

- meta-stases in nasopharyngeal car-cinomas:comparison between technetium-99m methoxy-isobutylisonitrile single photon emission computed to-mography and magnetic resonance imaging[J]. Neoplasma, 2002, 49(4): 251-254.
- 10 Sun SS, Tsai SC, Ho YJ, et al. Detection of cer-vical lymph node metastases in nasopharyngeal carcino-mas: comparison between technetium-99m methoxy-isobutylisonitrile single photon emission computed tomography and computed tomography[J]. Anticancer Res, 2001, 21(2B): 1307-1310.
- 11 Glaser C, Pruckmayer M, Staudenherz A, et al. Utility of technetium-99m-sestamibi to assess osseous tumor spread[J]. J Nucl Med, 1996, 37(9): 1526-1528.
- 12 Kinuya S, Yokoyama k, Watanabe N, et al. Early re-sponse of tumour to radiotherapy should be assessed by both uptake and retention of single photon tracers: in vitro analysis with ^{201}Tl -chloride, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin in human bladder cancer cells and hu-man leukocytes [J]. Nucl Med Commun, 1999, 20(6): 581-588.
- 11 Glaser C, Pruckmayer M, Staudenherz A, et al. Utility of technetium-

(收稿日期: 2003-12-12)

文章编号:1001-098X(2004)05-0206-04

放射性核素标记生长抑素类似物在淋巴瘤中的应用

赵德善

摘要 生长抑素类似物如奥曲肽、depreotide 等与生长抑素受体作用时间长、亲和力高,并可被放射性核素标记,用于肿瘤的生长抑素受体显像和治疗。淋巴瘤细胞表达该受体,因此可利用生长抑素受体对其进行显像和治疗。大量临床和实验研究均表明,放射性核素标记生长抑素类似物的生长抑素受体显像可对淋巴瘤进行诊断、分期、治疗和预后的评价,也可作为常规影像学显像、 ^{67}Ga 和 PET 显像诊断、评价淋巴瘤的一种有力补充。而在淋巴瘤治疗中的应用应当慎重,如何能获得最佳治疗效果而又将其副作用减小到最低程度是今后研究的主要课题之一。

关键词 生长抑素类似物;生长抑素受体;奥曲肽;淋巴瘤;生长抑素受体显像;治疗

中图分类号 R817.4, R 817.5 **文献标识码** A

The role of radionuclide-labeled somatostatin analogues in lymphoma

ZHAO De-shan

(Department of Nuclear Medicine, No. 1 Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Somatostatin analogues, such as octreotide, depreotide and so on, having long-time and high affinity with somatostatin receptors (SSTR) and labeled by radionuclides, can be used in SSTR scintigraphy and treatment of tumors expressing SSTR. Moreover, Lymphoma express SSTR (SSTR2 and SSTR3). A series of clinical and experimental results showed SSTR scintigraphy is an interesting way to evaluate the diagnosis, staging, treatment and prognosis of lymphoma, and a supplemental tool of diagnosing and judging lymphoma with conventional X-rays imaging, ^{67}Ga and PET. Whereas, the application of radionuclide-labeled somatostatin analogues in treatment of lymphoma should be cautiously performed. Recently it is a concerned question how the patients suffering from lymphoma can have the most profits and the least side-effects from the treatment of radionuclide-labeled somatostatin analogues.

Key words somatostatin analogues; somatostatin receptors; octreotide; lymphoma; somatostatin receptors scintigraphy; treatment

生长抑素受体(somatostatin receptors, SSTR)存在于一些正常组织细胞^[1]和恶性肿瘤细胞表面,如神经内分泌细胞和肺癌、乳腺癌、淋巴瘤等肿瘤细

胞。体内正常生长抑素(somatostatin, SST)与人工合成的 SST 类似物均可与其受体结合,发挥生理性作用,抑制该组织细胞的生长发育、信号转换等,作用的大小与该细胞表面的 SSTR 分布类型、受体表达程度、分布密度及亲和力大小等因素有着

密切的关系。人体内正常的 SST 有两种：一种为 14 肽的 SST14，一种为 28 肽的 SST28，二者在体内的作用时间短 ($\leq 1\sim 3\text{min}$)、选择性差，均无法作为 SSTR 显像和治疗的放射性配体。而 SST 类似物如奥曲肽、depreotide 等与受体间作用时间长、亲和力高，可被放射性核素标记，用于肿瘤的 SSTR 显像和治疗。淋巴瘤作为表达 SSTR 的肿瘤之一，也可进行 SSTR 显像和治疗。

1 SST类似物在淋巴瘤中的作用基础

人体内共有 5 种 SSTR 亚型：SSTR1~SSTR5^[2-4]，它们可与 SST14 和 SST28 结合，但不同亚型间的亲和力差别较大。Reubi JC 等^[5]报道，用 ¹²⁵I-Tyr3-octreotide 作为放射性配体，利用放射自显影技术发现，11 个低分化恶性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤样本中，有 10 个样本的 SSTR 表达为阳性，其高密度分布于淋巴瘤滤泡上；8 个中等分化程度淋巴瘤样本的 SSTR 表达全部为阳性；10 个高分化恶性 B 细胞淋巴瘤样本中的 7 个样本 SSTR 表达阳性，且常常呈高密度分布；1 个 T 细胞恶性淋巴瘤和 1 个霍奇金病样本的 SSTR 表达也为阳性。同时，有 4 例淋巴瘤患者进行了 ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide 显像，结果均为阳性，并经体外放射自显影技术证实。该研究表明，无论在体内还是在体外，大部分恶性淋巴瘤细胞均有 SSTR 的表达，而与其分化程度无关，这也是淋巴瘤 SSTR 显像和治疗的基础。但是，不同的淋巴瘤细胞表面有不同的 SSTR 亚型的分布，了解其分布状况、密度大小，对选用作用于不同亚型的 SST 类似物至关重要，也对淋巴瘤 SSTR 显像质量和治疗效果起着决定性作用。有关淋巴瘤细胞表面 SSTR 亚型表达的小样本研究显示，眶区淋巴瘤细胞(6 例)可表达 SSTR2 和 SSTR3，颈区淋巴瘤细胞(2 例霍奇金病和 2 例非霍奇金淋巴瘤)仅表达 SSTR2，所有被研究淋巴瘤细胞均无 SSTR1、SSTR4 和 SSTR5 亚型表达，且 SSTR2 和(或)SSTR3 表达水平相对较低^[6]。该研究为今后 SSTR 淋巴瘤显像和治疗药物的选择提供了一定的依据。

2 淋巴瘤 SSTR 显像常用药物

人工合成的 SST 类似物有很多种，最常用的是由 8 个氨基酸组成的奥曲肽及其衍生物。目前

已有 2 种用于 SSTR 显像的 SST 类似物被美国食品与药物管理局准许进入市场销售：¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide (¹¹¹In-pentetreotide, OctreoScan)和 ⁹⁹Tc^m-depreotide。

2.1 奥曲肽

奥曲肽与人体内的 SSTR2 和 SSTR5 具有高亲和力，与 SSTR3 中等程度结合，而与 SSTR1 和 SSTR4 几乎没有亲和力。其亲和力的大小与周边氨基酸的组成、肽段立体结构、放射性核素标记的位置均有关系。

SSTR 显像的完成，除需 SST 类似物外，必须具有适合于显像的放射性核素。¹²³I 是首先被用于 SSTR 显像的放射性核素，其标记于奥曲肽衍生物(N 端第 3 个氨基酸苯丙氨酸被酪氨酸所取代)的 Tyr3 位置上，即 ¹²³I-Tyr3-octreotide。此后，其他放射性核素也不断被用于标记各种新的 SST 类似物，如奥曲肽 N 末端由 DTPA 取代后标记 ¹¹¹In 等。

2.1.1 碘标记奥曲肽及其衍生物

标记奥曲肽及其衍生物的碘为 ¹²³I 和 ¹²⁵I，其常见标记肽为 ¹²³I-Phe3-octreotide，¹²³I-Tyr3-octreotide，¹²⁵I-Phe3-octreotide 和 ¹²⁵I-Tyr3-octreotide。它们具有相同的生物活性，与肿瘤细胞表面 SSTR 特异性结合具有高亲和力，均经肝脏和胆道分泌排泄，但腹部本底较高。

2.1.2 ¹¹¹In 标记奥曲肽及其衍生物

继碘标记奥曲肽后，用于体内肿瘤 SSTR 显像的药物主要是 ¹¹¹In 标记的奥曲肽和其衍生物。¹¹¹In 的优势在于可通过 ¹¹³Sn-¹¹¹In 发生器获得，获取容易，价格便宜；缺点是物理性能差，影像质量低，患者接受不必要的辐射剂量大。其标记肽类型有 ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide 和 ¹¹¹In-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide，均与 SSTR2 和 SSTR5 有高特异性亲和力($K_d=0.1\sim 5\text{nmol/L}$)，与 SSTR3 有中等亲和力($K_d=10\sim 100\text{nmol/L}$)，与 SSTR1 和 SSTR4 无特异性结合^[7]。在体内，该类物质主要经肾脏排泄，血清清除速度快。

2.1.3 发射正电子的核素标记奥曲肽及其衍生物

常用发射正电子的核素有 ¹⁸F、⁶⁸Ga 和 ⁶⁴Cu。¹⁸F 和 ⁶⁸Ga 的半衰期短，分别为 110min 和 68min，⁶⁴Cu 的半衰期为 12.8h。它们的标记肽分别为 ¹⁸F-fluoropropiyl-Phe1-octreotide，⁶⁸Ga-DFO-octreotide 或 ⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide 和 ⁶⁴Cu-TETA-oc-

treotide。正电子 SSTR 显像的优点是可获得比较清晰的影像,肿瘤/本底比高,缺点为仪器设备、显像药物等成本价格较高,不适宜推广。

2.1.4 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记奥曲肽及其衍生物

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记奥曲肽及其衍生物较其他核素在 SSTR 显像方面具有更好的物理特性,能获得清楚的图像并可减少不必要的辐射,又因其仅释放低能 γ 射线而无 β 射线,对奥曲肽及其衍生物的生物活性影响很小,使奥曲肽及其衍生物与 SSTR 之间表现出最大的亲和力。目前, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的奥曲肽衍生物为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-octreotide ($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-TOC) 或 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-Tyr3-octreotide 和 6 个氨基酸环形结构的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -depreotide (NeoTect, NeoSPECT, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -P829)。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-octreotide 是通过 HYNIC (hydrazinonicotinic acid) 作为配体,将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 和 Tyr3-octreotide 偶联在一起,也可再加入 EDDA (ethylenediamine-N, N'-diacetic acid) 形成更加稳定和具有亲水性的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-octreotide^[8,9],在体内主要经肾脏排泄,血清清除速度快,消化道残留剂量少,有利于胸、腹、盆腔内病灶的检出。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-octreotide 比 ^{111}In -pentetreotide 具有更高的 SSTR 亲和力和肿瘤/肾脏比、肿瘤/肝脏比^[10],有较强亲水性和肽酶耐受性,临床研究显示,在含 SSTR 的肿瘤定位诊断方面, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-octreotide 较 ^{111}In -pentetreotide 具有更高的诊断灵敏度^[9]。

2.2 其他 SST 类似物

其他 SST 类似物有许多种,除 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -depreotide 外,目前研究较多且具有广泛应用前景的有 vapreotide 和 laneotide。它们与奥曲肽一样,可与 SSTR 结合,但其结合的亚型和亲和力大小不同。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -depreotide 用于非小细胞性肺癌的诊断和分期,对原发和转移灶均有较高亲和力。可与肿瘤细胞表面 SSTR2、SSTR3 和 SSTR5 结合^[11],并有很高的特异性亲和力,其经肾脏排泄,血清清除快,肠道本底低。

Vapreotide (RC-160) 能通过血脑屏障,可对脑内肿瘤进行定位诊断,结合的 SSTR 亚型与奥曲肽不同,且具有更高的亲和力。Vapreotide 可被 ^{123}I 或 ^{125}I 、 ^{111}In 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记。

Laneotide 与 vapreotide 结构类似,其与 SSTR2、SSTR3、SSTR4 和 SSTR5 均有很高的特异性亲和

力^[12]。用 DOTA 作为整合剂,得到标记肽为 ^{111}In -DOTA-laneotide。

3 SST 类似物在淋巴瘤中的作用

3.1 SST 类似物在淋巴瘤显像中的作用

淋巴瘤的诊断和分期主要依赖于临床病理结果和常规影像学检查,如 B 超、X 线胸片、CT 和(或) MRI。其诊断主要依赖于淋巴结的大小和密度,尤其对于纵隔、肺门及腹盆腔淋巴结转移,通常将淋巴结直径超过 10mm 视为淋巴结肿大。但是,仅根据淋巴结的大小做出是否有纵隔、肺门病变仍有很高的假阳性率和假阴性率。另外,尽管常规影像学检查能提供局部的解剖学变化,而全身和功能性检查还需核医学影像学方法。目前,用于淋巴瘤诊断和分期的主要核医学检查方法为 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) PET、 ^{67}Ga 全身显像、单克隆抗体显像和受体显像。作为淋巴瘤诊断和分期的主要影像学检查方法, ^{18}F -FDG PET 具有很好的效价比,诊断准确性优于 CT,但其诊断灵敏度与淋巴瘤的分化程度、分型密切相关,并且对骨髓淋巴瘤病灶的诊断可靠性较差。 ^{67}Ga 是一种良好的肿瘤和慢性炎症显像剂,尤其在淋巴瘤的诊断、分期和随访方面具有很好的应用价值。由于其本身存在着一些无法克服的缺陷,如需加速器生产、物理性能较差、影像不够清晰等因素,在一定程度上限制了它的应用。SSTR 显像为含有 SSTR 的各种肿瘤的诊断和分期提供了一种良好的方法,它没有单克隆抗体显像的一些固有缺陷,如骨髓抑制和人抗鼠抗体等。淋巴瘤细胞含有 SSTR2 和 SSTR3^[6],尽管其表达水平较低,但大量的临床显像研究均证实,SSTR 显像不失为一种很好的淋巴瘤诊断和分期方法,且可发现少数灶性骨髓淋巴瘤 (10%)^[13-15],与其他几种方法比较,其具有价廉、易得、副作用少等优点。大量的 SSTR 显像研究显示, ^{111}In 标记奥曲肽及其衍生物对霍奇金病比非霍奇金淋巴瘤具有更高的诊断灵敏度,探测霍奇金病的灵敏度为 70%~98%,颈胸部和腹盆腔分别为 88% 和 13%;非霍奇金淋巴瘤的灵敏度为 35%~85%,颈胸部和腹盆腔分别为 44% 和 29%^[16-17]。在这两种疾病的诊断和分期中也分别发现一定的假阴性率 (7%),而探测的灵敏度与淋巴瘤细胞的分化程度无关^[16]。研究显示,不同部位的淋巴瘤细胞对显像的诊断灵敏度不同:颈部

和体表淋巴瘤诊断灵敏度较高,膈肌上方(胸腔)次之,盆腹部最低^[15]。且在鉴别淋巴组织良恶性方面也有一定的优势。

3.2 SST 类似物在淋巴瘤治疗中的作用

淋巴瘤的常规治疗方式为全身化疗和肿瘤多局部放疗,一般效果尚好,而对于顽固性和(或)胸、盆、腹腔病灶的治疗效果较差,且有较多副作用。当前,骨髓移植、基因治疗、单克隆抗体治疗以及受体治疗均为淋巴瘤的治疗和预后提供了很好的前景。SST 类似物—奥曲肽早已被应用于各种含有 SSTR 肿瘤的治疗,若同时标记释放 β 射线或俄歇电子的放射性核素,对淋巴瘤细胞的治疗将具有相当好的应用前景,尤其在顽固性和(或)胸、盆、腹腔淋巴瘤病灶方面。依据不同的肿瘤所含 SSTR 亚型的差异,选用单一 SSTR 亚型特异性结合的高亲和力和类似物,如 SSTR3 特异性结合生长抑素 carbamoyl-des-AA(1, 2, 4, 5, 12, 13)-[*d*-Cys(3), Tyr(7), *d*-Agl(8)(Me, 2-naphthoyl)]-somatostatin-14(sst3-ODN-8)等将会获得更加满意的治疗效果^[18]。但是,因 SSTR 分布的广泛性和 SSTR 亚型分布的差异性,导致治疗用放射性核素标记 SST 类似物在体内分布不确定,造成肿瘤外组织不必要辐射损伤的可能性大大增加,从而限制了它在治疗方面的应用。

4 结语

综上所述,在淋巴瘤的诊断、分期、治疗和预后评价的诸多方法中,放射性核素标记 SST 类似物的 SSTR 显像可作为常规影像学显像、⁶⁷Ga 和 PET 显像方法的一种有力补充,而在淋巴瘤治疗中的应用应以慎重为佳,如何能获得最佳治疗效果而又将其副作用减到最小程度是今后需要研究的主要课题之一。

参 考 文 献

- 1 Cascini GL, Cuccurullo V, Rambaldi PF, et al. Immunological imaging using tagged octreotide[J]. *Minerva Endocrinol*, 2001, 26(3): 129-133.
- 2 Patel YC. Somatostatin and its receptors family [J]. *Frontier Neuroendocrinol*, 1999, 20(3): 157-198.
- 3 Schonbrunn A. Somatostatin receptors present knowledge and future directions[J]. *Annal Oncol*, 1999, 10(Suppl 2): s17-s21.
- 4 Feniuk W, Jarvie E, Luo J, et al. Selective somatostatin sst2 receptor blockade with the novel cyclic octapeptide, CYN-154806 [J].

- Neuropharmacology, 2000, 39(8): 1443-1450.
- 5 Reubi JC, Waser B, van Hagen M, et al. In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in human malignant lymphomas[J]. *Int J Cancer*, 1992, 50(6): 895-900.
- 6 Dalm VA, Hofland LJ, Mooy CM, et al. Somatostatin receptors in malignant lymphomas: targets for radiotherapy[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(1): 8-16.
- 7 Virgolini I, Traub T, Novotny C, et al. New trends in peptide receptor radioligands[J]. *Q J Nucl Med*, 2001, 45(2): 153-159.
- 8 Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, et al. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceutical for somatostatin receptor-positive tumors: first clinical results and in-patient comparison with ¹¹¹In-labelled octreotide derivatives[J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(9): 1318-1325.
- 9 Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An inpatient comparison of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC with ¹¹¹In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors [J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(5): 708-716.
- 10 Decristoforo C, Melendez-Alafort L, Sosabowski JK, et al. ^{99m}Tc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide for imaging somatostatin-receptor-positive tumors: preclinical evaluation and comparison with In-octreotide[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(6): 1114-1119.
- 11 Virgolini I, Leimer M, Handmaker H, et al. Somatostatin receptor subtype specificity and in vivo binding of a novel tumor tracer, ^{99m}Tc-P829[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(9): 1850-1859.
- 12 Machac J, Krynycky B, Kim C. Peptide and antibody imaging in lung cancer[J]. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(4): 276-292.
- 13 Lipp RW, Schnedl WJ, Aglas F, et al. Visualization of non-Hodgkin's lymphoma by high dosed somatostatin receptor specific scintigraphy and extended single photon emission tomography[J]. *Acta Med Austriaca*, 1999, 26(3): 105-108.
- 14 Li S, Kurtaran A, Li M, et al. ¹¹¹In-DOTA-dPheI-Tyr3-octreotide, ¹¹¹In-DOTA-Ianreotide and ⁶⁷Ga citrate scintigraphy for visualisation of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the MALT type: a comparative study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2003, 30(8): 1087-1095.
- 15 Raderer M, Traub T, Formanek M, et al. Somatostatin-receptor scintigraphy for staging and follow-up of patients with extraintestinal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT)-type[J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(10): 1462-1466.
- 16 van den Anker-Lugtenburg PJ, Lowenberg B, Lamberts SW, et al. The relevance of somatostatin receptor expression in malignant lymphomas[J]. *Metabolism*, 1996, 45(8 Suppl 1): 96-97.
- 17 Lipp RW, Silly H, Ranner G, et al. Radiolabeled octreotide for the demonstration of somatostatin receptors in malignant lymphoma and lymphadenopathy[J]. *J Nucl Med*, 1995, 36(1): 13-18.
- 18 Reubi JC, Schaer JC, Wenger S, et al. SST3-selective potent peptidic somatostatin receptor antagonists[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(25): 13973-13978.

(收稿日期: 2004-04-10)