

4 肝胆排泄方面的研究

目前核医学技术在肝胆方面的应用已不再局限于常规的显像, Gile 等^[3]利用反卷积分析得出了不同肝胆疾病患儿的肝排泄分数(HEF)和肝脏半清除时间(HCT), 结果示肝细胞疾病组的 HEF 明显低于正常组, 胆系梗阻、肝细胞损害及其它肝胆疾病所有患儿 HCT 均明显延长, 提示 HEF 和 HCT 可作为评价儿童肝功能的二项定量指标。与其它定量检查一样, 此指标不应孤立地解释, 而要结合临床表现、生化检查和图像来综合判断。在评价肝细胞功能方面, HCT 不如 HEF 灵敏, 但在肝胆疾病的综合分析中仍不容忽视。

胆囊排泄分数(GBEF)对胆道手术的指导价值一直是学者们争论的问题。部分人认为手术对 GBEF 降低者有良好的疗效, 能明显解除患者的痛苦, 持反对意见者则认为两者间无明显联系。

Decam P 等^[14]的研究揭示了 GBEF 与组织病理学改变的关系: 静注^{99m}Tc-HIDA 后肝胆连续显像, 待胆囊充盈后给予 Syncalca (与 CCK 作用相似)使胆囊收缩, 计算出正常及疾病状态下的 GBEF, 测得正常值为 > 34%。其中部分患者术后病理结果示 GBEF 与慢性胆囊炎的组织学改变无明显关系。

5 肝移植后的监测

Gelfand 报道了 30 例肝移植患儿的 115 次肝显像研究。所用示踪剂为^{99m}Tc-Dosofenin。结果示核素肝胆显像对于监测移

植肝组织存活与否和确定是否伴发胆汁漏很有价值, 但对轻微的排异反应诊断意义不大。

另有作者报道了 Byler's 病儿接受组织相容活体肝移植后的肝显像^[15]: 患儿和供体于移植术后 10 天分别接受^{99m}Tc-DISLDA 肝显影, 经感兴趣区, 获得时间-计数曲线分析, 血流灌注、示踪剂摄取、胆汁入肠等均属正常范围。30 天后^{99m}Tc-SC 肝显像再次评价肝脏成活状况及网状内皮系统功能, 未发现肝灌注下降、胆道梗阻及胆漏等异常征象。

核素肝显像作为一种简单、无创的检查方法, 用于监测移植肝组织的存活情况, 可为临床提供有价值的诊治依据。

参 考 文 献

- 1 Sfakianakis GN et al. J Nucl Med, 1981; 22: 647
- 2 Zwas ST et al. Clin Nucl Med, 1985; 10: 252
- 3 Spieth ME et al. Clin Nucl Med, 1994; 19: 300
- 4 Diamond RH et al. J Nucl Med, 1991; 32: 1422
- 5 Whitaker SC et al. Nucl Med Commun, 1993; 14: 411
- 6 Chi kwan Yen et al. Clin Nucl Med, 1992; 17: 454
- 7 Hennemann PL et al. Ann Emerg Med, 1988; 17: 111
- 8 Mountford PJ et al. J Nucl Med, 1990; 31: 311
- 9 Biersack HJ et al. Clin Nucl Med, 1993; 18: 219
- 10 Miller JH et al. Semin Nucl Med, 1993; 23: 219
- 11 tolia V et al. Am J Gastroenterol, 1993; 88: 661
- 12 Orenslein SR et al. J Nucl Med, 1993; 34: 1228
- 13 Giles RH et al. J Nucl Med, 1993; 34: 214
- 14 Decamp JR et al. Clin Nucl Med, 1992; 17: 784
- 15 Erbas B et al. Clin Nucl Med, 1993; 18: 423

核医学在儿科肿瘤学方面的应用

解放军 211 医院 曹丽敏综述 田嘉禾* 唐 谨**审校

摘 要: 儿童肿瘤危害较大。儿童用核素显像剂种类同成人一样, 但用量应按体重或体表面积

* 解放军总医院
** 中国医学科学院肿瘤医院

加以调整。 ^{67}Ga 主要用于淋巴瘤、软组织肉瘤、骨及脑肿瘤检测,阳性率高,有预后指示价值,但需时长。 ^{201}Tl 可用于多种肿瘤,可补充 ^{67}Ga 的不足,特别是其摄取与组织活性相关,有利于监测疗效。碘标 MIBG 适用于神经内分泌肿瘤的诊断和治疗。PET 和 ^{18}F -FDG 在肿瘤方面应用效果好,灵敏度及特异性均较高,但价格高。其他显像剂如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP、 ^{111}In -Octreotide 及标记抗体等在儿科的应用均有报道。核素显像在良性肿瘤亦有价值,特别是在骨样骨瘤、血管瘤方面意义较大。

同成人一样,儿科肿瘤病人也占有就诊病人的很大比重,如 Treves 报道,仅在 Boston 儿童医院,20%的儿科核医学应用是在肿瘤方面^[1]。儿科核医学在其应用范围、用药及临床意义方面与成人肿瘤核医学有许多相近之处,但因儿童在年龄、生理方面的特殊性影响,儿科肿瘤核医学在显像剂选择用量、肿瘤类型、图像判断等方面有一定特点。

1 儿童使用肿瘤显像剂注意事项

儿科肿瘤显像基本要求同成人相同,但应注意以下几点:

(1)儿童示踪剂用量低于成人。一般以公斤体重或体表面积估算儿童示踪剂用量。但这一方法只适用于1岁以上儿童,对新生儿和婴儿单纯依靠此法估算往往药量偏低,故儿科用药除估算用量外,还应考虑对1岁以下儿童的最低用量。

(2)显像剂所致辐射吸收剂量。儿童不同于成人,婴幼儿不同于儿童。除因显像剂进入体内分布不同因素外,儿童及婴幼儿生理及代谢及脏器功能(肝、肾)不成熟和不稳定性也是影响因素之一。

(3)儿童对放射损伤较为敏感,但在肿瘤学方面,利弊分析的策略重点不同。近来,一些原先很少用于儿童的高辐射效应的显像剂如 ^{67}Ga 、 ^{123}I -MIBG 在儿科应用也开始增多。

2 常用显像剂

2.1 ^{67}Ga

^{67}Ga 仍是目前世界上广泛应用的肿瘤显像剂。1983年前, ^{67}Ga 很少用于儿科,主要

原因是其物理性质不理想。但目前,在软组织肿瘤,尤其是淋巴瘤、肉瘤方面, ^{67}Ga 诊断效果相当不错。 ^{67}Ga 还被报道用于儿童骨的原发肿瘤,一般认为, ^{67}Ga 摄取与肿瘤生长速度呈正相关,因而可以反映肿瘤病人预后。

^{67}Ga 显像的缺点是注药后需24~72小时显像,且图像质量欠佳^[2]。

2.2 ^{201}Tl

尽管机制尚不完全明了, ^{201}Tl 近年来成为引起密切关注的肿瘤显像剂。与 ^{67}Ga 相比, ^{201}Tl 物理特性优越,辐射剂量低,图像质量好,尤其是其肿瘤显像可24小时之内完成,无疑有利于其临床应用。 ^{201}Tl 最大优点是其摄取与肿瘤组织活性相关,可用于监测疗效、确诊转移及复发等方面,目前 ^{201}Tl 可用于几乎所有肿瘤,尤其是脑、骨、软组织肿瘤及淋巴瘤的检测^[3,4]。

2.3 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 对一些恶性肿瘤的诊断价值于问世之初就已为临床所认识,尽管 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 与 ^{201}Tl 一样是心肌灌注显像剂,但其摄取机制无论在心肌还是在肿瘤细胞都不同于 ^{201}Tl 。因此,两者提供的诊断信息也不尽相同。目前儿科应用这一显像剂的报告尚不多,主要用于脑、甲状腺和部分软组织肿瘤方面。

2.4 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 并不是标准的肿瘤阳性显像剂,临床上主要用于骨显像。由于儿童期不少肿瘤可侵犯骨,还有一些儿童恶性肿瘤本身可以摄取 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP(如神经母细胞瘤,肾 Williams 肉瘤,个别软组织肉瘤等)这一示踪

剂也常在儿科肿瘤学方面应用。

2.5 ^{131}I 或 ^{123}I -MIBG

MIBG 是胍乙啶衍生物,主要用于神经内分泌肿瘤,如神经母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、神经节瘤,及类癌、甲状腺髓样瘤等。儿童神经母细胞瘤发病较多,因此碘标 MIBG 在儿科应用较多。 ^{123}I 及 ^{131}I 标记者用于诊断,而 ^{131}I 及 ^{125}I -MIBG 可用于内照射治疗^[5]。

2.6 ^{111}In -Octreotide

这是一种近年来呼声很高的肽类显像剂,是由8个氨基酸组成的生长激素抑素(Somatostatin)的类似物。由于其生物作用,可用于多种神经内分泌肿瘤的检测,包括嗜铬细胞瘤及神经母细胞瘤,还有报告用在脑膜瘤^[6]。儿科方面专用报告尚少。

2.7 ^{18}F -FDG

^{18}F -FDG(氟化脱氧葡萄糖)与葡萄糖相近,可参加葡萄糖代谢的早期阶段。由于肿瘤的糖酵解代谢高于正常组织,故可浓聚大量 ^{18}F -FDG,比正常组织高数至数十倍。用PET显像可以早期诊断肿瘤、判定恶性程度、评估疗效、监测复发和转移,显示出比其他技术更大的优越性。 ^{18}F -FDG显示肿瘤无组织学特异性,故可广泛用于各种肿瘤,主要缺点是价格贵^[7~9]。

2.8 其他

如单克隆抗体、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA(V)、 ^{11}C -标记氨基酸、核糖核酸类,也可用于儿童肿瘤学检测。因例数不多,不再赘述。

3 儿科常见肿瘤核素显像

3.1 神经母细胞瘤

一般以 ^{123}I 或 ^{131}I -MIBG 显示最好,据多位作者报告,阳性率为80%~90%,特异性在90%以上^[10~12]。显像表现为肾上腺区或肾外(20%)高浓聚灶。这种肿瘤侵犯骨较多,故 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 和 ^{131}I -MIBG 均可用于检测骨侵犯。多数作者认为,以 MIBG 检测率及准确率更高。儿童 MIBG 显像应注意儿童正常

肾上腺显影比成人多见。有时肾盂内有放射性滞留,易干扰判断。肝内可浓聚 MIBG,因而对肝内病灶检测率低,据 Dessner 报告,真阳性率(TP)不到50%^[12]。部分神经母细胞瘤可浓聚 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP,显示为阳性。另外, ^{67}Ga 及 ^{111}In -Octreotide 也可以较准确地检测这一肿瘤,TP 高达90%左右^[6,13]。

3.2 骨及软组织肉瘤

以 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 及 ^{67}Ga 最为常用。Cogswall 报告40例横纹肌肉瘤, ^{67}Ga 的 TP 84%,TN(真阴性率)95%,略高于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP(70%和95%)。骨显像对骨侵犯诊断阳性率高于 ^{67}Ga (72%和60%),而 ^{67}Ga 诊断原发骨肿瘤及其治疗反应与复发准确率高。近年来 ^{201}Tl 在诊断骨肿瘤方面显示出极好前景,不仅 TP 高(80%以上),而且在成骨肉瘤、Ewing 肉瘤及软组织肿瘤的鉴别诊断、疗效判定及组织存活性方面的信息是其他显像剂(^{18}F -FDG 除外)无法替代的。如澳大利亚学者报告, ^{201}Tl 在7/8恶性骨肿瘤为(+),而良性肿瘤为(-)。还有人用 Tl 浓聚变化判定肿瘤化疗反应,结果与组织病理结果高度相关^[14,15]。

3.3 淋巴瘤

^{67}Ga 显像对淋巴瘤生长部位及临床分期、诊断和监测有很高价值,无论是何种组织学类型,一般 TP>90%,TN 为100%^[16~18]。Gasparini 报道,34例纵膈淋巴瘤 ^{67}Ga TP 为 85.7%,TN 100%,相似于 MRI(92.8%和 80.6%), ^{67}Ga 阳性提示率为100%,而 MRI 仅68.4%^[17]。 ^{201}Tl 在淋巴瘤诊断方面也有较好效果,而且有人报告对一例化疗后胸腺增生(thymic rebound) ^{67}Ga 显像为假阳性,而用 ^{201}Tl 显像则得出了正确诊断,证实了其临床价值^[14]。

3.4 颅内肿瘤

^{201}Tl 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI、 ^{111}In -Octreotide 及 ^{18}F -FDG 均可有效检测颅内肿瘤。O' Tuama 比较了19例患儿 ^{201}Tl 和 MIBI 显像:两者 TP

一致(67%),但 MIBI 显示边界清楚, TN 高于²⁰¹Tl(100%和91%)。但^{99m}Tc-MIBI 可在脉络丛浓聚,对深部脑室部肿瘤判断有干扰,作者报告两种显像剂在1例髓母细胞瘤和1例无性细胞瘤均为假阴性^[19]。¹¹¹In-Octreotide 在10例脑膜瘤为阳性,而在听神经瘤为阴性,提示其可用于鉴别诊断^[6]。PET 对颅内肿瘤检测效果更为肯定,不仅¹⁸F-FDG 广泛用于检查和监测,还有一些新的显像剂,如¹⁸F-Fluorouridine 也可用于胶质瘤、脑膜瘤的检测^[7-9]。

3.5 其他肿瘤

¹⁸F-FDG 和 PET 在儿童肺肿瘤、甲状腺

瘤鉴别等方面可提供有价值的诊断信息^[20]。¹³¹I 和²⁰¹Tl 可有效用于甲状腺恶性肿瘤及其转移灶的诊断和鉴别诊断。此外,在良性肿瘤诊断方面,核素显像也有相当的临床价值。尤其在骨样骨瘤“瘤核”(NIDUS)测定,指导临床手术切除范围方面已成为保证手术成功的关键^[21]。Osebold 等^[22]报道用移动式 γ 相机术中显像成功地协助外科的手术。血管瘤在儿童也较多见。Even, Fiore 等报道,软组织、骨关节部的血管瘤可以通过^{99m}Tc-RBC 显像加以确诊和定位^[23,24]。笔者用这一技术成功地显示了全身多个部位的血管瘤近百例,成功率几乎100%。

附表 目前常用儿科肿瘤显像剂用量和吸收剂量

显像剂	T _{1/2}	推荐用量	最小用量	靶器官	吸收剂量(rad)			
					全身	靶器官	性腺	肾
⁶⁷ Ga	78h	40 μ Ci/kg	0.25mCi	骨、肠	<0.7	2.4	0.5~0.9	3.0
²⁰¹ Tl	72h	30 μ Ci/kg	0.15mCi	肾	<3.2	2.2	2.0	—
^{99m} Tc-MIBI	6h	10~20mCi	—	肝、肠				
¹²³ I-MIBG	13.2h	140 μ Ci/kg	—	肾上腺	0.02	2.8	0.07	—
¹⁸ F-FDG	110min	5.7mCi	—	脑、膀胱	0.039	0.44	0.068	0.086

参 考 文 献

- 1 Treves ST. in "Pediatria Nuclear Medicine", Springer-Verlag, N. Y. 1985; 15
- 2 Howman-Giles R et al. Clin Nucl Med, 1993; 18 (2); 120
- 3 Menendey LR et al. J Bone Joint Surg Am, 1993; 75(4); 526
- 4 Nadel HR. Semin Nucl Med, 1993; 23; 243
- 5 Gelfand MJ. Semin Nucl Med, 1993; 23; 231
- 6 Maini CL et al. Nucl Med Commun. 1993; 14 (7); 550
- 7 Rege SD et al. Cancer, 1993; 72(1); 82
- 8 Ishiwata K et al. Ann Nucl Med, 1993; 7(3); 199
- 9 Holthoff VA et al. Cancer 1993; 72(4); 1394
- 10 Turba E et al. J Nucl Med, 1993; 37(3); 107
- 11 Macdoned WB et al. J Nucl Med, 1993; 34(7); 1082
- 12 Dessner DA et al. Pediatr Radiol, 1993; 23(4); 276
- 13 Howmen Giles R et al. Clin Nucl Med, 1993; 18 (9); 642
- 14 Harris EW et al. J Nucl Med, 1993; 34; 1326
- 15 Van der wall H et al. Clin Nucl Med, 1993; 18 (7); 551
- 16 Stomper PC et al. Radiology, 1993; 187(2); 381
- 17 Gasparini MD et al. Cancer, 1993; 72(2); 577
- 18 Cogswell A et al. Med Pediatr Oncol, 1993; 22 (1); 15
- 19 O' Tuama LA et al. J Nucl Med, 1992; 33; 844
- 20 Bloom AD et al. Surgery, 1993; 114(4); 728
- 21 Kirchner B et al. Eur J Nucl Med, 1993; 20(7);

609

23 Even SE et al. Clin Nucl Med, 1993; 18(3), 191

22 Osebold WR et al. Spine, 1993; 18, 1816

24 Fiore F et al. Nucl Med Commun, 1993; 14(5), 378

肿瘤标志物

天津新传生物技术有限公司研究部 徐 欣综述
中国医学科学院放射医学研究所 陆 毅审校

摘要:肿瘤标志物是由肿瘤细胞或非肿瘤细胞产生,但质和量上有显著性差异的物质。随着知识的不断更新、加深,实验诊断学和显像学水平的不断提高,特别是应用基因及分子生物学方法,对肿瘤的诊断及预后的评判都有新的发现和进展。关键是要求检测实验既要有很好的敏感性,又要有高度的特异性,以尽量减少假性结果的出现。

1 概述

肿瘤标志物是由肿瘤细胞释放的产物,但作为生物体的反应,健康组织有时也能产生类似的赘生物,其中包括与之相关的各类激素、酶、特异性和非特异性的蛋白质、肿瘤代谢产物以及细胞的增殖与衰变等。这些物质的产生及变化与恶性肿瘤的生长及播散的发生、发展密切相关。

追述发展史,早在 1845年,英国的 MacIntire 首先发现了肿瘤标志物,并于 1847年由 Bence Jones 称之为“白蛋白样物质”(Albumin-like substance)。1889年, Kahler 将其分类为“复合骨髓瘤”的一种分解产物。1929年, Hirszfeld 报道在肿瘤组织中发现了胚胎性特殊物质。1943年, Gross 论证了关于肿瘤组织的抗原性。1952年, Björklund 将 56种肿瘤组织的提取液混合后注入马体内,产生了抗血清,从而进一步发现了肿瘤组织比正常组织具有更强的抗原性。接着(1957年),他将这些最初广泛应用的肿瘤标志物定义为组织多肽抗原。后来, Zilber (1958年)在胃癌组织提取物中发现了抗原, Abelev 等 (1963年)在胎儿组织中发现了甲胎蛋白 (AFP), Goldt 和 Freedman (1965年)从结肠

癌的提取液中发现了癌胚抗原(CEA)。1975年, Köhler 和 Milstein 用细胞融合法成功地制备了单克隆抗体,这就为研究肿瘤标志物的特性提供了更有意义的手段,使这一领域发生了划时代的变革,肿瘤标志物也因此越来越引起人们的重视。

2 几种重要的肿瘤标志物

一般认为,肿瘤标志物是构成细胞膜或胞浆的成分,特别是发生恶性肿瘤和无免疫力的细胞中。其种类如下:

1. 幼稚肿瘤抗原: CEA, AFP, 人绒毛膜促性腺激素(HCG), 特异性蛋白-1, 胎盘球蛋白等。
2. 定义杂交瘤抗原: CA-15. 3, CA-19. 9, CA-27. 29, CA-50, CA-72. 4, CA-125, CA-195, CA-242, CA-494, CA-549, CA-595等。
3. 变异和增殖抗原: 神经特异性烯醇酶(NSE), 前列腺酸性磷酸酶(PAP), 前列腺特异性抗原(PSA), 组织多肽抗原(TPA), β -微球蛋白等。
4. 外胚层产生的激素: 促肾上腺皮质激素(ACTH), 降钙素, HCG, 胰岛素, 甲状旁腺激素, 促生长因子等。
5. 外胚层产生的蛋白质: 本-琼蛋白, 单