

文章编号: 1001-098X(2005)03-0105-04

# 放射性核素标记小分子多肽治疗肿瘤的研究进展

周玉凤

**摘要** 近年来, 应用放射性核素标记多肽进行受体靶向治疗在肿瘤治疗领域已变得非常重要。临床应用最多的是生长抑素类似物。现已成功开发出放射性核素标记的 $\alpha$ -黑色素细胞刺激激素、神经紧张素、血管活性肠肽、铃蟾肽、P物质、神经肽Y、缩胆囊素类似物等, 并已进行体内、外研究。综述了应用 $^{90}\text{Y}$ 和 $^{177}\text{Lu}$ 标记的生长抑素类似物进行受体介导放射性核素靶向治疗的情况, 以及放射性核素标记的缩胆囊素和神经肽Y用于内照射治疗的前期临床资料。

**关键词** 放射性标记; 多肽; 肿瘤; 生长抑素

中图分类号 R817.5 文献标识码 A

## The recent development of receptor targeting therapy for tumors with radiopeptides

ZHOU Yu-feng

(Department of Nuclear Medicine, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226361, China)

**Abstract** Receptor targeting therapy with radiolabeled peptides has become very important in oncology in the past few years. The most frequently used peptides in the clinic are analogs of somatostatin. Radiolabeled analogs of alpha-melanocyte-stimulating hormone, neurotensin, vasoactive intestinal peptide, bombesin, substance P, neuropeptide Y, gastrin and cholecystokinin are also being developed and evaluated in vitro and in vivo. This review focuses on the state of the art of the pre-clinical and clinical studies on  $^{90}\text{Y}$  and  $^{177}\text{Lu}$  radiolabeled somatostatin analogs for receptor-mediated radionuclide targeting therapy. Early clinical data of radiolabeled cholecystokinin and neuropeptide Y for internal radiopeptide therapy are also reviewed.

**Key Words** radiolabeled; polypeptide; tumor; somatostatin

多肽具有清除快、组织渗透迅速、免疫原性低和合成方便的特性, 不同的放射性核素标记的小分子多肽类似物如生长抑素、缩胆囊素、胃泌素、铃蟾肽(即蛙皮素)、P物质、血管活性肠肽和神经肽Y等, 因组成结构不同而对人体具有不同的功能<sup>[1]</sup>。其中, 临床应用最多的多肽是生长抑素类似物。

### 1 放射性核素标记多肽治疗肿瘤的现状

#### 1.1 $^{111}\text{In}$ 标记的奥曲肽

有学者<sup>[2]</sup>报道, 使用 $^{111}\text{In}$ 标记的奥曲肽治疗生长抑素受体阳性肿瘤显示出很好的结果, 使进展期肿瘤处于稳定状态者占很高的比例。然而, 这种治疗对晚期肿瘤和大体积肿瘤效果欠佳。它的副作用只是轻度骨髓抑制, 不过也有报道在给予3例患者100 GBq剂量后发展成骨髓异常增生综合征或白血病<sup>[3]</sup>; 尽管对许多患者使用了很高的累积剂量, 但并未发现其对肾功能有明显的损害。

$^{111}\text{In}$ 除发射 $\gamma$ 射线外, 还发射俄歇电子, 其射程与DNA双螺旋直径相当, 因此必须内化到细胞核内方能起到治疗作用。

#### 1.2 $^{90}\text{Y}$ 标记的生长抑素及其类似物

$^{90}\text{Y}$ 发射的 $\beta$ 射线最高能量为2.27 MeV, 组织内最大射程>10mm, 适于作为治疗核素。 $^{90}\text{Y}$ 通过螯合物, 如DOTA(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid)等, 与生长抑素及其类似物相连, 这些标记物不进入细胞内也能对细胞产生杀伤作用, 起到治疗效果。Reubi C等<sup>[4]</sup>比较了不同标记多肽与生长抑素受体2(somatostatin receptor-2, SSTR2)、SSTR3、SSTR5亲和力的差异(见表1)<sup>[5]</sup>。

与奥曲肽相比, 生长抑素类似物 $^{90}\text{Y}$ -DOTA-Tyr3-octreotide的3-位苯丙氨酸(Phe)被酪氨酸(Tyr)取代, 从而进一步增强了其亲水性和与SSTR2的亲和力, 使得SSTR2阳性肿瘤摄取能力更高<sup>[6]</sup>。与奥曲肽相比,  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-lanreotide的亲脂性更强, 它对SSTR2和SSTR5均具有高亲和力, 因此特别适用

表1 不同标记多肽与人 SSTR2、SSTR3 和 SSTR5 亲和力比较(IC<sub>50</sub>, nmoL/L)

多肽	SSTR2	SSTR3	SSTR5
生长抑素-28(SS-28)	2.7	7.7	4.0
<sup>111</sup> In-DTPA-octreotide	22	182	237
<sup>90</sup> Y-DOTA-Tyr3-octreotide( <sup>90</sup> Y-DOTATOC)	11	389	114
<sup>90</sup> Y-DOTA-lanreotide( <sup>90</sup> Y-DOTALAN)	23	290	16
<sup>177</sup> Lu-DOTA-Tyr3-octreotate( <sup>177</sup> Lu-DOTATATE)	1.5	>1000	547
<sup>90</sup> Y-DOTA-1-Nal3-octreotide	3.3	26	10

于那些受体亚型高表达的肿瘤。在欧洲,应用以上两种<sup>90</sup>Y标记的生长抑素类似物进行的多中心受体放射性核素治疗研究已完成了I期、II期临床试验。米兰、印度的肿瘤研究所共治疗了256例患者,大部分患者使用<sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3-octreotide,治疗方案中,起始剂量为1.1GBq,以后逐渐增加剂量,每次增加0.31GBq,应用三个疗程以上,每例患者的累积剂量为7.4~21.3GBq,结果单个疗程使用剂量为5.5GBq的患者未发现严重的急性反应,而5.18GBq的患者中有43%出现白细胞和(或)血小板3级可逆性血液毒性反应,因此5.18GBq被认为是每个疗程的最大耐受剂量;同时,发现27%患者的肿瘤组织部分缩小或完全消失,不过,疗效还与治疗初始时疾病的状况有关<sup>[7]</sup>。

Waldherr C等<sup>[8]</sup>报道了对神经内分泌肿瘤患者的II期临床研究:患者接受4次或4次以上<sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3-octreotide治疗,每次间隔大约6周,根据国际肿瘤组织的分级标准,发现累积剂量≤7400MBq/m<sup>2</sup>时,肾毒性或血液毒性≤2级。在瑞士Basel大学医院治疗的400例患者中,有24%的患者获得了完全或部分缓解;另外,还对两种不同的治疗方案做了比较:一批患者接受4次给药,每次1850MBq/m<sup>2</sup>,间隔6周,另一批患者接受了2次给药,每次3700MBq/m<sup>2</sup>,间隔8周。结果发现第二组疗效比第一组更好,完全缓解加上部分缓解的比例明显提高(第一组24%,第二组34%),副作用没有明显的差别;第二种方案的另一优点是患者只需来医院2次,因此治疗间隔长短和剂量大小对多肽受体放射性核素治疗的结果有很重要的作用<sup>[9]</sup>。

De Jong M等<sup>[10]</sup>报道了<sup>90</sup>Y-DOTA-octreotide单个和4个疗程的最大耐受剂量,发现肾脏最大累积耐受吸收剂量为27Gy;47例患者均应用赖氨酸作为肾脏保护剂,81%的患者病情进展,19%的患者病情稳定;每次给药剂量为1.3~10.8GBq,累积剂量

为1.7~20GBq,治疗后3例患者出现毒性反应,1例为3级肝脏毒性,1例为4级血小板降低,另1例为骨髓发育不良综合征;治疗后19月中期随访发现,18%的患者肿瘤体积有轻微缩小,10%的患者有部分疗效。此研究的一个重要发现就是明确了剂量-效应关系:随着剂量的增加(最高为600Gy),肿瘤体积缩小的患者比例也在增加<sup>[11]</sup>。在剂量个体化且使用赖氨酸作为肾脏保护剂的患者中,肾脏毒性是很轻微的。

<sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3-octreotide的另一类应用是用局部注射的方法治疗SSTR体阳性的恶性胶质瘤。Schumacher T等<sup>[12]</sup>将<sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3-octreotide局部注入切除腔内或实体肿瘤内治疗II~III级的胶质瘤和大量的I级胶质瘤患者,每次注入的放射性活度为555~1875MBq,累积剂量为555~7030MBq,吸收剂量为76~312Gy,疗效可持续13~45月。这样的局部注射治疗患者是能忍受的。

Mauritius 试验<sup>[13]</sup>的多中心研究用<sup>90</sup>Y-DOTA-lanreotide进行了治疗试验:154例患者累积治疗剂量达到8.58GBq,结果显示14%的患者发生轻微的副作用,无急性或慢性血液毒性及肝、肾功能变化。在2/3神经内分泌肿瘤患者中,肿瘤摄取<sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3-octreotide比<sup>90</sup>Y-DOTA-lanreotide高,可能是由于后者与SSTR2亲和力低造成的(见表1)。

### 1.3 <sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3-octreotate

<sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3-octreotate对SSTR2有高亲和力,它的C-端苏氨酸(Thr)未被醇化(见表1)。在临床前期试验及临床研究中发现,SSTR2阳性肿瘤对其摄取率高<sup>[14]</sup>。由于<sup>177</sup>Lu发射能量适中的γ射线(100keV)及低能量的β射线(最大0.5MeV),所以可同时用于显像和治疗。<sup>90</sup>Y发射的β粒子辐射范围是150个细胞直径,而<sup>177</sup>Lu发射的β粒子辐射范围大约是20个细胞直径,因此,<sup>177</sup>Lu能减少对肾小球的放射性损害。与<sup>90</sup>Y相比,<sup>177</sup>Lu对治

疗小的病灶具有更好的优势。

化疗对神经内分泌的治疗效果很有限, Kwekkeboom DJ 等<sup>[15]</sup>对 35 例神经内分泌肿瘤患者用 <sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3-octreotate 进行治疗, 给药剂量分别为 3.7、5.55 和 7.4 GBq, 最后的累计剂量为 22.2~29.6 GBq, 间隔时间为 6~9 周, 治疗后 3 个月发现, 38% 患者的肿瘤完全或部分消退, 治疗的副反应少而短暂, 最常见的是轻微的骨髓抑制, 并且未出现肾功能减退。

## 2 放射性核素标记多肽治疗肿瘤的未来趋势

### 2.1 研究新肽

为提高肿瘤的治愈率, 许多新的与不同 SSTR 有高亲和力的生长抑素类似物正在研究中。

铃蟾肽及其受体(如胃泌素释放肽受体)在肿瘤治疗中也发挥了重要作用, Markwalder R 等<sup>[16]</sup>证明当前列腺组织发生癌变, 胃泌素释放肽受体高表达达到 100%, 因此胃泌素释放肽受体是前列腺癌早期分子突变的标志, 并可用来鉴别前列腺增生和前列腺癌。在乳腺浸润性导管癌中, 也高表达胃泌素释放肽受体<sup>[17]</sup>。这些资料为临床应用提供了分子依据。

不同放射性核素标记的类似物和多受体靶向多肽复合物正在研究中。在临床前期大鼠模型肿瘤受体放射性核素治疗研究中发现, 用 <sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3-octreotate 或 <sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3-octreotide 治愈率高达 100%, 然而其疗效还取决于肿瘤体积的大小<sup>[18]</sup>。<sup>177</sup>Lu 最适合治疗小体积肿瘤, 而 <sup>90</sup>Y 可用于治疗体积较大的肿瘤, 临床上通常大体积肿瘤和小的转移灶同时存在, 实验证明, 用 50%<sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3-octreotate 加上 50%<sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3-octreotide 联合治疗(cocktail)的大鼠比那些单用 50%<sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3-octreotate (50 d)或 50%<sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3-octreotide (57 d)的大鼠生存期更长<sup>[19]</sup>。这表明, 联合应用 <sup>177</sup>Lu 和 <sup>90</sup>Y 标记的生长抑素类似物进行放射性核素治疗是很有前途的, 对于不同大小的肿瘤使用带有不同  $\beta$  射线能量和射程的放射性核素复合物可获得更高的治愈率。

### 2.2 联合方案

为进一步改进目前的治疗效果, 受体放射性核素治疗加手术治疗的联合方案是有益的。受体阳性肿瘤手术后, 使用放射性标记多肽治疗可以根除那些隐蔽的转移灶。受体放射性核素治疗也可以用于晚期肿瘤复发。如果可能, 受体放射性核素治疗还

可作为手术前第一步治疗方案, 以减小肿瘤体积而利于手术根治。

### 参 考 文 献

- Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases[J]. *Apple Radiat Isot*, 2002, 57(5): 749-763.
- Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, et al. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies [J]. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(2): 123-132.
- Valkema R, De Jong M, Bakker WH, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA] octreotide: the Rotterdam experience [J]. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(2): 110-122.
- Reubi C, Gugger M, Waser B. Co-expressed peptide receptors in breast cancer as a molecular for in vivo multireceptor tumour targeting[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(7): 855-862.
- Wild D, Schmitt JS, Ginj M, et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of the somatostatin receptor subtypes 2,3 and 5 for labelling with various radiometals[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(10): 1338-1347.
- Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, et al. Comparison of <sup>111</sup>In-DOTA-Thy3-octreotide and <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide in the same patients: biodistribution, kinetics organ and tumor uptake[J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(5): 762-767.
- Chinol M, Bodei L, Cremonesi M, et al. Receptor-mediated radiotherapy with <sup>90</sup>Y-DOTA-dphe-Thy-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group[J]. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(2): 141-147.
- Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4GBq <sup>90</sup>Y-DOTATOC [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(5): 610-616.
- Waldherr C, Schumacher T, Maecke HR, et al. Does tumor response depend on the number of treatment sessions at constant injected dose using 90-yttrium-DOTATOC in neuroendocrine tumors? [J]. *Eur J Nucl Med*, 2002, 29(Suppl): S100.
- 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(2): 133-140.
- Jonard P, Jamar F, Walrand S, et al. Tumor dosimetry based on PET86Y-DOTA-Tyr3-octreotide (SMT487) and CT-scan predicts tumor response to <sup>90</sup>Y-SMT487 (OctreoTher)[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(Suppl): 111P.
- Schumacher T, Hofer S, Eichhorn k, et al. Local injection of the <sup>90</sup>Y-labelled peptide vector DOTATOC to control gliomas of WHO grades II and III: an extended pilot study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(4): 486-493.
- Virgolini I, Britton K, Buscombe J, et al. In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial[J]. *Semin Nucl Med*, 2002, 32(2): 148-155.
- Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PPM, et al. [<sup>177</sup>Lu-DOTA0, Thy3] octreotate: comparison with [<sup>111</sup>In-DOTA0] octreotide in patients[J]. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(9): 1319-1325.
- Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment of patient with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [<sup>177</sup>Lu-DOTA (0), Thy3] octreotate[J].

- Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(3): 417-422.
- 16 Markwalder R, Reubi JC. Gastrin-releasing peptide receptors in the human prostate: relation to neoplastic transformation[J]. Cancer Res, 1999, 59(5): 1152-1159.
- 17 Gugger M, Reubi JC. Gastrin-releasing peptide receptors in non-neoplastic and neoplastic human breast[J]. Am J Pathol, 1999, 155(6): 2067-2076.
- 18 De Jong M, Breeman WA, Bernard BF, et al. Tumor Response After [(90)Y-DOTA(0), Thy(3)] octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model is dependent on tumor size[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 42(12): 1841-1846.
- 19 De Jong M, Bernard BF, Breeman WAP, et al. Combination of <sup>90</sup>Y- and <sup>177</sup>Lu-labelled somatostatin analogs is superior for radionuclide therapy compared to <sup>90</sup>Y- or <sup>177</sup>Lu-labelled analogs only[J]. J Nucl Med, 2002, 43(Suppl): 123P-124P.

(收稿日期: 2004-08-19)

文章编号: 1001-098X(2005)03-0108-04

## 甲状腺相关眼病与生长抑素受体显像

段炼 李险峰

**摘要** 甲状腺相关眼病是眼眶最常见的疾病之一, 是一种自身免疫性疾病。目前, 临床证实免疫抑制剂和眼眶局部放疗对活动期的患者有显著疗效, 而对于静止期的患者基本无效。因此, 对甲状腺相关眼病患者活动度评定的准确性和客观性关系到患者的治疗方案、疗效及预后, 眼眶生长抑素受体显像在判断其活动度及评价治疗效果方面有重要的意义。

**关键词** 甲状腺相关眼病; 生长抑素受体; 受体显像; 奥曲肽

中图分类号 R817.4 文献标识码 A

### Thyroid associated ophthalmopathy and somatostatin receptor scintigraphy

DUAN Lian, LI Xian-feng

(Department of Nuclear Medicine, the First Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**Abstract** Thyroid associated ophthalmopathy (TAO) is one of the most familiar disease in orbit and an autoimmune disorder. At present, it was proved that the patients with active TAO would benefit from immuno-suppressive therapy or retrobulbar radiotherapy, but inactive TAO. The veracity and objectivity of TAO activity degree assessment determine patient's treatment project, curative effect and prognosis. There is important significance of jugging activity and evaluating curative effect by somatostatin receptor scintigraphy in TAO.

**Key Words** thyroid associated ophthalmopathy; somatostatin receptor; receptor scintigraphy; octreotide

甲状腺相关眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO) 是眼眶最常见的疾病之一, 又称“Graves' 眼病 (Graves ophthalmopathy, GO)”、“甲亢性突眼”、“内分泌性突眼”、“浸润性眼病”等。为强调该病除具有眼部体征外还伴有不同程度的甲状腺症状, Weetman AP<sup>[1]</sup> 认为, 命名为“甲状腺相关眼病”最好。目前, 临床证实免疫抑制剂和眼眶局

部放疗对活动期的患者有显著疗效, 而对于静止期的患者基本无效。因此, 对 TAO 患者眼病活动度准确、客观的评定与患者的治疗方案、疗效及预后有着密切的联系。

### 1 TAO 的发病机制及病理学改变

#### 1.1 细胞免疫

目前普遍认为, 细胞免疫是 TAO 的主要发病机制<sup>[2]</sup>。TAO 患者眼外肌间质和球后结缔组织中有