为重要的价值。近年来关于这方面的研究较多,现就其在妇科肿瘤中的运用作一综述。

1 妊娠滋养细胞疾病

为探讨 RII 对人绒毛膜裸鼠皮下移植瘤的显像效果, Wan 等^[3]用 ¹³¹I 标记的小鼠抗人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)单克隆抗体对人绒毛膜裸鼠皮下移植瘤模型进行 RII:以正常小鼠 IgG 作为对照,观察显像效果,并测定不同组织中的放射性活度,计算肿瘤/非肿瘤放射性比值(T/NT),结果发现在注入标记抗体后 24h,移植瘤部位即可见放射性浓聚,并随时间的推移而浓聚增强,72~96h 后肿瘤可以清晰显像,可显像的最小移植瘤直径为 0.8cm; T/NT 亦随时间的推移而增高,并明显高于对照组,故认为 RII 能有效地对人绒毛膜裸鼠皮下移植瘤进行显像。随后, Wan 等^[4]又应用 ¹³¹I 标记的小鼠抗 HCG 单克隆抗体对 21 例恶性滋养细胞病患者进行 24 例次 RII,观察其对病灶的定位效果,结果发现 24 例次 RII 中,阳性 13 例次(其中假阳性 1 例次),阴性 11 例次(其中假阳性 2 例次)。病灶定位的灵敏度为 85.7%,特异度为 90.0%,准确率为 87.5%;在 8 例手术患者中,RII 所见与病理及免疫组织化学检查结果相符。从而认为,RII 可以有效

作者单位: 710061, 西安交通大学第一医院妇产科

通讯作者: 安瑞芳(E-mail: anruifang@163.com)

地进行恶性滋养细胞疾病病灶的定位。

2 卵巢癌

卵巢癌恶性程度高,其死亡率居女性生殖系统肿瘤第一位,5年生存率始终停留在30%,主要因为卵巢癌早期无症状,病情进展快,当出现临床症状时,80%的患者处于晚期^[5]。虽可采用手术及化疗,但因其复发率很高,且缺乏敏感的随访指标,给治疗带来了很大的困难。近20多年来的文献报道,RII对盆腔内卵巢癌的诊断准确率绝大多数在85%以上,其中腹腔注射途径的显像率更高达90%以上,为判断卵巢癌患者手术和化疗等综合治疗后残存病灶的存在、淋巴结是否转移提供了有力的客观观察指标。Classe等^[6]认为,与卵巢癌传统的诊断方法相比,RII为卵巢癌更加精确的分期提供了一种新的辅助手段。

使用免疫标记的单克隆抗体显著提高了发现肿瘤抗原的能力,也因此改善了在体肿瘤的诊断和治疗。目前,卵巢癌的治疗仍然是一个具有挑战性的医学问题。对于首发的或二次复发的卵巢癌患者,已有了用放射免疫显像进行诊断的临床试验。Kalo-fonos等^[7]认为,通过抗体介导的RII可以提高对卵巢癌病灶的定位,但何种类型的抗体是最适合的,目前仍不够清楚,有待于进行更大的前瞻性的研究。

由于非侵袭性检查手段的低准确性,对于复发的卵巢癌的诊断常借助于再次的剖腹手术,为了找到一种可用的非侵袭性的诊断方法,Magnani等^[8]提出了持续性卵巢癌的三步RII法:对30例患者从静脉依次注射生物酰基化单克隆抗体MOv18和B72.3注射液、抗生物素蛋白-抗链球菌素注射液及¹¹¹In标记的生物素,所有患者在2h后进行显像,显像后3~4d行外科手术,取有显像的病灶进行活检,结果21例患者为真阳性,5例患者为真阴性,4例患者为假阳性,无一人为假阴性,诊断的灵敏度、阳性预测值和阴性预测值分别为87%、84%和100%。如果这一方法可以得到大样本研究的证实,则将成为卵巢癌术后患者随访的一个合乎成本效益的方法,因为该方法避免了剖腹手术。

RII也可用于卵巢癌术前和术中的预测与随访。Lieberman等^[9]用^{99m}Tc标记的鼠全IgG单抗-170在术前对卵巢组织进行显像来预测手术中的发现:患者年龄为42~83岁,平均为60.3岁,经显像后的10d之内所有患者都进行了剖腹探查术,结果18例

患者经病理学证实是交界性或侵袭性卵巢癌,所有原发恶性病灶和转移病灶(包括肝内的转移病灶)在显像中都产生了阳性结果,而且发现了CT和B超无法发现的浆膜层的转移病灶;但是在9例病理改变为良性的患者中有6例发现了假阳性的抗体定位。因此,作者认为^{99m}Tc-标记的单抗-170可用于卵巢癌患者的检查,但是其较差的特异性仍需要手术证实。

3 子宫内膜癌

Pelosi等^[10]为了研究早期子宫内膜癌患者的sentinel结定位的可行性,对2000年9月~2001年5月就诊的11例子宫内膜癌患者在行腹腔镜辅助经阴道子宫全切术、双侧输卵管和卵巢全切术、双侧盆腔淋巴清扫术的同时进行了腹腔sentinel定位的检查:^{99m}Tc标记的胶体注射液在术前24h注射,蓝染液在术前从宫颈的3、6、9、12点处注射,通过淋巴闪烁显像发现了17个淋巴结,在剖腹手术中发现了相同的定位;通过组织学分析,其中14个是阴性,3个是阳性转移;在患者接受蓝染之后,采用 γ 探针检测也得到相同的定位。因此作者认为,^{99m}Tc标记的胶体注射液和活性蓝染液是发现早期子宫内膜癌一个有利的工具。

4 子宫颈癌

Yuan等^[11]曾在子宫颈黏液细胞癌无胸腺小鼠移植瘤的模型中评价过用¹¹¹In标记单克隆抗体CX99的RII的效果,研究表明,在静脉注射单抗后48h,异种移植的肿瘤组织与其他部位的组织相比有较高的结合活性,故认为对于子宫颈癌,特别是盆腔的肿瘤,¹¹¹In-CX99单克隆抗体有潜在的诊断价值;用该标记抗体连续6d注入用CC7T细胞株在无胸腺小鼠建立的子宫颈癌移植瘤模型小鼠,采用 γ 探测仪检测发现,在注射后的初期,肝、肾、肺都表现出高的放射活性,但随着时间的推移,肿瘤组织的显像率不断升高,表现出了延迟分辨肿瘤组织和非肿瘤组织的效果,除了脾脏,T/NT在第4日和第7日分别为1.18~32.70和1.14~39.35,进一步证明了¹¹¹In-CX99单克隆抗体的RII对于定位子宫颈癌的可行性。

Chrastina等^[12]研究了¹²⁵I标记的鼠源性单克隆抗体M75在人子宫颈癌裸鼠移植瘤模型中定位的应用潜力:M75可以识别碳酸酐酶IX(carbonic anhydrase IX, CAIX),这种酶可由缺氧诱导产生,它

的表达和子宫颈癌密切相关, 研究证实 ^{125}I -M75 单抗对于子宫颈癌及其转移灶有诊断的潜力。

综上所述, RII 能够及早发现复发病灶, 有效指导临床采取积极治疗措施, 使患者避免不必要的痛苦和心理负担, 为妇科肿瘤的诊治与随访工作提供一个有效的手段。但是, 如何找到更为特异和有效的抗体, 提高肿瘤组织的显像率也是今后 RII 研究所面临的挑战。

参 考 文 献

- 1 Buchsbaum DJ. Imaging and therapy of tumors induced to express somatostatin receptor by gene transfer using radiolabeled peptides and single chain antibody constructs. *Semin Nucl Med*, 2004, 34 (1): 32-46.
- 2 Dimitrov G, Iovchev I, Nikolov S. Radioimmunoguided surgery—a new stage of therapeutic management of oncological patients. *Khirurgiia(Sofia)*, 2000, 56(5-6): 68-70.
- 3 Wan X, Zhang D, Yang X. Radioimmunodetection of human trophoblastic cancer xenograft in nude mice. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 1999, 21(5): 342-344.
- 4 Wan X, Yang X, Song H. Radioimmunodetection in the diagnosis of trophoblastic disease. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 1999, 34 (11): 664-666.
- 5 Ozols RF, Rubin SC, Thomas GM, et al. Epithelial ovarian can-

cer. principles and practice of gynecologic oncology. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000, 981-1058.

- 6 Classe JM, Fontanelli R, Bischof-Delaloye A, et al. Ovarian cancer management. Practice guidelines for nuclear physicians. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 48(2): 143-149.
- 7 Kalofonos HP, Karamouzis MV, Epenetos AA. Radioimmunoscintigraphy in patients with ovarian cancer. *Acta Oncol*, 2001, 40 (5): 549-557.
- 8 Magnani P, Fazio F, Grana C, et al. Diagnosis of persistent ovarian carcinoma with three-step immunoscintigraphy. *Br J Cancer*. 2000. 82(3): 616-620.
- 9 Lieberman G, Buscombe JR, Hilson AJ, et al. Preoperative diagnosis of ovarian carcinoma with a novel monoclonal antibody. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183(3): 534-540.
- 10 Pelosi E, Arena V, Baudino B, et al. Preliminary study of sentinel node identification with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ colloid and blue dye in patients with endometrial cancer. *Tumori*, 2002, 88(3): S9-S10.
- 11 Yuan CC, Tsa LC, Shyong WY, et al. Radioimmunodetection of cervical carcinoma xenografts with (^{111}In) -labeled MAb Cx-99 detected by a hand-held gamma detector. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2002, 23(3): 178-182.
- 12 Chrastina A, Pastorekova S, Pastorek J. Immunotargeting of human cervical carcinoma xenografts expressing CA IX tumor-associated antigen by ^{125}I -labeled M75 monoclonal antibody. *Neoplasma*, 2003, 50(1): 13-21.

(收稿日期: 2005-03-28)

(上接第 16 页)

之后逐步下降, 从研究中看出, ^{188}Re -奥曲肽可较特异地与人非小细胞肺癌移植瘤相结合, 其在肿瘤内的分布具有较高的 T/NT, 有望用于表达 SSTR 肿瘤的核素靶向治疗。

由图 1、4 可以看出, ^{188}Re -奥曲肽经静脉给药在肝、肾及肠道等非靶器官还是分布较多, 持续时间较长, 可能对正常组织器官产生放射性损伤, 这可能是当前受体介导核素靶向治疗急需解决的首要问题。由于核素标记的生长抑素类似物在动物体内的分布和代谢与生长抑素类似物及标记方法的不同密切相关, 有必要进一步改进标记方法和研制出特异性更高的生长抑素类似物, 减少肝胆对标记物的摄取, 从而减少其在肠道的分布和放射性损伤。当前, 可以采用反复灌肠和在注射 ^{188}Re -奥曲肽前注射少量未标记的奥曲肽来减少胃肠道和肝脏对放射性核素的摄取, 而正电荷的氨基酸如赖氨酸和精氨酸灌注可以抑制小管细胞对放射性肽的重吸收, 从而加快非靶器官核素的排出, 减少对肾脏的损伤; 利用经皮穿刺直接瘤体内注射给药的方法可能也是减少核素对正常组织和器官放射性损伤的有效方法之一。对于 SSTR 表达阴性的肿瘤, 将 SSTR 基因转染

至 SSTR 阴性肿瘤细胞, 用基因疗法联合核素标记奥曲肽靶向治疗的方法有望解决 SSTR 阴性肿瘤的治疗难题。

参 考 文 献

- 1 Heppeler A, Frodevaux S, Elberle AN, et al. Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides. *Curr Med Chem*, 2000, 7(9): 971-994.
- 2 Serafini AN. From monoclonal antibodies to peptides and molecular recognition units: an overview. *J Nucl Med*, 1993, 34(3Suppl): 533-536.
- 3 宋进华, 刘璐, 王自正, 等. ^{188}Re 标记小剂量奥曲肽方法学及其在小鼠体内分布的研究. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(4): 416-418.
- 4 Zhao XY, Schneider D, Biroc SL, et al. Targeting tomoregulin for radioimmunotherapy of prostate cancer. *Cancer Res*, 2005, 65(7): 2846-2853.
- 5 Breitz HB, Weiden PL, Vanderheyden JL, et al. Clinical experience with rhenium-186-labeled monoclonal antibodies for radioimmunotherapy: results of phase I trials. *J Nucl Med*, 1992, 33(6): 1099-1109.
- 6 Anna P, Renata M, Helmut R, et al. Clinical usefulness of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy in oncological diagnostics: a pre-liminary communication. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(4): 1402-1406.
- 7 Faintuch BL, Pereira NPS, Faintuch S, et al. Direct labeling studies of octapeptides with rhenium-188. *Radiochimistry*, 2003, 91: 427-432.
- 8 Mearadji AM, Breeman W, Hofland L, et al. Somatostatin receptor gene therapy combined with targeted therapy with radiolabeled octreotide: a new treatment for liver metastases. *Ann Surg*, 2002, 236(6): 722-729.

(收稿日期: 2005-11-02)