

文章编号: 1001-098X(2000)04-0158-03

## 肺癌放射免疫显像的临床应用

左传涛

(上海医科大学附属华山医院核医学科,上海 200040)

摘要: 放射免疫显像在肺癌诊断中的作用日益为学者所重视,本文从其临床应用及相关技术环节等方面进行综述

关键词: 肺癌; 放射免疫显像

中图分类号: R817.4

文献标识码: A

肺癌是一种严重危害人类健康的疾病,且随着环境污染及吸烟人数的增加有上升趋势。确诊肺癌时,70%~80%患者已失去根治性切除的机会,因此,肺癌的早期诊断和早期治疗将提高病人的生存率。放射免疫显像(RII)对肺癌的诊断和治疗起一定的作用<sup>[1]</sup>。

### 1 临床价值

#### 1.1 肺癌原发灶的诊断

多项研究报道表明,原发性肺癌放射免疫显像的敏感性在90%左右,但特异性不高,造成非特异性的原因主要有:肿瘤形成过程中,血管形成因子生成释放增多,促进肿瘤内血管网形成,这些血管网数目密集,结构较差,为抗体片段的非特异性渗透提供了条件;目前产生单克隆抗体的抗原均是相关抗原,并不是肺癌所特有的表面抗原,相关抗原可能同时存在于其它类型的肿瘤细胞和某些正常细胞表面,抗体与这些抗原结合,增加了显像的假阳性率;核素的转运途径可能也是引起非特异性摄取的因素,如肿瘤对<sup>111</sup>In的摄取可以通过转运蛋白介导,而不通过肿瘤区抗原对抗体的特异性吸引来实现,因此RII不能作为一种肺癌诊断的首选方法,肺癌的确诊仍有赖于肿瘤的组织学检查。

#### 1.2 肺癌的分期

肺癌分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)两类,治疗方案不同,治疗方案的选择取决于肺癌的分期。常规的分期方法有体检,胸片,头

部,胸部,腹部CT,骨扫描,骨髓穿刺活检,纵隔镜等。应用全身RII分期相对简便和迅速,但分期时往往低估10%~15%的病人。局限性病变的诊断本身是排除的过程,RII可与常规方法相辅相成,提高分期准确性<sup>[2]</sup>。

##### 1.2.1 SCLC的分期

20%~25%的肺癌是SCLC,恶性程度虽然高,但对放化疗敏感,83%的患者放疗化疗后有缓解,然而3年生存率仍然很低,准确分期将明显减少不必要的放疗对SCLC患者的致死作用。应用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记RN-LU-10的多中心研究发现,RII能很好地诊断肺癌的广泛转移,它的阳性预测率为95%~100%,常规的分期方法可达到96%~100%,但常规方法中的任何一种都达不到RII的敏感性和准确性;另外,15%被认为是局限性病变的患者经RII判断为广泛转移,这与随后的活检结果相一致,然而RII低估了10%的转移病灶。这些结果表明:如果RII提示广泛转移,那么不需要进一步的检查,如果提示局限性病灶,通过进一步的检查可使10%低估分期的患者有正确的分期,RII可作为补充手段来完善对患者的分期。

##### 1.2.2 NSCLC的分期

对于NSCLC,早期手术明显提高病人的5年生存率,但确诊时能做外科手术治疗的患者占肺癌总人数的25%,能够完成手术切除的患者为接受手术治疗者的80%~90%,约占肺癌总人数的20%~22.7%,因此手术前确定病变的范围尤为重要。常规应用CT判断是否有淋巴结的转移,CT能够发现肿大的淋巴结,但这些淋巴结仅是可疑的病灶或者仅轻度增大,直径小于1~2cm的淋巴结在CT上被认为是正常。当仅有纵隔淋巴结肿大而无其他转移征象时,只有通过纵隔镜取活检来确定淋巴结是否

收稿日期: 1999-04-16

作者简介: 左传涛(1974-),男,山东青川人,上海医科大学附属华山医院核医学住院医师,硕士,主要从事PET的临床应用研究、PET计算机系统应用及开发。

审校者: 上海医科大学附属华山医院核医学科 刘永昌  
上海医科大学附属华山医院核医学科 林祥通

已有癌肿转移,这种损伤性的诊断方法往往会漏检一部分纵隔淋巴结。R11不仅可以避免损伤性介入,而且可以发现CT未能发现的淋巴结病变。R11对病人肿瘤灶和转移灶的探测率分别是94%和95%,而CT分别是81%和88%。对无手术机会的远隔转移,R11的阳性率与常规分期方法阳性率相当,R11可发现91%~100%除骨骼外的器官转移。

## 2 R11相关技术环节的研究进展

### 2.1 标记核素

对于肺癌放免显像,国内外常用的放射性核素有 $^{131}\text{I}$ 、 $^{99}\text{Tc}^m$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 具有理想的物理性质,标记方法简单,但由加速器生产,价格昂贵,限制了广泛应用。 $^{111}\text{In}$ 物理性质虽也适合放免显像,但上腹部特别是肝脏摄取较多,影响显像质量。 $^{131}\text{I}$ 的 $\gamma$ 射线能量大,不大适合 $\gamma$ 显像,同时释放较多的 $\beta$ 射线,增加对患者的辐射。 $^{99}\text{Tc}^m$ 的 $\gamma$ 射线能量适宜 $\gamma$ 照像,影像质量好,半衰期短,易于标记抗体片段,就其显像结果而言,不失为一种有前途的放射性核素。目前,PET放免显像成为一种有前途的显像方法,它可以将PET的高灵敏性和R11的高特异性有机地结合起来,但同时也对所应用的核素提出新的挑战。合适的正电子核素与常规的SPECT核素相比数量很少,主要有 $^{18}\text{F}$ 作为能够从血内快速清除的抗体片段的标记核素。完整的抗体需要长半衰期核素,如 $^{66}\text{Ga}$ ( $T_{1/2}=9.4\text{h}$ )、 $^{64}\text{Cu}$ ( $T_{1/2}=13\text{h}$ )、 $^{55}\text{Co}$ ( $T_{1/2}=18\text{h}$ )、 $^{124}\text{I}$ ( $T_{1/2}=4\text{d}$ )、 $^{76}\text{Br}$ ( $T_{1/2}=16\text{h}$ ),因此物理半衰期、标记药物的体内药代动力学和标记方法的难易是决定所用正电子核素的主要因素。

### 2.2 标记方法

$^{111}\text{In}$ 单抗的制备均采用间接法,氯甘脲法是目目前碘标记抗体最常用的方法。 $^{99}\text{Tc}^m$ -F(ab)<sub>2</sub>优于F(ab),但F(ab)<sub>2</sub>的标记比较困难,主要因为先用酶切完整单抗得到F(ab)<sub>2</sub>片段,然后用还原剂还原再 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记时,还原剂可对连接区的二硫键还原裂解,在得到F(ab)<sub>2</sub>的同时产生较多的F(ab),而完整抗体的空间构象可阻碍还原剂对二硫键的还原,故现在多采用先标记后酶切的方法。

### 2.3 显像时间

使用 $^{131}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 标记完整抗体时,其T/N(T/靶/非靶)峰值在给药后72h左右,故最佳的显像时间为给药后72~96h;而使用抗体片段时,T/N(T/靶)峰值在24h左右,因此采用 $^{131}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 标记抗体片段,显像

时间为给药后24~48h。应用 $^{123}\text{I}$ 、 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记抗体片段时,由于它们的半衰期短,故在给药后6~24h显像。最佳显像时间的选择应将所使用的抗体在体内药代动力学和所选用的放射性核素半衰期结合起来考虑。

### 2.4 血本底

静脉注射标记抗体后,标记抗体大部分滞留在血池及肝脾网状内皮系统,T/N(T/靶)比值较低,干扰对肿瘤的显示,多项研究表明,纵隔内血本底高是纵隔病灶假阴性的主要原因。目前,多种方法可用来降低血本底,其中包括:

(1)采用血池放射性减数法处理图像。采用双核素计算机减影技术(如 $^{99}\text{Tc}^m$ 红细胞和 $^{131}\text{I}$ -McAb双核素减影)能明显改善图像质量。可以应用减本底技术对NSCLC进行R11,胸膜、纵隔、心包的病灶也能很好地显示。

(2)应用针对放射性标记的第一抗体的第二抗体。第二抗体与第一抗体结合后,分子量增大,易于被肝脏等网状内皮系统吞噬,因此相对降低血本底。

(3)使用脂质体俘获第二抗体。复合体被肝脏等网状内皮系统吞噬,相对降低血本底。

(4)应用抗体片段F(ab)<sub>3</sub>、F(ab)<sub>2</sub>、F(ab)和F(ab)分子片段小,渗透性强,血液清除迅速,有利于显像。

(5)应用生物素-亲和素预定位技术。其优点是分子在体内快速排泄不仅降低血本底而且减少对非靶器官的辐射;抗生物素的高渗透性和生物素的放大作用,增加肿瘤对抗体的摄取。多采用二步法和三步法,二步法即生物素化抗体+核素标记亲和素;三步法即生物素化抗体+亲和素+核素标记生物素。理论和实践皆证实,三步法优于二步法,但亲和素的高免疫原性仍有待进一步解决。

(6)双特异性抗体。抗体片段经共价结合与半抗原抗体形成双特异性抗体,待抗体排出后再注射标记的半抗原。

(7)基因工程小分子抗体。小分子抗体具有高穿透力,较易穿过血管壁进入肿瘤的核心部分,且血液内清除快,不与细胞受体结合,可很大程度地降低血本底。

(8)全血免疫吸附(WBIA)。Garkavilj等<sup>[3]</sup>提出应用WBIA将未结合的单克隆抗体从血中吸附,结果发现全身放射性减少50%,血浆放射性减少

85%, T/N T比值增高 2.3~2.5倍,但目前 WBIA 仅处在实验阶段

### 2.5 增加肿瘤对抗体的摄取

病灶区的血供、抗体转运的生理屏障和细胞表面抗原的表达是影响摄取的主要因素。肿瘤生长过程中,血管间距加大,交换面积减少,缺乏有效的淋巴引流系统,间质压力增高,形成肿瘤内高压,阻碍抗体从血液向靶器官扩散<sup>[4]</sup>。F(ab)<sub>2</sub>、F(ab)渗透性强,可增加肿瘤对它的摄取;抗生物素的高渗透性和生物素的放大作用增加肿瘤对抗体的摄取;应用联合抗体也可增加肿瘤对抗体的摄取,免疫学的发展使单克隆抗体的应用成为可能,在一定程度上增加了肿瘤对抗体的摄取,这主要是从单克隆抗体的高特异性和亲和力考虑,但抗原的异质性影响了单克隆抗体的应用,因为肿瘤的发展是一个渐进的过程,在同一肿瘤的不同阶段有不同的抗原表达。

### 2.6 增加定位的准确性

RII对病灶定位的准确性较差,与 CT、MRI相结合,可增加定位的准确性。目前,针对肺癌放免显像定位的研究较少。

### 2.7 HAMA(人抗鼠抗体)反应

临床应用的单克隆抗体绝大多数是鼠源性的,鼠源性单克隆抗体进入人体后可产生 HAMA,后者将改变单抗的体内分布,同时有可能发生过敏反应,限制抗体的进一步应用。嵌合抗体和抗体片段的应用在一定程度上减低了 HAMA反应,但它们仍保留了鼠源性抗体的结构,因而不能完全克服在人体

内的免疫源性,克服 HAMA的主要途径是应用基因工程,使鼠源性抗体人源化。

## 3 展望

理论上,由于单克隆抗体能够特异性地与肿瘤细胞结合而不与正常组织反应,使 RII用于肿瘤诊断会有十分完美的显像效果,但由于技术还没有完全成熟及肿瘤逃逸免疫监视的机制(免疫耐受、免疫增强、抗原调变、免疫抑制等),导致其临床实践结果并不令人满意。但是,作为一种先进的诊断手段,随着人们对肺癌放射免疫显像认识的不断加深和研究的不断深入,它必将在肿瘤诊断中占据重要一席,对于肺癌的诊断和分级分期也会因此而进入一个新的高度。

### 参考文献:

- [1] Grant SC, Kostakoglu L, Kris MG, et al. Targeting of small-cell lung cancer using the anti-GD2 ganglioside monoclonal antibody 3F8: a pilot trial [J]. *Eur J Nucl Med*, 1996, 23: 145-149.
- [2] Shaffer K. Imaging and medical staging of lung cancer [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1997, 11: 197-213.
- [3] Garkavilj M, Tennvall J, Strand SE, et al. Extracorporeal whole-blood immunoabsorption enhances radioimmunotargeting of iodine-125-labeled BR96-biotin monoclonal antibody [J]. *J Nucl Med*, 1997, 38: 895-901.
- [4] Stein R, David M, Goldenberg, et al. Manipulation of blood clearance to optimize delivery of residualizing label-antibody conjugates to tumor cells in vivo [J]. *J Nucl Med*, 1997, 38: 1392-1400.

## Clinical application of radioimmunoimaging in lung cancer

ZUO Chuan-tao

(Department Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai 200040, China)

**Abstract** The importance of radioimmunoimaging diagnosing in lung cancer has been appreciated more and more, this review elucidates its clinical application and associated technology.

**Key words** lung cancer; radioimmunoimaging