

参考文献:

- [1] Maurer AH, Charkes ND. Radioiodine treatment for nontoxic multinodular goiter [J]. J Nucl Med, 1999, 40: 1313~ 1316.
- [2] Huysmans D, Hermus A, Edelbroek M, et al. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter [J]. Thyroid, 1997, 7: 235~ 239.
- [3] de Klerk JM H, van Isselt JW, van Dijk JW, et al. Iodine-131 therapy in sporadic nontoxic goiter [J]. J Nucl Med, 1997, 38: 372~ 376.
- [4] Feldkamp J, Seppel T, Becker A, et al. Iodine or L-thyroxine to prevent recurrent goiter in an iodine-deficient area: prospective sonographic study [J]. World J Surg, 1997, 21: 10~ 14.
- [5] Hegedüs L, Bennedkæ k FN. Radioiodine for non-toxic diffuse goiter [J]. Lancet, 1997, 350: 409~ 410.
- [6] Seiler CA, Glaser C, Wagner HE. Thyroid gland surgery in an endemic region [J]. World J Surg, 1996, 20: 593~ 596.
- [7] Nygaard B, Faber J, Veje A, et al. Thyroid volume and function after ^{131}I treatment of diffuse non-toxic goiter [J]. Clin Endocrinol, 1997, 47: 493~ 496.
- [8] Hermus ADR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease [J]. N Engl J Med, 1998, 338: 1438~ 1447.
- [9] Huysmans DAKC, Buijs WCAM, vande Ven MTP, et al. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy for large, multinodular goiters [J]. J Nucl Med, 1996, 37: 2072~ 2079.

Radioiodine therapy for nontoxic goiter

CHEN Yue

(Department of Nuclear Medicine, Luzhou Medical College, Sichuan Luzhou 646000, China)

Abstract Nontoxic goiter refers to thyroid gland enlargement without hyperthyroidism. Thyroid hormones suppressive therapy is not effective in shrinking large goiters. For those with high surgical risk or refused to surgery, a nonoperative reduction of the thyroid volume would be desirable. Iodine-131 therapy for volume reduction in non-toxic goiter is a safe, cost-effective and effective treatment. This makes this form of therapy a more choice for patients with large nontoxic goiter.

Key words nontoxic goiter; Iodine-131; therapy

文章编号: 1001-098X(2000)03-0124-04

肿瘤受体显像

张春丽 王荣福

(北京大学第一医院核医学科,北京 100034)

摘要: 肿瘤受体显像研究包括放射性标记配体的制备、配体与受体的体外分析及体内受体显像。肿瘤受体配体可用 ^{18}F 、 ^{123}I (或 ^{131}I)、 ^{111}In 与 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记,通过放射性受体结合分析、放射性自显影与受体特性分析,对其体外性能进行研究。神经多肽受体显像、类固醇受体显像与 σ 受体显像等已应用于多种肿瘤的诊断、分期、治疗方案选择与预后评价,其中神经多肽受体显像得到了较广泛的研究与应用。

关键词: 肿瘤; 受体显像; 放射性核素标记

中图分类号: R817.4 文献标识码: A

收稿日期: 1999-11-30

作者简介: ①张春丽 (1961-),女,河北沧州盐山人,北京大学第一医院核医学科副研究员,硕士,主要研究放射性药物、放射免疫显像。

②王荣福 (1955-),男,福建南平浦城人,北京大学第一医院核医学科副教授,博士,主要研究神经受体显像、正电子显像。

审校者: 华西医科大学附属第一医院核医学科 谭天秩

肿瘤受体显像是利用放射性核素标记的受体配体与肿瘤中高表达的靶组织高亲和力特异受体相结合的原理显示肿瘤受体空间分布、密度与亲和力的显像技术。它具有亲和力与特异性较高、放射性标记配体到达靶点和血液清除速度快、穿透能力强、能在较短时间内获得肿瘤与正常组织高对比度的图

像,几乎无人体免疫反应发生等显著优点。自1989年 Krenning EP等用 ^{123}I -octotide成功地进行肿瘤定位以来,肿瘤受体显像已引起人们广泛的兴趣。尽管目前尚未得到广泛应用,但人们相信它必将为肿瘤生物学研究、肿瘤显像与治疗开创新纪元。

1 配体的放射性核素标记

用于肿瘤受体显像的放射性核素主要有: ^{18}F ^{123}I (或 ^{131}I)、 ^{111}In 与 $^{99}\text{Tc}^m$ 。 ^{18}F 与 ^{123}I (或 ^{131}I)可通过共价键相对容易地引入配体分子: ^{18}F 的标记方法主要包括 ^{18}F 亲电反应标记、通过氟化前体标记或使用穴醚标记, ^{123}I (或 ^{131}I)的标记方法主要为亲电取代标记与联接标记法。 ^{111}In 与 $^{99}\text{Tc}^m$ 由于其金属性使之引入有机受体配体相对困难。 ^{111}In 的标记采用双功能配合剂连接法,其包括多羧酸的开链化合物[二乙三胺五乙酸(DTPA)、二胺四乙酸(EDTA)、二胺乙基乙二胺六乙酸(TTHA)等]和大环化合物(环DTPA环、EDTA环、TTHA与穴状配体等)。

$^{99}\text{Tc}^m$ 标记受体配体的方法可分为偶联途径与整合途径两大类。偶联途径是将双功能配合剂与受体配体偶联并与 $^{99}\text{Tc}^m$ 络合,标记成功的关键在于:(1)标记部位尽量避开对生物活性起重要作用的配体部位;(2)选择适当的偶联部位,尽量减少所引入的含 $^{99}\text{Tc}^m$ 配合基团对受体配体立体结构的影响;(3)对于细胞内受体显像,含 $^{99}\text{Tc}^m$ 配合基团的引入需不影响配体穿过细胞膜的能力,从而要求标记配体具有适当的亲脂性、较小的体积与分子质量(通常 $<600\text{u}$)。整合途径是用 $^{99}\text{Tc}^m$ 配合基团取代已知高亲和力的受体配体结构中的某一部分,使标记物在大小、形状及立体结构上与原配体相似^[1]。这种方法可使标记配体的体积和分子质量比采用偶联方法小,但往往面临合成、标记物稳定性、配体-受体结合所需的标记配体高度立体结构特异性以及标记配体的亲脂性要求等挑战。

2 体外分析的作用

配体与受体的体外分析有助于预测标记配体与受体的体内结合性能,为肿瘤受体显像奠定基础。

2.1 放射性受体结合分析

放射性受体结合分析包括直接结合分析与竞争结合分析。通过受体结合分析可测定结合的标记配体量(B)和游离的标记配体量(F),从而得到标记配体的亲和常数 K_a 、解离常数 K_d 、抑制常数 K_i 及最

大结合率 B_{\max} 等参数,定量反映与受体特异结合的标记配体的数量以及配体与受体的亲和性能。

通过放射性受体结合分析还可初步预测标记配体的体内显像性能,通常 $B/F \geq 10$ 被认为适用于肿瘤显像^[2], K_a 或 B_{\max} 越高,则 B/F 越高。

2.2 放射自显影分析

放射性标记配体与病理组织切片上的受体结合,通过放射自显影技术在微观水平上研究配体与受体结合部位和结合浓度,不仅可直接反映标记配体与受体结合性能,而且可直接显示特定受体在病理组织中的表达量与二维分布。

2.3 受体特性分析

生化技术(包括放射性受体结合分析与放射性自显影)、免疫学技术与分子生物学技术通常用于受体特性分析。免疫学方法包括免疫染色法、免疫沉淀法及免疫组化法等;分子生物学技术包括受体的克隆与测序、对组织匀浆分离出的mRNA进行斑点杂交、核糖核酸酶保护分析、mRNA反转录-聚合酶链反应(PT-PCR)及原位杂交技术。这些技术灵敏度高,可精密识别受体亚型与受体mRNA,原位杂交技术还可对受体进行精确的解剖定位。

3 肿瘤受体显像的研究与应用现状

3.1 神经多肽受体显像

神经多肽主要包括肠与垂体多肽以及下丘脑释放激素,最初发现它们在大脑神经元中合成,因此称为神经多肽。神经多肽受体多属于G-蛋白偶联受体,为细胞膜结合分子,其配体结合部位为细胞外区域,被配体激活后内化至细胞中发挥其生理作用。

内源性小分子多肽配体一般稳定性较差,血浆半寿期仅2~3min,通过插入D-氨基酸或特种氨基酸(如statin)、用亚胺取代氨基特别是取代氨基酸的氨基末端等方法可提高其稳定性,以用于肿瘤受体显像。多种多肽配体已用于肿瘤受体显像研究,其中研究与应用最广泛的是生长激素释放抑制素(SRS)受体显像与血管活性肠肽(VIP)受体显像。

3.1.1 SRS受体显像

SRS受体显像剂包括 ^{123}I 或 ^{111}In -奥曲肽, ^{111}In -mauritus(lanreotide), $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的sandostatin RC-160(vapreotide)、P587与P829(derpeptide)等。SRS受体显像主要应用于诊断①神经内分泌肿瘤,②神经系统肿瘤,③淋巴瘤,④其它:乳腺癌、肾癌及小细胞肺癌等。

在神经内分泌肿瘤中, SRS受体显像对生长激素分泌型与无功能垂体腺瘤、胃泌素瘤、类癌、甲状腺髓样癌、原发小细胞肺癌、成神经细胞瘤、嗜铬细胞瘤及副神经节瘤等具有较高的诊断灵敏度,而对 Cushing's 症、垂体前叶激素瘤、胰岛素瘤及小细胞肺癌转移灶灵敏度较低。在非神经内分泌肿瘤中, SRS受体显像对脑膜瘤、星形细胞瘤、乳腺癌及何杰金氏淋巴瘤诊断灵敏度较高,而对非何杰金氏淋巴瘤的灵敏度低于何杰金氏淋巴瘤。Shi 等^[3]报道, SRS受体显像对神经内分泌肿瘤,尤其是骨与淋巴结转移灶的诊断灵敏度高于 CT 与 MRI。SRS受体显像不仅可应用于肿瘤的诊断、分期与预后评价,而且在肿瘤导向手术及奥曲肽治疗疗效评估中也具有重要价值。

由于 SRS受体在肝、脾、肾等正常组织以及白细胞中亦有高的表达,因此,肝、脾、肾等正常组织及炎症部位可出现 SRS受体显像假阳性;另一方面,由于不同肿瘤中受体表达量、受体分布、受体亚型以及血循环中生长激素释放抑制素水平的差异较大,可导致显像结果的差异。

3.1.2 VIP受体显像

VIP是由 28个氨基酸组成的多肽,具有扩张血管、刺激呼吸与增高血糖浓度等生物活性,故称为血管活性肠肽。VIP受体在胃肠胰腺肿瘤、嗜铬细胞瘤、成神经细胞瘤、无功能垂体瘤等神经内分泌肿瘤以及乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌、食道癌、小细胞与非小细胞肺癌、脑瘤、淋巴瘤等肿瘤中具有高表达,因此, VIP受体显像可用于显示上述肿瘤。

目前,¹³¹I 标记的 VIP已应用于肠道肿瘤与内分泌肿瘤、类癌、胰腺癌、嗜铬细胞瘤、甲状腺髓样癌、胃泌素瘤、Zollinger-Ellison 症等恶性肿瘤的临床诊断, VIP受体显像对肠道肿瘤的诊断灵敏度明显优于 SRS受体显像。⁹⁹Tc^m标记的 VIP目前正在研究中。

VIP受体显像不仅可诊断肿瘤,而且可预测不同肿瘤对 VIP类似物或 VIP受体拮抗剂治疗的有效性,有助于患者治疗方案的选择。它还为生理状态下从体外显示机体内 VIP受体的组织分布及密度提供了一种独特的研究手段,对研究某些组织器官的生理、病理和药理作用均有重要意义。

3.2 类固醇受体显像

乳腺癌和前列腺癌的癌细胞常常保留着类固醇

激素受体,应用类固醇受体显像有助于乳腺癌和前列腺癌的定位诊断与分期诊断,指导治疗决策和估计预后。

3.2.1 雌激素受体显像

雌激素受体显像剂包括:¹⁸F-¹²³I 或¹³¹I 标记的雌二醇及其衍生物、己雌酚或去甲己雌酚,¹¹¹In 标记的三苯氧胺类似物等。在雌二醇及其衍生物中,16 α -位与17 α -位衍生物具有良好的体内选择性分布及受体结合性能。¹⁸F-16 α -氟雌二醇(FES)已应用于乳腺癌患者的原发灶与转移灶 PET显像;¹⁸F-1 β -氟-1 β -甲氧基-17 α -乙炔基雌二醇具有比 FES更低的非特异结合率及更高的代谢稳定性,子宫摄取率几乎是 FES的 4倍,具有较好的应用前景。¹²³I 标记的顺式(Z)-或反式(E)-17 α -碘乙烯基-1 β -甲氧基雌二醇(MIVE)与16 α -碘代雌二醇(E₂)已应用于乳腺癌 SPECT显像,其中¹²³I-Z-MIVE靶本底比高于¹²³I-E-MIVE与¹²³I-E₂,对原发性乳腺癌诊断符合率亦高于¹²³I-E₂与¹²³I-E-MIVE^[4]。

雌激素受体显像可用于乳腺癌的初诊、分期诊断以及良恶性病变包括治疗后效应的鉴别诊断。雌激素受体(ER)状态与乳腺癌预后和治疗方案选择密切相关,雌激素受体显像为体内测定原发癌及转移癌的 ER状态提供了可靠手段。雌激素受体显像还可对抗雌激素治疗过程进行监控与疗效评估,标记配体摄取率的降低可作为治疗成功的指标。

3.2.2 孕激素受体显像

孕激素受体显像剂包括¹⁸F及¹³¹I 标记的孕酮及其衍生物,其中¹⁸F-21-氟乙基-16 α -去甲孕酮与孕酮受体具有很强的亲和力,子宫摄取率与靶本底比高,已应用于 PET显像。⁹⁹Tc^m标记的孕激素受体显像剂已研制出,与雌激素受体显像比较,孕激素受体显像从另一角度判断乳腺癌的病理性质,尤其对接受了抗雌激素治疗后雌激素受体已被阻断者,该显像方法更为适用。

3.2.3 雄激素受体显像

雄激素受体显像剂包括¹²³I-⁷⁷Br 与¹⁸F标记的睾酮、双氢睾酮(DHT)及其衍生物与马勃诺龙(mib)、¹¹C-17 α -甲基睾酮等。^{7 α} -¹²⁵I-DHT大鼠前列腺放射自显影显示受体部位放射性增高;^{7 α} -甲基-17 α -顺式或反式-(2-¹²⁵I碘乙烯基)-19-去甲睾酮具有较高的受体亲和力,但非特异结合较高;¹⁸F标记的1 β -FDHT、1 β -Fmib与20-Fmib已成功地对狒狒前列腺进行了显像,其中¹⁸F-1 β -FDHT具有较高

的前列腺与软组织放射性比值,即将进入临床研究^[5]。雄激素受体显像可应用于前列腺癌的诊断、分期、预后及激素治疗疗效评估

3.3 σ 受体显像

σ 受体是阿片受体的一种类型 其特征之一是配体的多样性,氟哌啶及镇咳美沙芬等对 σ 受体均有高亲和性 目前, σ 受体显像剂主要包括以下类型:(1)乙二胺或苯甲酰胺衍生物^[6];(2)芳基磺酰胺类^[7];(3)哌啶衍生物^[8]。 σ 受体在黑色素瘤、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌及非小细胞肺癌等恶性肿瘤中具有过度表达,因此,可应用于上述肿瘤显像。¹²³标记的苯甲酰胺衍生物,如苯甲酰胺(BZA)、N-2-二乙胺基乙基-4-碘苯甲酰胺(IDAB)、N-(2-二乙胺基乙基-3-碘-4-甲氧基苯甲酰胺)(IMBA)等已临床应用于黑色素瘤及非小细胞肺癌的诊断与鉴别诊断,其中IMBA具有较高的血、尿与非靶组织清除率以及较高的靶/本底比。近年来,⁹⁹Tc^m标记的受体配体双氨基硫醇配合剂BAT-EN6^[9]、N-2-二乙胺乙基苯甲酰胺衍生物^[10]等已研制成功,其临床应用价值有待于进一步证实

3.4 其它

⁹⁹Tc^m标记的表皮生长因子和放射性碘标记的类胰岛素增长因子等多肽类受体显像、¹¹¹Ir或⁹⁹Tc^m标记的叶酸受体显像、¹¹¹In二亚乙基-三胺五乙酸钴胺素运钴胺素蛋白II受体显像、⁹⁹Tc^m-P1410降钙素受体显像等目前正在研究中

4 肿瘤受体显像的发展趋势

(1)⁹⁹Tc^m标记配体的研制成功对受体显像在核医学中的广泛应用具有重要意义,但由于受体配体一般为小分子物质,⁹⁹Tc^m与配合剂的引入易影响其性能 目前研制成功的⁹⁹Tc^m标记配体大多为细胞膜受体显像剂,细胞内受体(如类固醇受体)显像剂要求其标记配体具有穿透细胞膜所需要的与未标记配体相似的体积与极性,而⁹⁹Tc^m的金属性质或大体积的配合基团的引入易影响配体的穿透细胞膜的能力,因此,目前成功的实例尚不多见 寻找性能更佳的双功能连接剂,探讨⁹⁹Tc^m标记方法、发展和研制亲和性能与体内分布性能良好的⁹⁹Tc^m标记配体是肿瘤受体显像的发展方向之一。

(2)通过体外分析更精确描述人体内受体表达的病理状态,将体内与体外分析结果直接对比,以估计在不同病理状态下显像方法的灵敏度与特异性

(3)研制具有理想血液清除时间的稳定性高的神经多肽类似物,选择性能更优良的神经多肽受体配体,对神经多肽受体显像的应用仍具有非常重要的意义。

(4)表皮生长因子、肿瘤坏死因子、血管生成因子等肿瘤受体显像有可能在不久得到应用^[11]。

参考文献:

- [1] Hom RK, Katzenellenbogen JA. Technetium-99m-labeled receptor-specific small-molecule radiopharmaceuticals: recent developments and encouraging results [J]. Nucl Med Biol, 1997, 24: 485-498.
- [2] Eckelman WC, Gibson RE. The path from in vitro autoradiography to in vivo autoradiography by external imaging [A]. Stumpf WE (ed): Autoradiography and Correlative Imaging [M]. New York: Academic Press, 1995: 529-556.
- [3] Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, et al. Localization of neuroendocrine tumors with ¹¹¹In DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging [J]. Q J Med, 1998, 91: 295-301.
- [4] Rijks LM, Bakker PJM, van Tienhoven G, et al. Imaging of estrogen receptors in primary and metastatic breast cancer patients with iodine-123-labeled Z-MIVB [J]. J Clin Oncol, 1997, 25: 2536-2545.
- [5] Bonasera TA, O'Neil JP, Xu M, et al. Preclinical evaluation of fluorine-18-labeled androgen receptor ligands in baboons [J]. J Nucl Med, 1996, 1009-1015.
- [6] Johns CS, Bowen WD, Fisher SJ, et al. Synthesis, in vitro pharmacologic characterization, and preclinical evaluation of N-[2-(1'-piperidinyl)ethyl]-3-[¹²⁵I]-iodo-4-methoxybenzamide (P[¹²⁵I]MBA) for imaging breast cancer [J]. Nucl Med Biol, 1999, 26: 377-382.
- [7] John CS, Lim BB, Vilner BJ, et al. Substituted halogenated arylsulfonamides: a new class of sigma receptor binding tumor imaging agents [J]. J Med Chem, 1998, 41: 2445-2450.
- [8] Waterhouse RN, Chapman J, Izzard B, et al. Examination of four ¹²³I-labeled piperidine-based sigma receptor ligands as potential melanoma imaging agents: initial studies in mouse tumor models [J]. Nucl Med Biol, 1997, 24: 587-593.
- [9] Johns CS, Lim BB, Geyer BC, et al. ^{99m}Tc-labeled σ -receptor-binding complex: synthesis, characterization, and specific binding to human ductal breast carcinoma (T47D) cells [J]. Bioconjugate Chem, 1997, 8: 304-309.
- [10] Eisenhut M, Mohammed A, Miser W, et al. Melanoma affine Tc-99m complexes of N-(2-dithylamino-ethyl) benzamides [J]. J Nucl Med, 1999, 40: 120P.

(下转封三)

(上接第 127页)

- [11] Stanley JG, Goldsmith SJ. Receptor imaging competitive or complementary to antibody imaging? [J]. *Semin Nucl Med*, 1997, 27: 85- 93.

Tumor receptor imaging

ZHANG Chun-li, WANG Rong-fu

(*Department of Nuclear Medicine, The First Hospital of Beijing University, Beijing 100034, China*)

Abstract Investigations on tumor receptor imaging include the preparation of radioligands, in vitro assays and in vivo receptor imaging. Ligands for tumor receptor imaging has been labeled by ^{18}F , ^{123}I (or ^{131}I), ^{111}In or $^{99}\text{Tc}^m$. In vitro assays can be performed by radioligand binding, autoradiography and receptor identification. Tumor receptor imaging such as neuropeptide receptor imaging, steroid receptor imaging and sigma receptor imaging has been used for diagnosis, staging, therapy strategy and prognosis of a wide range of tumors, of which the most widely studied was neuropeptide receptor imaging.

Key words tumor; receptor imaging; radiolabeling

(上接第 140页)

- [1] Johnson CR, Thames HD, Huang DT, et al. The tumor volume and clonogen number relationship: Tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33(2): 281- 287.
- [2] Wu PM, Chua DTT, Sham JST, et al. Tumor control probability of nasopharyngeal carcinoma: A comparison of different mathematical models [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37(4): 913- 920.
- [3] Bentzen SM, Thames HD. Tumor volume and local control probability: clinical data and radiobiological interpretations [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(1): 247- 251.
- [4] Khalil AA, Bentzen SM, Overgaard J. Steepness of the dose-response curve as a function of volume in an experimental tumor irradiated under ambient or hypoxic conditions [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39(4): 797- 802.
- [5] Fenwick JD. Predicting the radiation control probability of heterogeneous tumor ensembles: data analysis and parameter estimation using a closed-form expression [J]. *Phys Med Biol*, 1998, 43: 2159- 2178.
- [6] Nahum AE. Microdosimetry and radiocurability: modelling targeted therapy with β -emitters [J]. *Phys Med Biol*, 1996, 41: 1957- 1972.
- [7] Deasy J. Poisson formulas for tumor control probability with clonogen proliferation [J]. *Radiat Res*, 1996, 145: 382- 384.
- [8] Tucker SL, Taylor JMG. Improved models of tumor cure [J]. *Int J Radiat Biol*, 1996, 70(5): 539- 553.
- [9] Kendal WS. Technical report a closed form description of tumor control with fractionated radiotherapy and repopulation [J]. *Int J Radiat Biol*, 1998, 73(2): 207- 210.
- [10] Ye SJ. Monte carlo based protocol for cell survival and tumor control probability in BCNT [J]. *Phys Med Biol*, 1999, 44: 447- 461.

The calculating methods of tumor control probability in radiotherapy

JU Yong-jian

(*Institute of Radiation Medicine Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China*)

Abstract Tumor control probability (TCP) is an important parameter in estimating the effect of the radiotherapy. After considering various influencing factors, many radiotherapist have brought forward different TCP models and also analyzed the difference between the TCP values which calculated from these models and the actual values which obtained from clinic.

Key words tumor control probability; clonogenic cell; cell survival probability; radiosensitivity