

放射免疫显像在大肠癌诊断中的应用进展

第一军医大学南方医院核医学科(广州,510515)范义湘综述 彭武和 黄祖汉 常国钧* 审校

摘要:大肠癌是常见的恶性肿瘤,其治疗方案和预后估计依赖于准确的临床诊断和病理分期。CT等检查技术对此作过大量研究,但对于术后复发、肝外腹、盆腔转移及隐匿性病灶的诊断并不理想。单克隆抗体放射免疫显像可对上述病灶实现定位、定性诊断,灵敏度和准确性都较高,提示该技术对大肠癌的诊断具有重要作用。

关键词:单克隆抗体 放射免疫显像 大肠癌

自从1978年 Goldenberg报道抗CEA(癌胚抗原)抗体临床肿瘤定位至今,大肠癌单克隆抗体(McAb)的放射免疫显像(RII)在抗体的制备、放射性核素的选择和标记、显像技术及临床应用等方面取得了较大进展。本文就该技术的临床研究近况及存在的一些问题作简要综述

1 单克隆抗体

目前已知的大肠癌相关抗原主要有CEA、TAG-72、CO17-1A等,现已制备出各抗原的单克隆抗体。

1.1 抗CEA McAb

CEA与消化道上皮肿瘤相关,但也可表达于肺腺癌、乳腺癌、膀胱癌等组织,其相应抗体包括ZCE025、BW431/26、PR1A3、IM-MU-4 Fab及FO23C5等。其中,对BW431/26的研究最多,它可选择性地与细胞膜上的CEA结合,故用该抗体显像不受血清CEA水平的影响。由于CEA为膜抗原,可从肿瘤细胞表面脱落入血,标记抗体与之结合,形成高本底而影响肿瘤显像。但是,Muxi等人^[1]报道,无论在大肠癌原发灶或复发灶,血清CEA水平对显像结果无明显影响。这可能是由于细胞膜上的CEA与脱落入血后的CEA有所不同,使标记抗体与血CEA结合力下降,而与肿瘤细胞上的CEA则优先结合。鼠

源性单抗PR1A3可选择性与肠上皮柱状细胞上的CEA结合,摄取强度为其它抗CEA抗体的10倍,对原发性大肠癌的阳性率为100%。

1.2 抗TAG-72 McAb

抗原TAG-72是一种肿瘤相关糖蛋白(tumor associated glycoprotein, TAG),它在大肠癌的表达阳性率很高。病理及免疫组化研究表明,癌灶周围看似正常的粘膜有TAG-72表达,因此可对大肠癌实现早期诊断,并且灵敏度和特异性比CEA和CA19-9都高。在TAG-72对应的抗体中,B72.3的应用最多,它对大肠癌诊断的灵敏度高,尤其适于晚期病灶。TAG-72抗体的第二代产品有CC83及CC49,二者针对同一抗原的不同表达位点,但CC83的亲合力高于CC49及B72.3^[2]。

1.3 抗CO17-1A McAb

抗原CO17-1A是上皮组织分泌的一种糖蛋白,在大肠癌、肺癌、乳腺癌等均有表达。用¹²⁵I标记CO17-1A McAb探查结肠癌,发现它在肿瘤组织有优先摄取^[3]。该抗体标记物通过“内化”作用进入肿瘤细胞核内,对其进行集中照射,阻止肿瘤生长及扩散,故目前该抗体除显像外主要用于大肠癌的免疫治疗^[2]。

* 南京医科大学一附院核医学科(南京,210029)

2 临床应用

2.1 对原发性大肠癌的诊断

Manayan 等人^[4]用¹²⁵I 标记的抗体 CC49 检查 19 例原发性大肠癌,灵敏度为 73%,根据探查结果,有 26% 的病人病理分期从 I / II 期纠正为 III / IV 期,并及时调整了治疗方案。RII 对早期大肠癌虽不及 CT 灵敏,但对其分期比 CT 准确,Arnold 等人^[5]根据 RII 结果将 31 例大肠癌分为 I / II 期 (11 例)、III / IV 期 (20 例) 两组,随访 30~54 个月,发现前者的生存期明显比后者长 ($P=0.019$)。可见,对于原发性大肠癌,RII 不仅可发现肿瘤的位置、数目、有无远处转移,而且对选择术式、估计病期和预后均有一定价值。

2.2 对复发灶的诊断

大肠癌术后复发率高达 50%^[6]。术后由于局部解剖关系改变,瘢痕或水肿形成,使 CT 超声等检查的准确度较低。Serafini 等人^[7]用^{99m}Tc 标记人源化的单抗 88BV59,对 CT 筛选的 164 例复发性大肠癌显像,特异性为 57%,而 CT 诊断的特异性仅 17%,二者差异显著 ($P<0.001$);根据检查结果决定是否切除病灶,RII 的准确度为 80%,CT 为 62%,RII 低估和高估病期的发生率分别为 27% 和 4%,CT 则分别为 4% 和 2%。对肝外腹腔和盆腔病灶,RII 一次显像可提供有关疾病范围的全身信息,Schneebaum 等人^[6]分析了 22 例复发性大肠癌,在病理证实的 44 处病灶中,CT 只发现 9 处,常规手术探查发现 30 处,而¹²⁵I-CC49 探查发现全部病灶;对隐匿性病灶的灵敏度达 45.4%,使其中 11 例外科治疗方法作出相应调整。可见,对术后复发性大肠癌,RII 对疾病分期更准确;而且对肝外腹腔及盆腔病灶诊断比 CT 灵敏。所以,对于手术以后血清 CEA 水平升高,而 CT 等检查未见异常时,放免显像可望发现复发灶,指导手术。

2.3 对肝转移灶的诊断

晚期大肠癌可经血转移至肝。CT 对肝转移灶的灵敏度虽高,但准确性太低^[7]。RII 诊断肝转移灶的灵敏度与所用核素有关。Behr 等人^[8]研究表明,肝转移灶在放免显像时表现为“热”或“温”的病灶,或表现为“轮圈征”,即病灶为“冷”区,周围有一圈“热”的镶边。其判断标准是:和正常肝实质比较,肿瘤本底 > 1.10 为“热”区,肿瘤本底 < 0.90 为“冷”区。他们用^{99m}Tc 标记抗 CEA McAb BW431/26 及其片段 FO23C5,对 15 个病灶进行诊断,灵敏度分别为 73% 和 87%,而且发现影像表现与病灶大小有关,病灶 $< 2\text{cm}$ 时,几乎都表现为“热”区;而中等大小 (2~4cm) 的病灶,单抗片段显像均为“热”区;在瘤体 $> 4\text{cm}$ 时,大部分表现为“冷”区或“轮圈征”。抗体在肝内的动力学^[4]表明,注射标记抗体后 1 小时内,在正常肝实质和肿瘤的摄取速率是相似的,1 小时后单抗片段以洗脱占优势,即从肝实质洗脱比肿瘤更快,因此可较早得到合适的 T/N 比值,实现早期显像。近年来的生物素亲和素 (Bt-Av) 系统介入肿瘤放免显像,提高了 T/N 比值,但 Bt-Av 复合物可能携带大量标记物进入肝、脾,影响了肝内病灶的诊断^[9]。

3 改善大肠癌放免显像的措施

3.1 HAMA 反应的处理

迄今用于放免显像的单抗多为鼠源性,作为异种蛋白作用于人体,可产生人抗鼠抗体 (human antimouse antibody, HAMA),使再次显像时注入的单抗被迅速清除,结果肿瘤摄取不足而影响显像效果。由于抗体的免疫原性主要存在于 Fc 段,将鼠抗体的 V 区和人抗体的 C 区基因相拼接,表达产物即为鼠-人嵌合抗体,这样既保持了原有抗体的特异性,同时 HAMA 反应率大大降低^[10]。另一方法是使用人源化抗体,这种抗体为人体同源蛋白,免疫原性小。Gulec 等人^[11]用人源化抗体 88BV59 对大肠癌显像,每例 5~10mg,

注后 13个月未见人抗人抗体 (human anti-human antibody, HAHA)产生,多次注射也有较好的耐受性

有人^[12]用 deoxyspergualin (DSG)作为免疫抑制剂,结果 HAM A 反应率降至 8.3%,产生的抗体水平仅为 160~180ng/ml,而以往达 70~38744ng/ml

3.2 单抗片段的应用

单抗片段分子量小,易于穿过血管壁或组织屏障进入病灶部位;不含 Fc段,非特异结合少;在体内清除速度快,有利于降低本底和实现早期显像,因而应用日益增多。用^{99m}Tc标记单抗片段 FO23C5对大肠癌显像,并与完整抗体^{99m}Tc-BW431/26比较,结果单抗片段在注射后 1小时对全部病灶的检出率为 17%、4小时检出率达 94%;在完整抗体,最早显像需在注射后 4小时,此时阳性率仅 52%,其余病灶需进行 24小时或 48小时显像。因此,如果病灶供血良好,血管通透性高,肿瘤抗原易接近,则用单抗片段显像的灵敏度高,成像较早^[13]。

3.3 单抗的混合使用

人体肿瘤是由各种瘤细胞亚群组成,它们分泌的抗原不尽相同。单一抗体只能识别某一亚群的一个抗原决定簇,可能会因为肿瘤内结合的单抗量少而使肿瘤显像差或不显像。单抗混合使用,可使抗体的抗肿瘤谱增加,使肿瘤对抗体的摄取量及 T/N T 比值升高。de Nardi 等人^[14]发现,单独用 B72.3 及 FO23C5 诊断 13 例大肠癌,灵敏度分别为 38.5% 和 61.5%,混合使用两种单抗,灵敏度提高至 71.4%。

3.4 生物素亲和素系统的应用

由于生物素 (Bt)和亲和素 (Av)或链霉亲和素 (Sa)之间具有高亲和力,一分子 Av

或 Sa 可结合四分子 Bt,藉此可提高肿瘤对抗体的摄取;另一方面,Av 分子量小,从血中清除迅速 Marshall 等人^[9]用¹²⁵I 标记生物素化的抗 CEA 单抗片段,采用糖基化链霉亲和素 (gal-Sa)促排,注入 gal-Sa 后 24 小时,荷人结肠癌裸鼠模型的 T/N T 比值由 4.9 上升至 33.2 Stella M 等人 (1994 年)采用 Av 促排,血中生物素化的¹²⁵I-B72.3 在注入 Av 后 3 小时降低 75%,3~5 天降低 (9±3)%。可见,生物素亲和素系统能明显提高肿瘤摄取和降低本底

参考文献

- 1 Muxi M A et al. Med Clin Barc, 1996; 107: 601~607
- 2 Stocchi L et al. Dis Colon Rectum, 1998; 41: 232~250
- 3 Zaoudik J et al. Br J Cancer, 1997; 76: 909~916
- 4 Manayan R C et al. Am J Surg, 1997; 173: 386~389
- 5 Arnold M W et al. Am J Surg, 1995; 170: 315~318
- 6 Schneebaum S et al. Ann Surg Oncol, 1997; 4: 371~376
- 7 Serafini J et al. J Clin Oncol, 1998; 16: 1777~1787
- 8 Behr T M et al. Cancer Res, 1995; 55(Suppl): 5786s~5793s
- 9 Marshall D et al. Br J Cancer, 1995; 71: 18~24
- 10 Oriuchi N et al. Br J Cancer, 1996; 73: 1466~1472
- 11 Gulec S A et al. Cancer Res, 1995; 55(Suppl): 5774s~5776s
- 12 Kapil D et al. Cancer Res, 1995; 55: 3060~3067
- 13 Behr T M. J Nucl Med, 1995; 36: 430~441
- 14 de Nardi P et al. Int J Colorectal Dis, 1997; 12: 24~28

(收稿日期: 1999-03-20)