

- 10 Weissleder R, Tunyg CH, Mahmood U, et al. In vivo imaging of tumors with protease-activated near-infrared fluorescent probes. *Nat Biotechnol*, 1999, 17(4): 375-378.
- 11 Mhmood U, Tung CH, Bogdanov A, et al. Near-infrared optical Imaging of protease activity for tumor detection. *Radiology*, 1999, 213(3): 866-870.
- (收稿日期: 2006-04-29)

·临床核医学·

生长抑素受体肿瘤显像的临床应用及研究进展

王秀娟 李险峰

【摘要】 神经内分泌肿瘤及一些非神经内分泌肿瘤细胞表面均有生长抑素受体高表达。生长抑素类似物如奥曲肽等对生长抑素受体具有亲和力高、作用时间长等特点,并可被放射性核素标记进行肿瘤阳性显像,这对生长抑素受体阳性肿瘤的诊断、分期及预后评价具有较为重要的临床价值,也可作为常规影像学检查的一种有力补充。

【关键词】 受体,生长抑素;放射性核素显像;肿瘤

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)04-0217-03

Clinical application and progress of somatostatin receptor imaging in diagnosis of cancer

WANG Xiu-juan, LI Xian-feng

(Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Higher expression of somatostatin receptor (SSTR) on the surface of cells of the neuroendocrine tumor and some nonneuroendocrine tumor. Somatostatin analogues, such as octreotide, which holding a long time of action, high affinity with SSTR, and can be labeled by radionuclides and used in SSTR tumor scintigraphy. This is an interesting and important methods for evaluating the diagnosis, stage and prognosis of tumor. So it is a valuable supplemental tool to tumor diagnosis in routine imageological examination.

【Key words】 Receptors, somatostatin; Radionuclide imaging; Neoplasms

神经内分泌源性及一些非神经内分泌源性的肿瘤及其转移灶细胞表面均有生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)高表达,应用放射性核素标记生长抑素(somatostatin, SST)类似物与存在于肿瘤表面的特异性受体相结合而使肿瘤显像的受体显像是基于受体与配体的效应关系,因此具有其他显像难以比拟的高特异性。所以通过 SSTR 阳性肿瘤显像可实现对相关肿瘤进行定性定位诊断。

1 SST 和 SSTR

SST 由神经内分泌细胞或许多其他细胞合成,在体内以 14 肽(SST-14)和 28 肽(SST-28)两种形式

存在,在体内分布广泛,对多个器官系统的生理功能发挥抑制作用,还能抑制神经内分泌肿瘤的增殖。

SST 的作用由靶细胞上的膜受体所介导,即 SSTR,其胞外部分能够与配体结合,而胞内部分则可将信号转导入胞内,通过与腺苷酸环化酶、钾离子通道、钙离子通道耦联,作用于细胞内相应的效应系统^[1]。目前已经发现并克隆的 SSTR 家族有 5 种受体亚型,分别是 SSTR-1、SSTR-2、SSTR-3、SSTR-4、SSTR-5,均是位于不同染色体上的单基因产物,但属同一个受体家族。SSTR-2 又有同一基因产生的两种单位,分子质量分别为 8.5×10^3 和 2.5×10^3 。SSTR 分为两个亚族,其一由 SSTR-1、SSTR-4 组成,另一个由 SSTR-2、SSTR-3、SSTR-5 组成。

所有的亚型都能高亲和地与 SST 结合,但结合

作者单位: 030001 太原,山西医科大学第一医院核医学科
(王秀娟,现在山西省肿瘤医院核医学科)

通讯作者: 李险峰(E-mail: Lixianfeng-lxf@263.net)

力却存在较大的差别,按大小依次为: SSTR-2 \approx SSTR-5>SSTR-3>SSTR-1 \approx SSTR-4。大多数情况下 SSTR 亚型是共同启动的,虽然如此,也有证据表明 SSTR 是有选择性地起作用,例如通过 SSTR-1、SSTR-2、SSTR-4 和 SSTR-5 使细胞生长停滞,而 SSTR-3 具有独特细胞毒作用。

在病理情况下,人类绝大多数肿瘤细胞都表达 SSTR。不同类型的肿瘤可能表达不同亚型的 SSTR,神经内分泌肿瘤常高表达 SSTR-2,肠道腺癌常高表达 SSTR-3 和(或)SSTR-4^[2]。与正常组织相比,肿瘤细胞表达的 SSTR 数量明显要多很多。

2 临床应用

2.1 小细胞肺癌

小细胞肺癌是一种分化差的神经内分泌肿瘤,临床上表现为高度恶性,肿瘤生长迅速且早期就可发生广泛转移。几乎所有的小细胞肺癌细胞均有 SSTR 高表达,以表达 SSTR-2 为主^[3]。各类肺癌组织高度表达 SSTR 的机制可能是:正常肺中含有极少量的低密度 SSTR,当肺内那部分神经内分泌细胞发生癌变后,形成 SSTR 的“重新”表达,使其表达密度显著提高。SSTR 显像是一种有效探测小细胞肺癌的理想方法,几乎所有的小细胞肺癌的肿瘤病灶均能显影,并可检出<2 cm 的病灶^[4],还能够发现一些常规方法不能探测的转移病灶^[5]。

2.2 类癌

类癌生长缓慢,好发于胃道(90%)、支气管上皮、泌尿生殖道、甲状腺和胸腺,10%的患者发展为类癌综合征,主要由转移到肝脏的类癌分泌大量胺类,产生特征性脸红、腹泻、气管痉挛等症状。由于类癌无疼痛的症状,常常难以被诊断。临床可通过组织学或免疫细胞化学证实类癌的存在,但都不能区分出良、恶性,出现远处转移被视为恶性的惟一标准。而 SSTR 显像的阳性检出率高达 80%~100%^[6],阳性率明显高于 CT(82%),此外, SSTR 显像还能有效检出 CT 和 MRI 漏检主动脉旁及纵隔淋巴结和骨转移病灶。因此, SSTR 显像可以被看作是一种确定恶性类癌转移范围的有效方法。

2.3 胰腺内分泌肿瘤和胰腺癌

胰腺内分泌肿瘤多数来源于胰岛细胞,也可发生于胃肠道的其他部位,这类肿瘤均能产生多肽激素并以它们分泌的激素命名,如胃泌素瘤、胰高血

糖素瘤、血管活性肠肽瘤、胰岛素瘤、生长抑素瘤和生长激素释放因子瘤等。SSTR 显像能检出大多数胰腺内分泌肿瘤病灶,体外放射自显影研究显示,100%的胃泌素瘤、胰高血糖素瘤及 72%的胰岛素瘤均有 SSTR 表达,与体内闪烁扫描显示结果基本一致。SSTR 显像的灵敏度高于其他成像技术,对这类患者的肿瘤定位诊断和那些应用常规显像方法无法显示肿瘤位置而又需要手术的患者是非常有价值的。另外, SSTR 显像发现这类肿瘤骨转移灶的灵敏度和特异性均高于核素骨扫描,但是需要注意的是, SSTR 显像诊断这类肿瘤的特异性较低,对于一些生理性的显像剂摄取,需要应用常规影像学手段加以鉴别以提高诊断准确性^[7]。

2.4 甲状腺髓样癌

甲状腺髓样癌起源于甲状腺 C 细胞,癌胚抗原和降钙素水平是临床常用的监测指标,外科治疗后降钙素水平正常是肿瘤被完全切除的指征,癌胚抗原明显上升常提示肿瘤的恶性倾向。甲状腺髓样癌治疗首选外科手术,因此,对肿瘤组织的定位,特别是转移灶的定位十分重要。CT 及 MRI 等检查常受局部解剖复杂、肿瘤复发早期瘤体较小、颈部手术瘢痕形成及肿瘤组织密度与正常组织密度接近等因素而影响诊断准确性,而原发甲状腺髓样癌病变组织常有 SSTR 高表达, SSTR 显像可检出一些常规诊断方法(CT、MRI、超声等)不能发现的病灶,尤其是复发和转移灶。Forssell-Aronsson 等^[8]报道了人类各种甲状腺肿瘤的肿瘤/本底(T/B)比值:甲状腺髓样癌高达 360,甲状腺滤泡细胞癌及乳头状癌分别为 190 及 70,正常甲状腺组织为 7~8,甲状腺炎为 7~120。虽然 RNA 印迹法检查发现大部分甲状腺肿瘤组织均无 SSTR-2 的表达,但甲状腺肿瘤 T/B 比值较高说明 SSTR 显像仍有一定的显像价值。此外,分化好的甲状腺髓样癌 SSTR 表达更高,显像往往呈阳性,而分化差的甲状腺髓样癌的 SSTR 表达低,显像多为阴性,因此, SSTR 显像对于判断预后也有一定价值。

2.5 嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤是分泌儿茶酚胺的功能性肿瘤。发生于肾上腺的嗜铬细胞瘤占 80%~90%,肾上腺外的主要见于腹腔或腹膜后。临床治疗的惟一手段为切除术。86%的嗜铬细胞瘤 SSTR 显像为阳性,与¹²³I-间碘苄胍显像结果接近(88%),但¹²³I-间碘苄胍

发现嗜铬细胞瘤骨或肝转移的能力要强于 SSTR 显像。虽然由于肝脏、肾脏、脾脏对显像剂的摄取,使 SSTR 显像对于邻近脏器的小病灶很难被发现,但 SSTR 显像的价值不仅在于肿瘤的探测和定位,更重要的是判断病变的特点,当肿瘤存在 SSTR 时,可能反映肿瘤高度分化并具有良好的预后。

2.6 非小细胞肺癌

非小细胞肺癌也有 SSTR 表达,从表达密度的半定量结果来看,非小细胞肺癌 SSTR 水平高于小细胞肺癌,在腺癌和鳞癌以表达 SSTR-1 为主^[9]。Kahn 等^[9]对 166 例肺部不确定结节患者分别进行 ^{99m}Tc-depreotide 和 ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖 PET,发现两种显像结果基本相符,灵敏度分别为 94%、96%,特异度分别为 71%、51%。Shih 等^[10]应用 ^{99m}Tc-depreotide 显像半定量分析来预测肺癌的类型,如果肿瘤/非肿瘤比值>3.5 即大致可预测肿瘤为鳞癌,低比率则可能是大细胞肺癌或腺癌。因此,^{99m}Tc-depreotide 对非小细胞肺癌的定位诊断及鉴别诊断也有一定的价值。

2.7 脑膜瘤

脑膜瘤是最常见的颅内良性肿瘤。体外放射自显影证明几乎所有的脑膜瘤都有 SSTR 的表达,脑膜瘤的阳性率在临床试验中达 100%。Hellwig 等^[11]利用 ¹¹¹In-奥曲肽和 ^{99m}Tc-depreotide 分别对脑膜瘤进行 SPECT,发现应用 ¹¹¹In-奥曲肽显像脑膜瘤的 T/B 比值高于 ^{99m}Tc-depreotide,但是 ^{99m}Tc-depreotide 能够发现更多的病灶,具有更好的分辨率。虽然应用 MRI 可以对脑膜瘤进行很好的定位诊断,但在术后随访中,鉴别术后改变与复发灶是非常困难的,由于脑膜瘤细胞表面有 SSTR 的表达,而术后改变却没有 SSTR 表达,因此应用 SSTR 显像可用于临床探测复发性脑膜瘤,而 ^{99m}Tc-depreotide 具有更好的分辨率,且 ^{99m}Tc 价廉易得,因此对于脑膜瘤的诊断有逐步取代 ¹¹¹In-奥曲肽的趋势。

3 结语

综上所述, SSTR 显像作为一种分子水平的非

创伤性检测方法,可应用于 SSTR 阳性肿瘤的定位诊断、分期及预后评价等,间接显示肿瘤细胞表面 SSTR 的表达程度,可以对患者病变情况有更全面的估计,指导临床医生选择恰当的治疗方法,还可用来评估是否接受 SSTR 介导的靶向治疗及评价治疗效果。SSTR 显像也有一定的局限性,例如肾脏和肝脏的摄取较高而影响周围转移灶的鉴别,此时还需结合其他影像学方法分析。

参 考 文 献

- 1 Barnett P. Somatostatin and somatostatin receptor physiology. *Endocrine*, 2003, 20(3): 255-264.
- 2 Virgolini I, Traub T, Novotny C, et al. Experience with indium-111 and yttrium-90-labeled somatostatin analogs. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(20): 1781-1807.
- 3 汪静,邓敬兰,武胜昔,等.生长抑素受体家族 mRNA 在肺癌中分布与表达的研究. *中华核医学杂志*, 2002, 20(1): 16-18.
- 4 Bohuslavizki KH. Somatostatin receptor imaging: current status and future perspectives. *J Nucl Med*, 2001, 42(7): 1057-1058.
- 5 王峰,王自正,姚薇萱,等. ^{99m}Tc-生长抑素受体显像对肺癌的诊断价值. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(4): 218-220.
- 6 Oberg K, Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005, 19(2): 265-276.
- 7 Saga T, Shimatsu A, Koizumi K, et al. Morphological imaging in the localization of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors found by somatostatin receptor scintigraphy. *Acta Radiol*, 2005, 46(3): 227-232.
- 8 Forssell-Aronsson EB, Nilsson Q, Benjegard S, et al. ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide binding and somatostatin receptor subtype in thyroid tumor. *J Nucl Med*, 2000, 41(4): 636-642.
- 9 Kahn D, Menda Y, Kernstine K, et al. The utility of ^{99m}Tc depreotide compared with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and surgical staging in patients with suspected non-small cell lung cancer. *Chest*, 2004, 125(2): 494-501.
- 10 Shih WJ, Samayoa L. Tc-99m Depreotide detecting malignant pulmonary nodules: histopathologic correlaton with semiquantitative tumor-to-normal lung ratio. *Clin Nucl Med*, 2004, 29(3): 171-176.
- 11 Hellwig D, Samnick S, Reif J, et al. Comparison of Tc-99m depreotide and In-111 octreotide in recurrent meningioma. *Clin Nucl Med*, 2002, 27(11): 781-784.

(收稿日期:2005-11-26)