

- [14] Bogart JA, Ungureanu C, Shihadeh E, et al. Resection and permanent I-125 brachytherapy without whole brain irradiation for solitary brain metastasis from non-small cell lung carcinoma[J]. J Neurooncol, 1999, 44(1): 53-57.
- [15] Kreth FW, Faist M, Rossner R, et al. The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas[J]. Radiother Oncol,

[16] 1997, 43(3): 253-260.

Houston SC, Crocker IR, Brat DJ, et al. Extraneural metastatic glioblastoma after interstitial brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(3): 831-836.

(收稿日期: 2003-06-16)

文章编号: 1001-098X(2004)01-0021-04

用于肿瘤治疗的放射性药物

范我

摘要 由于恶性肿瘤靠单一治疗手段往往难以达到根治效果,目前,常采用多学科的综合治疗方法,其中,放射性核素内照射治疗的手段正逐渐受到重视。本文阐述了对放射性治疗药物的要求,对常用的肿瘤治疗放射性药物,包括一般化合物药物、放射性标记的胶体和颗粒,以及放射性导向治疗药物的种类和应用作了简要介绍。

关键词 恶性肿瘤;放射性药物;治疗

中图分类号 R817.5 文献标识码 A

Radiopharmaceuticals for tumor therapy

FAN Wo

(School of Radiation Medicine and Public Health, Suzhou University, Suzhou 215007, China)

Abstract Recently, multimodality treatment for cancer is used to improve the therapeutic response and prolongate survival of the patients. Radionuclides therapy is a promising technology as a comple-mental method of surgery, chemotherapy and external radiotherapy. The requirements for radionuclide therapy are explicated in this paper. Radiopharmaceuticals including chemical drugs, radio-labeled col-loids and particles, as well as immunotherapeutic agents and peptides directed against malignant tumor in clinical application are illustrated.

Key words malignant tumor; radiopharmaceuticals; therapy

恶性肿瘤靠单一治疗手段往往难以达到根治效果,必须采用多学科的综合治疗方法。放射性核素内照射治疗作为外科手术、化疗、放疗等手段的补充,在肿瘤治疗中的应用正逐渐受到重视。内照射治疗对所用核素有如下的要求:①一般发射 β 或 α 射线,且有较高的能量。有些核素有少量的 γ 射线,有利于定位; α 、 β 辐射根据能量不同对组织的穿透程度也不一样。近期的研究认为俄歇电子可作用于细胞核而导致细胞死亡^[1]。②半

衰期适中,在短时间内即可达到预定的辐射剂量,且可持续作用一段时间,以保证治疗效果。半衰期太长或太短,应用不便,影响治疗效果。③容易标记成适用的制剂,且在体内外均很稳定。表1列出了一些常用于肿瘤治疗的放射性核素。用于肿瘤治疗的放射性药物可分以下几类。

1 化合物类肿瘤放射性治疗药物

1.1 ¹³¹I 标记的肿瘤治疗药物

¹³¹I是目前放射性核素治疗中用得最多的核素,其标记的主要药物有:

①¹³¹I-NaI:主要用于治疗甲状腺癌以及消除

表 1 常用于肿瘤治疗的放射性核素

核素	半衰期	衰变方式 (分支比, %)	粒子能量, MeV (强度, %)	γ 射线能量, KeV (强度)	组织中射程 (mm)
^{33}P	14.28 d	β^- (100)	1.709(100)	无 γ	8.7
^{33}P	25.3 d	β^- (100)	0.249(100)	无 γ	-
^{47}Sc	3.42 d	β^- (100)	0.600(30) 0.441(70)	159(0.73)	-
^{67}Cu	61.7 h	β^- (100)	0.395(51) 0.484(28) 0.577(20)	93.4(0.16) 185(0.4) 8.6(X 射线)	2.2
^{89}Sr	50.6 d	β^- (100)	1.463(>99)		8.0
^{90}Y	64.0 h	β^- (100)	2.279(~100)	无 γ	12.0
$^{117}\text{Sn}^m$	13.6 d	IT(100)		25.3(X 射线) 158(0.87)	-
^{125}I	60.2 d	EC(100)		27.5(X 射线) 35.5(0.07)	1×10^{-5}
^{131}I	8.04 d	β^- (100)	0.605(90.4) 0.333(6.9)	29.8(X 射线) 364.5(0.82) 637(0.068)	2.4
^{153}Sm	46.4 h	β^- (100)	0.694(43.6) 0.641(33.7) 0.803(21)	41.5(X 射线) 103.2(0.28)	0.813
^{169}Er	9.4 d	β^- (100)	0.348(~55) 0.340(~45)	50.7(X 射线)	1.0
^{177}Lu	6.71 d	β^- (100)	0.497(78.6) 0.176(12.2) 0.348(9.1)	55.8(X 射线)	-
^{186}Re	90.64 h	β^- (93.5) EC(6.5)	1.072(73) 0.950(21)	137(0.0918)	5.0
^{188}Re	16.98 h	β^- (100)	2.116(70) 1.961(25)	63.0(X 射线) 155.0(0.1)	12
^{198}Au	2.696 d	β^- (~100)	0.961(98.6) 0.290(1.3)	411.8(0.947)	4.4
^{199}Au	3.139 d	β^- (100)	0.292(70) 0.250(23) 0.453(7)	158.4(0.394)	- 6.5 $\times 10^{-2}$
^{211}At	7.21 h	α (42) EC(~58)	5.586(42)	79.3(X 射线)	7.0 $\times 10^{-2}$
^{212}Bi	60.6 min	α (36) β^- (64)	6.051(83.7) 6.090(10) 2.251(55.3) 1.524(4.45)	727(0.0665)	

注: β^- 为负电子发射; IT为同质异能跃迁; EC为轨道电子俘获

手术后剩余的甲状腺组织, 并治疗甲状腺癌的转移灶, 它用于分化型甲状腺癌治疗的预后较好。服用 $^{131}\text{I-NaI}$ 的最常见副作用是短暂性涎腺炎, 给药初期有可能引起短暂性急性放射病。

② ^{131}I -、 ^{125}I -碘化油: ^{131}I -碘化油是目前较理想的肝癌栓塞治疗剂, 经肝动脉注入后在肝癌的组织内浓集度高, 滞留时间长, 可起到栓塞和直接杀伤癌细胞的双重作用。进入肝癌的碘油很少再释放入血, 对其他脏器的辐射损伤较小, 其治疗的有效率较高。也有人用 ^{125}I -碘化油与抗癌药(阿霉素、丝裂霉素)制成混合乳剂, 注入肝动脉进行栓塞治疗^[2], ^{125}I 半衰期长, 并发射俄歇电子, 在瘤细胞内 LET(传能线密度)高, 可有效杀伤癌细胞。碘油来源容易, 使用方便^[3]。

③ ^{131}I -MIBG (^{131}I -间碘苄胍): 主要适应证为恶性嗜铬细胞瘤、嗜铬细胞瘤转移灶、交感神经节神经细胞瘤及交感神经节神经母细胞瘤, 以及有浓聚 ^{131}I -MIBG 功能的甲状腺髓样癌和类癌。

此外, 用钛金属包封的 ^{125}I 籽直接植入肿瘤组织杀伤癌细胞, 操作技术相对简单, 疗效明显, 也是一种可供选择的肿瘤治疗方法, 具有相似作用的还有 ^{103}Pd 籽, 两者在治疗前列腺肿瘤中均取得了较好的效果^[4]。尚在研究中的还有利用 NIS(钠/碘同向转运体)能够主动转运碘的功能, 使肿瘤组织转染上 NIS 基因, 增加对放射性碘的摄取, 从而达到治疗甲状腺癌或其他肿瘤的目的^[5]。

1.2 缓解肿瘤骨转移灶疼痛的药物

已有多种放射性药物对缓解肿瘤骨转移灶疼痛有明显的作用, 成为放射性核素治疗中用得较多的一类药物, 其常用药物有:

① $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (^{153}Sm -乙二胺四亚甲基膦酸): 60%以上的骨转移灶疼痛患者在用药后2周内症状缓解, 治疗后数月异常浓聚放射性的病灶消失。 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的骨髓毒性温和而短暂, 治疗多发性骨转移癌疗效较好, 止痛有效率高, 副作用小; 此外, 还可用于诊断、定位骨肿瘤或发现转移灶。

② $^{186}\text{Re-}$ 、 $^{188}\text{Re-HEDP}$ ($^{186}\text{Re-}$ 、 $^{188}\text{Re-}$ 羟基亚乙基膦酸盐): ^{186}Re 由反应堆生产, ^{188}Re 由 $^{188}\text{W-}^{188}\text{Re}$ 发生器得到, 它们均发射低能 γ 射线, 有利于跟踪观察治疗中病变的进程。

③ $^{89}\text{SrCl}_2$ (氯化锶): 原发性骨肿瘤和转移骨病变积聚的 $^{89}\text{Sr}^{2+}$ 可达正常骨的 2~25 倍, 并且 ^{89}Sr 进

入骨沉积后在转移部位保留时间比正常骨长至少 100d。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 总的毒性反应温和, 无严重并发症。有报道认为, 在骨转移早期尚无骨痛时用 ^{89}Sr 治疗, 可避免骨痛发生, 但并不延长病人的存活期^[1]。大多数报道 $^{89}\text{SrCl}_2$ 减轻骨疼痛的有效率大于 75%, 特别是对减轻前列腺癌和乳腺癌病人的骨转移疼痛疗效显著, 再次给药也是安全的。

④ $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(\text{IV})\text{-DTPA}$ [$^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(\text{IV})\text{-}$ 二乙基三胺基五乙酸]: $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 的半衰期为 13.9d, 发射 159keV (86%) 的 γ 射线及低能内转换电子。 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}\text{-DTPA}$ 具有高的骨摄取和保留特性, 其 γ 射线可用于显像, 同时具有的低能量转换电子可以治疗转移癌的骨疼痛, 而伴随的骨髓抑制较低, 使它与前面几种骨疼痛治疗剂相比, 具有不可替代的优越性, 有人认为它是用于骨疼痛治疗的首选药物。几种治疗骨转移灶疼痛的放射性药物全身保留剂量列于表 2^[6]。

表 2 几种治疗骨转移灶疼痛的放射性药物全身保留剂量比较

给药后 天数	全身保留*百分数(%)			
	$^{117}\text{Sn}^{\text{m}}\text{-DTPA}$	$^{186}\text{Re-HEDP}$	$^{153}\text{Sm-EDTMP}$	$^{89}\text{SrCl}$
1	88.6		54	
3	83.9	30		
7	81.1			31
14	77.6			25
100	77.6			18

*全身保留=剂量-尿排放

其他用于骨转移癌疼痛的核素有: ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{177}Lu 、 ^{169}Er 等^[7], 它们大多具有良好的核性质和适宜的半衰期。

2 放射性标记的胶体和微球治疗剂

放射性标记的胶体和微球常常采用直接注入腔内和肿瘤部位的给药方法, 以使最大剂量达到病灶部位, 力求降低循环血及其他正常组织的辐射损伤。主要用于肿瘤治疗的放射性胶体和微球见表 3。

2.1 $^{32}\text{P-CrPO}_4$ (^{32}P -磷酸铬)胶体

通常以直接注入体腔或器官腔内的给药形式对肿瘤组织进行照射, 给药剂量视不同的疾病而有所差异。卵巢癌术后用 $^{32}\text{P-CrPO}_4$ 治疗可提高 5 年生存率^[8], 对癌性胸腹水具有缓解和改善症状的

表3 用于肿瘤治疗的放射性胶体和微球

核素载体	给药方式	主要用途
^{198}Au 胶体	体腔、囊腔、淋巴	胸、腹腔癌性积液
^{32}P 胶体	体腔、淋巴、囊腔、组织间	淋巴瘤, 白血病
^{177}Lu 胶体	体腔、淋巴、组织间	癌性胸、腹膜炎
^{90}Y 微球	动脉	中、晚期肿瘤
^{131}I 、 ^{125}I -碘化油	动脉	中、晚期肿瘤
^{169}Er 胶体	组织间	癌瘤

作用,对一些血管瘤也有显著的疗效,还可用于胃癌和食管癌的局部注射治疗等。 ^{32}P 由于 β 射线能量较高,易引起骨髓抑制,但是直接腔内或瘤内给药使副反应大大减轻。腔内给药后应注意经常改变体位,使放射性核素在腔内均匀照射。

2.2 放射性标记的微球

主要是 ^{32}P 和 ^{90}Y 标记的微球,以肝动脉灌注治疗肝癌,疗效明显,如肝癌病灶稳定,瘤体缩小,生存期延长等。

放射性胶体还可由多种核素制备,如 ^{186}Re 、 ^{188}Re -硫化物悬液和 ^{186}Re -碘化油,均可用来通过动脉插管技术治疗肝癌,少量临床试验表明对肝癌具有明显的疗效,目前尚在进一步的临床实验中^[9]。除此之外, ^{90}Y 、 ^{165}Dy 、 ^{169}Er 、 ^{177}Lu 和 ^{166}Ho 等核素也可制备胶体和微球用于治疗肿瘤^[10]。

3 放射性导向治疗剂

放射性核素标记的单克隆抗体和各种肿瘤受体的配体,由于其肿瘤积聚的特异性高而受到了广泛的关注。

3.1 RIT(放射免疫导向治疗)剂

RIT是把放射性核素标记的特异性McAb(单克隆抗体)引入机体后,与其相对应的抗原进行特异性结合,使肿瘤组织浓聚大量放射性核素而杀死肿瘤细胞。此方法虽经多年研究取得不少成果,但也存在不少问题,诸如定位于肿瘤的McAb量低,瘤/非瘤的放射性比低,标记的McAb在体内、瘤内降解,鼠源性抗体诱发HAMA(人抗鼠抗体)等;尤其是用大剂量放射性作导向治疗时,更须慎之又慎。当今学者在多年研究的基础上重新总结各种因素的影响,进行多方面的探索,如采用瘤体内直接注射,以减少放射性标记抗体在体内的循环和使用新的联接剂或用生物素-亲和素

法改善抗体和肿瘤的结合,并研究了采用基因工程重组DNA技术制备人源化的基因工程嵌合型抗体,为导向治疗的发展提供良好的条件。随着基因治疗研究的兴起,有人提出了将基因治疗与靶向性放射性核素治疗相结合的“基因靶向性放射性核素治疗”方法,并作了 ^{131}I -FIAU(5-氟脱氧碘化呋喃糖尿嘧啶)治疗计划,理论上较单独基因治疗的疗效要好^[11]。

目前用放射性核素标记的单抗治疗肿瘤的研究报道很多,就核素而言,仍以 ^{131}I 为主,其主要原因是它来源方便,容易标记,但作为治疗核素,其 β 射线能量相对较低而 γ 射线能量较高,并且在使用中必须考虑到碘标记McAb进入体内后容易脱碘的问题;其次是 ^{90}Y ,由于其良好的核性质,应用日渐广泛; ^{188}Re 的应用也在增加。

3.2 放射性标记的受体介导治疗剂

利用放射性标记的配体能与肿瘤特异表达的受体相结合的原理,已经研制出了多种用于肿瘤显像的药物。由于其特异性和选择性均高,因此目前也有用 β 发射的核素,如 ^{188}Re 、 ^{90}Y 标记奥曲肽(生长激素抑制素类似物)等治疗肿瘤,可起到放疗、化疗的双重作用。近年来,还有 ^{177}Lu 以及一些用俄歇电子标记各种生长抑素类似物进行肿瘤治疗的研究,如 ^{125}I 、 ^{67}Ga 和 ^{111}In ^[12-14]。虽然目前这方面的工作大多处于研究阶段,但是受体介导的靶向治疗药物已引起广泛重视,可望在不久的将来取得突破性进展。

参 考 文 献

- [1] Mariani G, Bodei L, Adelstein SJ, et al. Emerging roles for radiometabolic therapy of tumors based on auger electron emission[J]. J Nucl Med, 2000, 41(9): 1519-1521.
- [2] Partensky C, Sassolas G, Henry L, et al. Intra-arterial iodine 131-labeled lipiodol as adjuvant therapy after curative

- liver resection for hepatocellular carcinoma: a phase 2 clinical study[J]. Arch Surg, 2000, 135(11): 1298-1300.
- [3] Larsen SW, Rinvar E, Svendsen O, et al. Determination of the disappearance rate of iodine-125 labelled oils from the injection site after intramuscular and subcutaneous administration to pigs[J]. Int J Pharm, 2001, 230(1): 67-75.
- [4] Blasco JC. Brachytherapy[J]. Urology, 2000, 55(2): 306-308.
- [5] Boland A, Ricard M, Opolon P, et al. Adenovirus-mediated transfer of the thyroid sodium/iodide symporter gene into tumors for a targeted radiotherapy[J]. Cancer Res, 2000, 60(13): 3484-3492.
- [6] Krishnamurthy GT, Swailem FM, Swailem SC, et al. Tl-117(4+)DTPA: Pharmacokinetics and imaging characteristics in patients with metastatic bone pain[J]. J Nucl Med, 1997, 38(2): 230-235.
- [7] Goddu SM, Bishayee A, Bouchet LG, et al. Marrow toxicity of ³³P-versus ³²P-orthophosphate: implications for therapy of bone pain and bone metastases[J]. J Nucl Med, 2000, 41(5): 941-951.
- [8] Makhija S, Howden N, Edwards R, et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging for the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: a retrospective review[J]. Gynecol oncol, 2002, 85(1): 53-58.
- [9] Yu JF, Yin DZ, Min XF, et al. (¹⁸⁸Re)Rhenuim sulfide suspension: a potential radiopharmaceutical for treatment following intratumor injection[J]. Nucl Med Biol, 1999, 26(5): 573-579.
- [10] Nijssen F, Rook D, Brandt C, et al. Targeting of liver tumor in rats by selective delivery of holmium-166 loaded microspheres: a biodistribution study[J]. J Eur Nucl Med, 2001, 28(6): 743-749.
- [11] Jacobs A, Tjuvajev JG, Dubrovin M, et al. Positron emission tomography-based imaging of transgene expression mediated by replication-conditional, oncolytic herpes simplex virus type 1 mutant vectors in vivo[J]. Cancer Res, 2001, 61(7): 2983-2995.
- [12] de Jong M, Breeman WAP, Bernard WA, et al. [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³]octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy[J]. Int J Cancer, 2001, 92(5): 628-633.
- Eisenwiener KP, Prata MI, Buschmann I, et al. NODAGA-[13] TOC, a new chelator-coupled somatostatin analogue labeled with [⁶⁷Ga/⁶⁸Ga] and ¹¹¹In for SPECT, PET, and targeted therapeutic applications of somatostatin receptor (hst2)expressing tumors[J]. Bioconjug Chem, 2002, 13(3): 530-541.
- [14] Janson ET, Westlin JE, Ohrvall U, et al. Nuclear localization of ¹¹¹In after intravenous injection of [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]octreotide in patients with neuroendocrine tumors[J]. J Nucl Med, 2000, 41(9): 1514-1518.
- (收稿日期: 2003-04-03)
- (上接第 8 页)
- [12] Arceuil HD, Rhine W, de Crespigny A, et al. ⁹⁹Tc^m annexin V imaging of neonatal hypoxic brain injury[J]. Stroke, 2000, 31(11): 2692-2698.
- [13] Hofstra L, Liem IH, Dumont EA, et al. Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction[J]. Lancet, 2000, 356(15): 209-212.
- [14] Thimister P, Hofstra L, Liem IH, et al. In vivo detection of Cell Death in the area at risk in acute myocardial infarction[J]. J Nucl Med, 2003, 44(3): 391-396.
- [15] Vriens PW, Blankenberg FG, Stoot JH, et al. The use of technetium Tc 99m annexin V for in vivo imaging of apoptosis during cardiac allograft rejection[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 116(5): 844-853.
- [16] Blankenberg FG, Robbins RC, Stoot JH, et al. Radionuclide imaging of acute lung transplant rejection with annexin V[J]. Chest, 2000, 117(3): 834-840.
- [17] Belhocine T, Steinmetz N, Hustinx R, et al. Increased uptake of the apoptosis-imaging agent ⁹⁹Tc^m recombinant human Annexin V in human tumors after one course of chemotherapy as a predictor of tumor response and patient prognosis[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(9): 2766-2774.
- [18] Yang DJ, Azhdarinia A, Wu P, et al. In vivo and vitro measurement of apoptosis in breast cancer cells using ⁹⁹Tc^m-EC-annexin V [J]. Cancer Biother radiopharm, 2001, 16(1): 73-78.
- [19] de Wiele CV, Lahorte C, Oyen W, et al. Nuclear medicine imaging to predict response to radiotherapy: a review[J]. Int Radiat Oncol Bid Phys, 2003, 55(1): 5-15.
- (收稿日期: 2003-06-16)