

文章编号: 1001-098X(2005)02-074-05

多肽受体靶向放射治疗: 现状与进展

罗全勇

摘要 临床前及临床多中心试验结果已证实应用放射性核素标记的生长抑素类似物进行多肽受体靶向放射治疗 (PRRT) 的有效性, 不同治疗手段联合治疗能进一步提高 PRRT 的临床疗效, ^{177}Lu 与 ^{90}Y 标记的生长抑素类似物联合治疗可以获得更好的疗效, 其受体在前列腺与乳腺癌等常见肿瘤细胞上表达的蛙皮素和神经肽 Y 类似物正在研究中。联合放射性核素标记的蛙皮素和神经肽 Y 类似物进行多受体肿瘤靶向治疗对于乳腺癌及其淋巴结转移灶的诊断与 PRRT 也很有希望。

关键词 多肽; 放射性核素治疗; 生长抑素

中图分类号 R817.5 文献标识码 A

Peptide receptor radionuclide therapy: current status and future directions

LUO Quan-yong

(Department of Nuclear Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

Abstract Results from preclinical and clinical multicenter studies with radiolabeled somatostatin analogues for peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) already have shown an effective therapeutic response. The combination of different therapy modalities holds interest as a means of improving the clinical therapeutic effects of radiolabeled peptides. The combination of different radionuclides, such as ^{177}Lu - and ^{90}Y -labeled somatostatin analogues, to reach a wider tumor region of high curability, has been described. A variety of other peptide-based radioligands, such as bombesin and NPY analogues, receptors for which are expressed on common cancers such as prostate and breast cancer, are currently under development. Multireceptor tumor targeting using the combination of bombesin and NPY analogues is promising for scintigraphy and PRRT of breast carcinomas and their lymph node metastases.

Key Words peptides; radionuclide therapy; somatostatin

自 20 世纪 80 年代中期以来, 陆续发现多种肿瘤细胞高表达多肽激素受体。由于很多肿瘤细胞高表达生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR), 因此为成功应用放射性标记的 SST 类似物进行肿瘤显像提供了基础。目前报道的用于评价肿瘤细胞受体表达的不同放射性核素标记的多肽类似物包括: SST, 胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK), 胃泌素 (gastrin), 蛙皮素 (bombesin), P 物质, 血管活性肠肽 (vasoactive intestinal polypeptide, VIP) 和神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 类似物等。其中, SST 类似物是报道最多的受体靶向多肽。 ^{111}In -DTPA-octreotide (亦称 OctreoScan, ^{111}In -pentetreotide) 已于 1994 年 6 月被美国食品和药物管理局

批准用于神经内分泌肿瘤的诊断。目前已证实, OctreoScan 能对表达某些 SSTR 的肿瘤进行定位与分期。最为重要的受体是 SSTR-2, 因为 octreotide 与 SSTR-2 结合的亲和力最高 (见表 1)^[3], 由此而产生的多肽受体靶向放射治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 即应用放射性标记的 SSTR 配体进行核素靶向治疗。

1 放射性多肽治疗的现状

最初, 人们曾应用高达 160GBq 的 ^{111}In -DTPA-octreotide 治疗 SST 阳性肿瘤^[4,5], 取得了令人鼓舞的结果: 部分缓解 (partial remission, PR) 率达到 8%, 肿瘤进展稳定 (stable disease, SD) 的百分率很高; 肿瘤摄取放射性高的患者获得疗效最好, 但是对晚期患者基本无效, 对大肿瘤疗效低; 副作用主要为

表 1 SST 类似物与人 SSTR-2, SSTR-3 与 SSTR-5 的亲合力常数 (IC₅₀, nmol/L)

多肽	SSTR-2	SSTR-3	SSTR-5
SS-28	2.7	7.7	4.0
¹¹¹ In-DTPA-octreotide (OctreoScan)	22	18.2	237
[⁹⁰ Y-DOTA, Tyr ³]-octreotide (⁹⁰ Y-DOTATOC)	11	389	114
⁹⁰ Y-DOTA-lanreotide (⁹⁰ Y-DOTALAN)	23	290	16
[¹⁷⁷ Lu-DOTA, Tyr ³]-octreotate (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE)	1.5	>1000	547
[⁹⁰ Y-DOTA, 1-Nal ³]-octreotide (⁹⁰ Y-DOTANOC)	3.3	26	10

轻微的骨髓抑制，但有 3 例患者接受大于 100GBq 治疗后发展为骨髓异常增生综合征，因此 100GBq 被认为是用 ¹¹¹In-DTPA-octreotide 治疗的最大耐受剂量^[6]。尽管肾脏受到的吸收剂量很大，但并未发现明显肾功能改变。由于 ¹¹¹In 发射的治疗性俄歇电子的平均射程小于细胞直径，因此在受体分布不均一的肿瘤细胞中，受体阳性肿瘤细胞的辐射不能有效杀死邻近的受体阴性肿瘤细胞。为此，很多研究致力于研制射程较长的 β 放射性核素（如 ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu 等）标记的 SST 类似物用于 PRRT。⁹⁰Y(β 射线的 E_{max}=2.27MeV, 最大射程 10mm)是最早研究的核素。第一个由 ⁹⁰Y 标记的用于 PRRT 的 SST 类似物是 [⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide, 与 octreotide 相比, 3 位的苯丙氨酸(Phe)被酪氨酸(Tyr)取代, 使其亲水性更高, 同时与 SSTR-2 的亲合力也更高(见表 1), 从而使 SSTR-2 受体阳性的肿瘤摄取更高。⁹⁰Y 标记的 lanreotide 的亲脂性更高, 与 SSTR-2 的亲合力和 octreotide 相当, 但与 SSTR-5 的亲合力更高(见表 1), 因此适合治疗 SSTR-5 阳性的肿瘤。

1.1 [⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide(⁹⁰Y-DOTA TOC, Octreo Ther)

[⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide 目前已进行了多中心 I 期和 II 期临床试验。意大利米兰的欧洲肿瘤研究所采用两种方案即 [⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide 加肾脏保护剂与单用 [⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide 治疗了 256 例肿瘤患者: 治疗前 80% 的患者处于疾病进展 (progressive disease, PD), 通常将 130μg [DOTA, Tyr³]-octreotide 用 4.81GBq 的 ⁹⁰Y 标记, 患者接受的累积剂量为 7.4~21.3GBq, 结果 43% 的患者应用 5.18GBq 治疗后出现可逆性 3 级白细胞和(或)血小板血液毒性反应, 因此 5.18GBq 作为每周期的最大耐受剂量, 没有患者出现急性或缓发肾脏疾病, 27% 的患者肿瘤大小获得了完全缓解 (complete remission, CR) 或 PR, 对肿瘤大小的影响也与治疗

前疾病的严重程度有关^[7-9]。

瑞士的 Waldherr C 等^[10,11] 报道了 II 期临床试验: 患者接受 4 次或 4 次以上 [⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide 治疗, 间隔 6 周, 每次剂量逐渐增加, 累积剂量 ≤ 7.4GBq/m², 结果 400 例患者中的 24% 获得 CR 与 PR 疗效。另外, 他们还对不同的试验方案进行了比较, 一组患者接受 4 次治疗, 剂量为 1 850 MBq/m², 间隔约 6 周; 另一组接受 2 次治疗, 剂量为 3 700 MBq/m², 间隔 8 周。结果, 后者的疗效较前者好, 后者 CR 与 PR 患者百分数增加(24% vs 34%), 而两组患者的副反应并无明显差别; 后者的优势还在于患者只需到医院 2 次。因此, 该研究表明, 治疗间隔与剂量对于 PRRT 的治疗结果起重要作用。

鹿特丹、布鲁塞尔、坦帕等地^[12-14] 也分别进行了 [⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide 的 I 期临床试验, 目的是明确 [⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide 治疗的最大耐受剂量和 4 周期治疗的每次剂量: 按照医用内照射剂量 (Medical Internal Radiation Dose, MIRD) 标准, 肾脏累积吸收剂量限制在 27Gy, 所有患者都应用带正电荷的氨基酸作为肾脏保护剂; 治疗前 81% 的患者处于 PD, 19% 的患者处于 SD, 治疗时每次剂量为 1.3~10.8GBq, 累积剂量为 1.7~27GBq, 没有获得最大耐受剂量, 3 例患者治疗前由于肝功能下降、血小板减少或骨髓异常增生, 剂量受到限制; 经过 19 月随访, 18% 的患者获得轻微缓解, 10% 的患者获得 PR, 同时发现明显的剂量-反应关系, 肿瘤缩小的百分数随着肿瘤受到的吸收剂量的增加而增加 (最高近 600Gy); 治疗前化疗会增加治疗的毒性反应, 剂量个体化和应用氨基酸保护后, 肾脏毒性反应轻微。

Bushnell D 等^[15] 用 [⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide 对 15 例神经内分泌肿瘤广泛性肝转移患者作了治疗研究: 患者每次治疗剂量 4 400 MBq, 共治疗 3 次, 结果所有患者治疗后病情均有改善, 仅 4 例

治疗后出现血丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高, 肝功能下降。Bodei L 等^[16]对^{[90Y-DOTA, Tyr³]-octreotide}治疗 21 例甲状腺髓样癌患者进行了回顾性研究: 患者接受总剂量为 7.5~19.2 GBq, 治疗 2~8 次, 结果 2 例获得 CR, 12 例 SD, 7 例无效; 肿瘤体积小以及摄取放射性高者疗效好。

Pless M 等^[17]用^{[90Y-DOTA, Tyr³]-octreotide}治疗 6 例小细胞肺癌患者, 每次治疗剂量为 2.22 GBq/m², 间隔 2 周, 共用 3 个疗程, 结果 3 级毒性反应包括 2 例出现乏力和 1 例出现呼吸困难, 无明显肾脏及血液系统毒性反应, 6 例患者治疗后肿瘤仍继续进展, 表明与其他分化良好的神经内分泌肿瘤相比, ^{[90Y-DOTA, Tyr³]-octreotide}治疗小细胞肺癌效果差。

尽管临床试验的方案有所不同, 但^{[90Y-DOTA, Tyr³]-octreotide}治疗获得的 CR 与 PR 在 10%~34% 之间, 明显高于^[111In-DTPA-octreotide]^[5, 6]。

^{[90Y-DOTA, Tyr³]-octreotide}的另一应用是以局部注射取代静脉注射来治疗 SSTR 阳性的恶性胶质瘤。Schumacher T^[18]应用^{[90Y-DOTA, Tyr³]-octreotide}治疗 2 级和 3 级的进行性脑胶质瘤以及广泛手术切除的低级胶质瘤: ^{[90Y-DOTA, Tyr³]-octreotide}局部注射入手术切口内或实体肿瘤组织内, 每次注射的剂量为 555~1 875 MBq, 累积注射剂量为 555~7 030 MBq, 吸收剂量为 76~312 Gy。在进行性胶质瘤中, 获得至少 13~45 月的持续缓解, 患者不再需要应用糖皮质激素; 此研究还发现, 广泛手术切除后再进行局部放射治疗也是可行的, 并且这种治疗方法具有很好的耐受性。因此, 不难看出, 基于小分子多肽(如^{[DOTA, Tyr³]-octreotide})为载体的 β 粒子靶向治疗是一种很有前途的治疗恶性胶质瘤的方法。

1.2 ^{90Y-DOTA-lanreotide}

Virgolini I 等^[19, 20]对^{90Y-DOTA-lanreotide}治疗肿瘤进行了研究: 通过短时间静脉滴注给药, ^{90Y-DOTA-lanreotide}累积治疗剂量达到 8.58GBq, 154 例患者中的 14% 患者获得轻微缓解, 没有发现由于^{90Y-DOTA-lanreotide}造成的严重急性或慢性血液系统毒性以及肝肾功能改变; 2/3 的神经内分泌肿瘤病灶对^{[90Y-DOTA, Tyr³]-octreotide}的摄取比^{90Y-DOTA-lanreotide}高, 可能是^{90Y-DOTA-lanreotide}与 SSTR-2 受体的亲和力较低的缘故(见表 1)。

1.3 ^{[177Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate}

研究发现, ^{[177Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate}有延缓大

鼠 SSTR-2 阳性肿瘤生长和延长生存时间的潜力^[21]。^{177Lu}同时发射适合于显像的 γ 射线和适合于治疗的中低能 β 射线(最大能量 0.50MeV), 既可用于显像诊断和治疗前剂量估算, 也可用于治疗, 其 β 射线的射程约为 20 个细胞直径, 而^{90Y}的射程为 150 个细胞直径。因此, ^{177Lu}较弱的交叉火力辐射使其对肾小球的辐射损伤也相应减轻, 同时, ^{177Lu}的能量将更多聚集于小体积肿瘤和镜下转移灶。

^{[177Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate}的疗效已被 Kwekkeboom DJ 等^[22]报道: 76 例胃肠道胰腺(gastroenteropancreatic, GEP)神经内分泌肿瘤患者每次接受治疗剂量依次为 3 700、5 550、7 400MBq 的^{[177Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate}, 累积剂量为 22.2~29.6 GBq, 治疗间隔 6~9 周, 完成最后一次治疗后 3 个月, 30% 的患者获得 CR 或 PR, 12% 的患者获得轻微缓解, 肿瘤治疗后的反应与 OctreoScan 显像高摄取、局限性肝脏肿块以及高 Karnofsky 评分等因素呈正相关; ^{[177Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate}治疗的副作用较少见, 并且大部分为短暂性的, 其中轻微骨髓抑制是最常见的副作用, 有 1 例患者治疗后出现骨髓异常增生综合征, 很可能与^{[177Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate}治疗前的化疗有关; 除 1 例患者由于治疗前曾有肾功能减退、在^{[177Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate}治疗后 1 年内出现肾功能不全表现外, 其余患者均未出现肾功能与垂体功能恶化; 其余副作用包括由于辐射对睾丸的照射引起的治疗后血睾酮和抑制素 B 水平明显降低, 从而使血促卵泡素和促黄体生成素增加, 这也进一步证实了治疗后垂体功能没有降低。

由于化疗对 GEP 肿瘤的疗效有限, 而发射 β 射线的^{[177Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate}治疗 GEP 疗效肯定, 并且没有严重副反应, 因此, ^{[177Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate}将为 GEP 肿瘤的治疗提供一种新的手段。

肾脏毒性是生长抑素类似物 PRRT 的一个重要副作用。最近, 有一系列研究对此进行了探讨^[23]。通过静脉滴注带正电荷的氨基酸保护肾脏以及剂量个体化, 使肾脏受到的最大剂量在 23~27Gy, 均可以减轻对肾脏的毒性^[24]。然而, 放射性核素治疗对肾脏的安全剂量范围还有待进一步确定。

1.4 ^{90Y}标记的 CCK-B 类似物

研究发现, 甲状腺髓样癌和其他表达 CCK-B 受体的肿瘤可以应用放射性核素标记的 CCK-B 进行

CCK-B受体靶向诊断与治疗。Behr TM等^[25]用DTPA (DTPA-D-Glu)作为螯合剂,将⁹⁰Y标记于与CCK-B受体具有高亲和力的胃泌素上,对8例甲状腺髓样癌晚期转移性患者进行了PRRT临床试验,其中4例患者接受剂量1110 MBq/m²,另4例接受剂量1850 MBq/m²,结果25%的患者获得CR,同时发现疗效与剂量高低有关,血液系统与肾脏毒性随剂量的增大而增加。

2 放射性多肽治疗的未来发展方向

2.1 [⁹⁰Y-DOTA, 1-Nal³]-octreotide

为进一步提高PRRT的疗效,目前的很多研究致力于改造现有的多肽或研制新的多肽类似物,以便可以治疗更多类型的肿瘤。[⁹⁰Y-DOTA, 1-Nal³]-octreotide就是其中的一个新SST类似物^[26],其与SST2、SST3、SST5均有很高的亲和力(见表1),可用于治疗那些与octreotide和[DOTA, Tyr³]-octreotate亲和力不高、而SST3和SST5表达阳性的肿瘤。

2.2 联合治疗

PRRT与手术联合治疗以提高疗效是目前的热点。PRRT可作为辅助治疗消除手术后的隐匿性病灶,同时,早期治疗也能获得更好的疗效。另外,PRRT也能治疗手术后的复发病灶。对于手术不能切除的病灶,PRRT可作为手术后的一线治疗手段,缩小肿瘤体积。

应用不同核素标记的多肽联合治疗以及应用不同多肽进行多受体联合靶向治疗也是目前研究的一个方向。荷瘤大鼠的临床前研究发现, [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate与[⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide联合治疗后疗效很好,肿瘤几乎完全消失,但疗效也与肿瘤大小有关,这与计算机模型计算结果一致,¹⁷⁷Lu治疗小肿瘤效果好,而⁹⁰Y治疗大肿瘤效果好,对大小肿瘤同时并存(同时接种0.1cm²和8cm²的肿瘤)的荷瘤大鼠应用50% [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate加50% [⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide治疗的生存期(146d)明显长于应用100% [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate (50d)或100% [⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide (57d)治疗的大鼠^[27]。此研究结果说明, [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr³]-octreotate和[⁹⁰Y-DOTA, Tyr³]-octreotide两种射程不同的β射线联合治疗对大小肿瘤病灶并存的患者更为有效。

Verwijnen SM等^[28]应用联合基因转染的方法,

将腺病毒载体Ad5.tk.SSTR转染到恶性胶质瘤细胞内,使其表达单纯疱疹病毒-胸苷激酶与SST2受体,转染后的肿瘤细胞对¹²⁵I-FIRU与[¹¹¹In-DOTA, Tyr³]-octreotate的摄取均明显增加,但对后者的摄取更高。此研究提示,应用¹⁷⁷Lu或⁹⁰Y标记的[DOTA, Tyr³]-octreotate,与¹³¹I-FIRU和(或)环鸟苷联合进行PRRT或许会进一步提高疗效。

2.3 其他多肽类似物

胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide, GRP)受体高表达的前列腺组织会发展为恶性病变,因此GRP受体可作为前列腺癌变的早期标志,用于鉴别前列腺增生与前列腺癌很有价值。GRP受体也在浸润性乳腺导管癌和原位导管癌的乳腺上皮细胞上高表达^[29]。这些均为GRP受体显像早期诊断前列腺癌和乳腺癌以及GRP受体PRRT提供了分子基础。最近已有研究应用放射性核素标记的蛙皮素类似物成功探测人体内GRP受体的表达。

乳腺癌细胞高表达SST、VIP、GRP和NPY等多种多肽受体, Reubi C等^[30]对单一多肽受体和多种多肽受体联合靶向诊断与治疗乳腺癌进行了研究:用放射性自显影方法体外研究了原发性乳腺癌和乳腺癌淋巴结转移灶SST、VIP、GRP和NPY受体的表达,结果发现两种类型肿瘤细胞中的88%至少高表达一种受体,提示可应用PRRT,而12%的肿瘤不表达或仅低表达多肽受体;在受体高表达的肿瘤中,74%高表达GRP受体、66%高表达NPY(Y1)受体、37%高表达VIP受体、21%高表达生长抑素受体,GRP和NPY受体的平均密度最高;表达GRP或NPY受体,或二者均表达的肿瘤占93%;淋巴结转移灶的受体表达与原发性灶一样。从这项体外研究结果不难推断,联合放射性核素标记的GRP和NPY类似物能够靶向诊断和治疗乳腺癌及其淋巴结转移灶。

3 结语

随着与肿瘤细胞受体靶向结合具有高亲和力的新的小分子多肽的不断研发,核素靶向治疗的范围将明显扩大。¹⁷⁷Lu和⁹⁰Y是目前用于PRRT的最佳放射性核素。应用受体靶向的放射性多肽治疗恶性肿瘤具有广阔前景。联合其他治疗手段,或者联合不同多肽或不同放射性核素治疗将进一步提高PRRT的治疗效果,也将是未来PRRT的发展方向。

参 考 文 献

- 1 Reubi JC. Somatostatin and other peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment[J]. *Neuroendocrinology*, 2004, 80 (Suppl1): 51-56.
- 2 Blum J, Handmaker H, Lister-James J, et al. A multicenter trial with a somatostatin analog (^{99m}Tc) depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules [J]. *Chest*, 2000, 117(12): 1232-1238.
- 3 Reubi JC, Schar JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use[J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(2): 273-282.
- 4 McCarthy KE, Woltering EA, Anthony LB. In situ radiotherapy with ^{111}In -pentetretotide. State of the art and perspectives[J]. *Q J Nucl Med*, 2000, 44(1): 88-95.
- 5 Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, et al. Indium-111-pentetretotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies[J]. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(1): 123-132.
- 6 Valkema R, De Jong M, Bakker WH, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with $[\text{In-DTPA}]$ octreotide: the Rotterdam experience [J]. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(1): 110-122.
- 7 Chinol M, Bodei L, Cremonesi M, et al. Receptormediated radiotherapy with Y-DOTA-dPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group [J]. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(2): 141-147.
- 8 Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, et al. Receptor-mediated radiotherapy with ^{90}Y -DOTA-d-Phe1-Tyr3-octreotide [J]. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(3): 426-434.
- 9 Paganelli G, Bodei L, Chinol M, et al. Receptor mediated radiotherapy with ^{90}Y -DOTATOC: results of a phase I study[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(1): 36P.
- 10 Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. The clinical value of ^{90}Y -DOTA]-d-Phe1-Tyr3-octreotide (^{90}Y -DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(6): 941-945.
- 11 Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq ^{90}Y -DOTATOC [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(4): 610-616.
- 12 De Jong M, Valkema R, Jamar F, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings [J]. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(1): 133-140.
- 13 Smith MC, Liu J, Chen T, et al. OctreoTher: ongoing early clinical development of a somatostatin- receptor-targeted radionuclide anti-neoplastic therapy [J]. *Digestion*, 2000, 62 (Suppl 1): 69-72.
- 14 Valkema R, Kvols L, Jamar F, et al. Phase 1 study of therapy with ^{90}Y -SMT487 (OctreoTher) in patients with somatostatin receptor-positive tumors [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(1): 33P.
- 15 Bushnell D, Menda Y, Madsen M, et al. Assessment of hepatic toxicity from treatment with ^{90}Y -SMT 487 (OctreoTher(TM)) in patients with diffuse somatostatin receptor positive liver metastases[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2003, 18(4): 581-588.
- 16 Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, et al. Receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2004, 19(1): 65-71.
- 17 Pless M, Waldherr C, Maecke H, et al. Targeted radiotherapy for small cell lung cancer using ^{90}Y -DOTATOC, an Yttriumlabelled somatostatin analogue: a pilot trial[J]. *Lung Cancer*, 2004, 45(3): 365-371.
- 18 Schumacher T, Hofer S, Eichhorn K, et al. Local injection of the ^{90}Y -labelled peptidic vector DOTATOC to control gliomas of WHO grades II and III: an extended pilot study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2002, 29(2): 486-493.
- 19 Virgolini I, Britton K, Buscombe J, et al. In- and Y-DOTA-lan-reotide: results and implications of the MAURITIUS trial[J]. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(1): 148-155.
- 20 Virgolini I, Traub T, Novotny C, et al. Experience with indium-111 and yttrium-90-labeled somatostatin analogs [J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(12): 1781-1807.
- 21 de Jong M, Breeman WA, Bernard BF, et al. [^{177}Lu -DOTA(0), Tyr3] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy [J]. *Int J Cancer*, 2001, 92(4): 628-633.
- 22 Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment with [^{177}Lu -DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with neuroendocrine tumors: interim results[J]. *Eur J Nucl Med*, 2003, 30 (Suppl 2): S231.
- 23 Boerman OC, Oyen WJ, Corstens FH. Between the Scylla and Charybdis of peptide radionuclide therapy: hitting the tumor and saving the kidney[J]. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(10): 1447-1449.
- 24 Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, et al. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(1): 9-15.
- 25 Behr TM, Behe MP. Cholecystokinin-B/gastrin receptor-targeting peptides for staging and therapy of medullary thyroid cancer and other cholecystokinin-B receptor-expressing malignancies [J]. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(1): 97-109.
- 26 Schmitt JS, Wild D, Ginj M, et al. DOTA-NOC, a high affinity ligand of the somatostatin receptor subtypes 2,3 and 5 for radiotherapy[J]. *J Labelled Cpd Radiopharm*, 2001, 44(3): s697-s699.
- 27 De Jong M, Bernard HF, Breeman WAP, et al. Combination of ^{90}Y - and ^{177}Lu -labeled somatostatin analogs is superior for radionuclide therapy compared to ^{90}Y - or ^{177}Lu -labeled analogs only [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(1): 123P-124P.
- 28 Verwijnen SM, Sillevs Smith PA, Hoeber RC et al. Molecular imaging and treatment of malignant gliomas following adenoviral transfer of the herpes simplex virus-thymidine kinase gene and the somatostatin receptor subtype 2 gene[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2004, 19(1): 111-120.
- 29 Gugger M, Reubi JC. Gastrin-releasing peptide receptors in non-neoplastic and neoplastic human breast[J]. *Am J Pathol*, 1999, 155 (11): 2067-2076.
- 30 Reubi C, Gugger M, Waser B. Co-expressed peptide receptors in breast cancer as a molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(3): 855-862.

(收稿日期: 2005-01-31)