

综述

^{99m}Tc 标记单克隆抗体 在肿瘤放射免疫显像中的研究

邬淑杭¹ 隋延仿²

【摘要】 放射免疫显像已成为对肿瘤进行诊断的重要手段之一。目前认为, ^{99m}Tc 是用于放射免疫显像比较理想的放射性核素。本文就放射性核素 ^{99m}Tc 标记单克隆抗体和单克隆抗体片段在肿瘤放射免疫显像中的基础研究、临床研究、存在问题及研究方向等几方面情况进行了综述。

自应用杂交瘤技术以来,已产生许多单克隆抗体,其中一些应用于放射免疫显像。用放射性核素标记的单克隆抗体可有效地将放射性核素导向到肿瘤部位,为肿瘤的诊断提供了又一新的途径。常用于放射免疫显像的核素有 ^{131}I 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{99m}Tc ,但目前认为较理想的是 ^{99m}Tc ,其 γ 射线能量为 140 keV。因其具有适合 γ 显像的物理性质,成像清晰、辐射剂量低、来源方便、价格适中等特点,因此最受青睐。但 ^{99m}Tc 短的物理半衰期(6.02 h)限制了它的使用。虽然其他的核素特别是 ^{123}I 和 ^{111}In 亦具有利的显像特性,但来源困难、价格昂贵。 ^{111}In 是去卤化的放射性核素,在网状内皮系统代谢,特别是肝脏,其与单抗连接后在肝内滞留^[1],干扰了肝转移瘤的检出。另外 ^{111}In 以肠道排泄为主,故可能干扰腹膜种植瘤或复发瘤的检出。 ^{131}I 的半衰期为 8 天,其 γ 线的能量为 364 keV。病人接受射线量大且图像质量差。因此人们一直在探索用 ^{99m}Tc 标记单抗进行显像的研究。以下就 ^{99m}Tc 标记单抗和单抗片段在肿瘤放射免疫显像中的研究作一综述。

1 基础研究

评价理想的放射免疫显像主要取决于放射性核素的性质,抗体的类型和扫描方法。在基础研究中主要是 ^{99m}Tc 抗体和抗体片段方面的研究。 ^{99m}Tc 的半衰期短,如配以良好的抗体片段,注射后使血中放射性元素尽快大部分清除,以获得高的肿瘤与血(即靶/本底, T/B)的比值才能得到成功的图像。一些研究者用 ^{99m}Tc -MT-MOAb 和 ^{99m}Tc -MT-F(ab¹)₂ 进行了药代动力学和显像的对比研究。结果表明 ^{99m}Tc -MT-MoAb 的半衰期是 10.4 h;而 ^{99m}Tc -MT-F(ab¹)₂ 的半衰期仅 6.6 h。将两者分别注入到荷入肿瘤裸鼠体内, ^{99m}Tc -MT-MCAB 在注入后 24h 显像, T/B 的最高比值是 1.43 ± 0.38 ;而 ^{99m}Tc -MT-F(ab¹)₂ 在

注入 6 h 后既可见到清晰的肿瘤显像, T/B 的最高比值是 5.33 ± 1.31 。也有人用 ^{99m}Tc 标记单克隆抗体进行肿瘤异种移植的显像^[2]。标记的抗体选择性地集中在肿瘤移植体上,在 18 h 既可见到肿瘤的清晰影像, T/B 比值是 2.3, 这是否与标记方法或抗体的特异性有关尚不清楚。还有些研究者用 ^{99m}Tc 标记抗体的 Fab¹ 注入到荷入肿瘤裸鼠体内进行观察。注射后 2 h, 标记的 Fab¹ 片段集中在裸鼠的移植体上,并可见到肿瘤显像, T/B 的最高比值是 5.33 ± 1.31 ^[3]。肾脏是 ^{99m}Tc 标记抗体和抗体片段的主要排泄器官。完整抗体在肾中的排泄时间长。同位素在非肿瘤器官,如肾、肝、脾中的蓄积很少。抗体片段,尤其是 Fab¹ 段在血中清除快,穿透力强,更适于显像的要求。

2 临床研究

抗肿瘤相关抗原的单克隆抗体具有足够的

¹ 132013 吉林空军 465 医院内科

² 132013 第四军医大学病理教研室

导向作用用于显像。临床上最先流行的是抗 CEA 单克隆抗体^[4]。用人用^{99m}Tc 标记抗 CEA 单克隆抗体检测结肠癌的病人,在注入抗体后 6~8h 开始显像,在 20~28h 可以看到清晰的影像^[3]。二价的 $F(ab')_2$ 和单价 Fab^1 , Fab^1 片段更有利于显像。因为他们血本底清除快,适合于象^{99m}Tc 这样短生物半衰期的核素。Goldenberg^[5]报告在注射^{99m}Tc 标记的抗 CEA $Fab^1/2$ h 后,使得 CEA 阳性肿瘤显像,显像时间明显较完整抗体提前。如果联合应用 X 线断层扫描方法,则增加肿瘤组织与正常组织的对比度。^{99m}Tc 标记 CEA 和 AFP 抗体片段可以显示 0.5cm 大小的肿瘤,甚至是其他方法象电子计算机断层扫描及核磁共振扫描漏检的肿瘤。也有人用^{99m}Tc 标记抗 CEA Fab^1 单抗片段用于 20 例 CEA 阳性病人,在抗体注入体内 2~4 h 后,有 85% 的肿瘤显像,最小的肿瘤约 0.3cm。与完整抗体比较,应用一次约有 40% 的患者产生了人抗鼠体(HAMA)。而小剂量抗体片段(1mg)很少引起 HAMA 的升高^[7]。放射性核素标记抗体用于显像已有了很大的进展。从第一代¹³¹I 标记完整抗体,到第二代¹¹¹In 与完整抗体用于显像,至今流行^{99m}Tc 标记抗体片段使得注射后几小时便可显像(第二代)。

应用放射性核素标记抗体片段主要的临床作用是进行肿瘤的早期诊断、体内定位、暴露隐匿部位的肿瘤及转移灶和术后复发灶的诊断及疗效判断^[8]。根据资料统计,已应用放射性核素标记抗体和抗体片段对上千例病人进行放射免疫诊断研究,正确的检出率是 60%~90%^[9]。以往放射免疫显像大多用于结肠癌和卵巢癌^[10],目前由于使用了特异性更强的抗体,放射免疫显像的范围也在扩大。目前^{99m}Tc 标记单抗和单抗片段已用于检测黑色素瘤,小细胞肺癌、卵巢癌、结肠癌等。有关公司已向 FDA 申请临床应用^[11]。有些产品已获 FDA 批准用于临床。

用放射性核素标记单抗有助于鉴别原发性肿瘤和转移瘤^[12,13]。大多数已建立的抗癌单克隆抗体是测定循环血液中的肿瘤相关标志

物,如 CEA、AFP 等。这些标志物缺乏肿瘤的特异性,阻止了他们在癌症检测和诊断方面的广泛应用。但在高危人群检测仍有较高的辅助诊断价值。目前研制的抗体大多是人源性的癌细胞膜的抗体,其抗体的特异性优于分泌性抗体(如 AFP),与放射性核素相结合则更有利于肿瘤的导向诊断。

3 存在问题及努力方向

虽然^{99m}Tc 标记抗体和抗体片段在临床和基础研究中有很大进展,但这些抗体和抗体片段是鼠源性的,反复大量应用会产生 HAMA。特别是完整抗体,除易产生 HAMA 外,网状内皮系统含有的大量巨噬细胞也可非特异性地结合抗体的 Fc 段,从而减少了到达靶细胞的数量,减弱了导向诊断的效果,严重者还可发生过敏反应和血清病。而单抗片段 Fab^1 或 $F(ab^1)_2$ 较少诱发 HAMA,作为载体在一定程度上改善单抗在肿瘤组织内的分布,避免了非瘤组织对 Fc 段的非特异性结合,其组织穿透力强,能够到达肿瘤组织深部,在肿瘤与非瘤组织分布比值也高于完整抗体^[14]。但因是鼠源性的,应用于人体也并非最理想。解决办法是研制人源性单抗。制备人源性单抗有两大困难:即难以建立骨髓瘤细胞系和难以获得人免疫 B 淋巴细胞。尽管经过许多努力,但仍未取得突破性进展。基因工程的发展开辟了另一条单抗发展的道路,即用基因重组单抗,使之更接近人源性单抗^[15]。未来希望产生更小的抗体片段,象由细菌产生的单链的 Fv 抗体片段,从血循环中清除得更快,在肿瘤的蓄积量不高,但增加肿瘤/血的比值^[11],更适合于肿瘤快速导向诊断。

参考文献

- 1 Maguire RT, Schmelter RF, Shanken T, et al. Imaging with indium 111-labeled anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibody ZCE-025 of recurrent colorectal or carcinoembryonic antigen-producing cancer in patients with rising serum carcinoembryonic antigen levels and occult metastases. J Clin Oncol, 1990, 8: 1246-1254.

- 2 Ultee ME, Kasina S, Reno JM, et al. Technetium-99m labeling of murine monoclonal antibody. J Nucl Med Allied Sci, 1989, 33(3): 322-323.
- 3 Flores FG, Carrasco JL. A freeze chield kit formulation for the preparation of ^{99m}Tc -EHDP-MoAb-IORCEAI complex. Nucl Med Biol, 1994, 21(7): 1013-1016.
- 4 Goldenberg DM, Larson SM. Radioimmunodetection in cancer identification. J Nucl Med, 1992, 33: 803-814.
- 5 Goldenberg DM, Goldenberg H, Sharkey RM, et al. Clinical studies of cancer radioimmunodetection with ^{123}I of ^{99m}Tc . Cancer Res, 1990, 50(Suppl): 909s-921s.
- 6 Baum RP, Heral A, Baew-christow T, et al. Initial clinical results with a ^{99m}Tc -labeled anti-AFP monoclonal antibody fragment in germ cell and liver tumors (abstract 613). J Nucl Med, 1991, 32: 1051.
- 7 Henrik D, Jens WR, Karin E, et al. Tumour detection with ^{131}I labeled human monoclonal antibody COU-I in patients with suspected colorectal carcinoma. Cancer Res, 1993, 53: 5920-5928.
- 8 Schneebaum S, Arnold MW, Houchens DP, et al. The significance of intraoperative periportal lymph node metastasis identification in patients with colorectal carcinoma. Cancer, 1995, 75(12): 2809-2817.
- 9 Perkins AC, Pimm MC. Immunoscintigraphy: practical aspects and clinical application. New York: Wiley-liss 1991.
- 10 Schneebaum S, Arnold MW, Stabus A, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion with miomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. Ann Surg Oncol, 1996, 3(1): 44-50.
- 11 Colcher D, Bird R, Roselli M, et al. In vivo tumor targeting of a recombinant single chain antigen binding protein. J Natl Cancer Inst, 1990, 82: 1191-1197.
- 12 Cote RJ, Houchens DP, Hitchcock CL, et al. Intraoperative detection of occult colon cancer micrometastases using ^{125}I -radiolabeled monoclonal antibody CC49. Cancer, 1996, 77(4): 613-620.
- 13 Arnold MW, Hitchcock CL, Young DC, et al. Intra-abdominal patterns of disease dissemination in colorectal cancer identified using radioimmunoguided surgery. Dis Colon Rectum, 1996, 39(5): 509-513.
- 14 Mountain A, Adair JR. Enineering antibodies for therapy Radio-pharmacol, 1992, 3: 151-169.
- 15 David JK, Turner A, Andrew PH, et al. Improved tumor targeting with chmically cross-linked recombinant antibody fragment. Cancer Res, 1994, 54: 6176-6185.

全国心胸影像会议征文通知

经中华医学会和放射学会批准,第五届全国心胸影像学术会议拟于1998年10月份在上海召开,现向全国征文。

一. 征文内容

与心血管系统、呼吸系统、纵隔、横隔、胸壁、胸膜、乳腺有关的X线、CT、MRI、DSA诊断和介入放射学,包括基础研究、临床研究、经验总结、新技术、新材料、新设备的应用以及病例报告、专题讲座、介入病房管理、护理等。

二. 征文要求

- (1) 征集的论文尚未在正式刊物上发表。
- (2) 论著性文章请寄600字以内的摘要,格式为:题目、目的、材料方法、结果、结论。
- (3) 文稿请用400字稿纸打印或抄写,抄写者字迹必须清楚。
- (4) 来稿必须写明:单位名称(盖公章),详细地址、邮编和作者姓名。
- (5) 截稿时间1998年6月底。
- (6) 来稿请寄:上海市凤阳路415号 长征医院影像科 肖湘生 邮编200003

电话 021—63610109—73678。