

- 因反义寡核苷酸的乳腺癌细胞摄取率. 贵州医药, 2005, 29 (1): 13-15.
- [12] 谢长生. 纳米粒的物理化学性质及制备方法//徐辉碧. 纳米医药. 北京: 清华大学出版社, 2004: 9-12.
- [13] Lambert G, Fattal E, Couvreur P. Nanoparticulate systems for the delivery of antisense oligonucleotides. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47 (1): 99-112.
- [14] Jia F, Figueroa SD, Gallazzi F, et al. Molecular imaging of bcl-2 expression in small lymphocytic lymphoma using ^{111}In -labeled PNA-peptide conjugates. *J Nucl Med*, 2008, 49(3): 430-438.
- [15] 谢娟, 李少林, 张玉诺, 等. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记 c-erbB2 反义寡脱氧核苷酸对乳腺癌显像的实验研究. *中华医学杂志*, 2005, 85(41): 2940-2942.
- [16] Hnatowich DJ, Nakamura K. Antisense targeting in cell culture with radiolabeled DNAs—a brief review of recent progress. *Ann Nucl Med*, 2004, 18(5): 363-368.
- [17] Liu XR, Wang Y, Nakamura K, et al. Optical antisense imaging of tumor with fluorescent DNA duplexes. *Bioconjug Chem*, 2007, 18 (6): 1905-1911.

(收稿日期: 2008-08-05)

多肽类示踪技术在乳腺癌诊治中的应用进展

江波 刘璐

【摘要】核素分子诊治乳腺癌在近几年发展迅速, 是研究的热点。放射性核素标记的多肽受体显像是核医学中最年轻、最有活力的分支领域。当前有代表性的前沿多肽类示踪药物包括生长抑素类似物、 16α - ^{18}F -17 β -雌二醇、血管活性肠肽、白细胞介素 11 类似物环九肽、顺式 11 β -甲氧基-17 α - ^{125}I -碘乙烯雌二醇等数种。该文综述各种多肽类药物在乳腺癌诊治中的最新进展。

【关键词】乳腺肿瘤; 肽类; 放射疗法; 受体显像

Application researched progress of micromolecule polypeptide technology in diagnosis and therapy of breast cancer

JIANG Bo, LIU Lu

(Department of Nuclear Medical Technique, Clinical College, Southeast University, Nanjing 210009, China)

【Abstract】 Nuclide molecule diagnosis and therapy breast cancer is developing quite quickly in recent years, and is the hot spot of study and research. The developing of polypeptide receptor labelling by radioactivity nuclide is the most active and youngest territory branch of nuclear medicine. The nearest representative of polypeptide drug including somatostatin analogue, ^{18}F -fluoroestradiol, vasoactive intestinal peptide, interleukin-11 analogs nine-circellus polypeptide, 11 β -methoxy-17 α - ^{125}I -iodovinyloestradiol. this review the nearest progress of every polypeptide drug in diagnosis and therapy of breast cancer respectively.

【Key words】 Breast neoplasms; Peptides; Radiotherapy; Receptor image

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升。无创、精确诊断乳腺肿瘤性质一直是研究的热点, 人类乳腺癌核素雌激素受体显像直视受体配体结合靶点, 在精确定位和了解受体功能、指导治疗、监测疗效等方面均具有重要的临床意义, 而核素内照射治疗则是分子靶向治疗

领域的应用先驱之一。近年来, 局部分子靶向诊治实体瘤方法学倍受关注^[1]。

多肽类放射性药物具有如下优点: ①所用配体肽是化学合成的, 克服了放射免疫显像的抗体异源性; ②制备技术可得到有效控制, 保证其理化和生物性能; ③受体、配体具有高度亲和力, 保证了放射性配体的有效浓聚; ④肽的分子质量小, 可以通过生理屏障, 更主要的是血液清除快, 降低了放射性本底, 提高了肿瘤与对侧正常组织的放射性比值 (T/NT)。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.01.005

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (863 计划) 项目 (2007AA02Z471)

作者单位: 210009 南京, 东南大学医学院核医学技术研究所
通信作者: 刘璐 (E-mail: luliuzhou@sina.com)

1 生长抑素(somatostatin, SST)类似物

1.1 乳腺癌组织中 SST 受体 (SST receptor, SSTR) 分布

SSTR 有 5 种亚型: SSTR1~SSTR5, 除在正常器官组织表达外, 也广泛分布于各种实体瘤中。Skånberg 等^[2]报道, 在 12 例原发性乳腺癌患者组织活检中, 除 SSTR2 外, 其他 4 种类型均有表达; 但应用核糖核酸酶保护测定和免疫细胞化学检测技术时, 发现 SSTR2 亦有表达。SSTR 阳性的表达强度与年龄、肿瘤大小无关, 但在肿瘤的不同病理分期、肿瘤的不同分化类型上, SSTR 表达则有显著性差异。有研究显示, 应用免疫组化法测得 82 例原发性乳腺癌患者的组织中 SSTR 阳性表达率为 74.4% (61/82); 另外 SSTR 显像还可以发现腋下淋巴结浸润转移, 所以对大多数疑为乳腺癌的患者可应用 SSTR 显像^[3]。

1.2 放射性核素标记 SST 类似物在乳腺癌诊断和治疗中的应用

核素标记 SST 类似物浓聚于高表达 SSTR 的肿瘤区域, 通过放射性核素显像可用于 SSTR 阳性肿瘤的原发灶和转移灶的诊断。由于肿瘤组织 SSTR 与 SST 类似物的高度亲和性, 因此将 SST 类似物作为载体, 耦联放射性核素、化疗药物等, 可以通过受体的内化机制将耦联物带到细胞内, 起到靶向作用, 从而为肿瘤的治疗提供新的途径, 其主要优点为能够减轻常规放疗、化疗的不良反应, 并且增强抗癌效应。

有研究显示, 46 例 B 超检查疑为乳腺癌患者, 静脉注射 ^{99m}Tc -sandostatin 740 MBq 后, 采用 Vertex 双探头 SPECT 勾画肿块感兴趣区 (region of interest ROI), 计算肿瘤和对侧正常乳腺组织的 T/NT, 结果: 46 例 ^{99m}Tc -sandostatin SSTR 显像诊断乳腺癌的灵敏度、特异度和准确率分别为 87.50%、83.33% 和 86.96%, 乳腺癌和乳腺良性病变患者的 T/NT 分别为 2.370 ± 0.933 和 1.295 ± 0.643 , 前者对 ^{99m}Tc -sandostatin 的摄取明显高于后者^[4]。

王佳琼等^[5]报道, 对比 ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异腈和 ^{99m}Tc -奥曲肽受体显像诊断乳腺癌, 两种显像方法的灵敏度、特异度、准确率分别为 92.0%、63.6%、83.3% 和 92.0%、27.3%、72.2%, 均有较好的诊断价值, 但 ^{99m}Tc -奥曲肽的特异性较低。也

有研究显示, 17 例乳腺癌患者腋窝淋巴结 ^{99m}Tc -奥曲肽受体显像的灵敏度、特异度和准确率分别为 75.0%、93.3% 和 86.9%, ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异腈显像则分别为 62.5%、88.9% 和 75.9%, 两者比较有显著性差异, 故可将 ^{99m}Tc -奥曲肽显像作为手术方式选择的参考, 并作为判断腋窝淋巴结有无转移的指标之一, 这对于年轻女性乳腺癌患者十分有意义, 特别是对肿瘤直径 2 cm 以下、腋窝淋巴结显像阴性者^[6]。

有人用 ^{99m}Tc -depreotide 显像来预测 18 例内分泌治疗晚期乳腺癌患者的疗效: 在治疗 6 个月后, 8 例病情稳定者视为内分泌治疗有反应, 另有 10 例患者疾病有所进展者被视为无反应, 阳性预测值和阴性预测值分别为 73% (8/11) 和 100% (7/7); ^{99m}Tc -depreotide 可以在内分泌治疗第三周即可区别出有反应和无反应者, 从而为患者赢得宝贵的治疗时机^[6]。

以上结果充分说明, SSTR 显像可诊断早期乳腺癌, 监测转移灶, 同时可应用 SST 作为监测放、化疗效果的手段。

2 ^{18}F - $^{17}\beta$ -雌二醇 (^{18}F -fluoroestradiol, ^{18}F -FES)

2.1 ^{18}F -FES 概述

雌二醇通过与雌激素受体结合发挥作用, ^{18}F -FES 是雌二醇的环戊烷多氢菲结构 D 环 16 位的氢被 ^{18}F 所替代而形成, 是雌二醇的类似物, 具有与雌二醇相当的生物学活性^[7]。 ^{18}F -FES 与雌激素受体结合, 可以监测乳腺癌组织中受体的分布和浓度, 是乳腺癌早期诊断的重要方法。 ^{18}F -FES 已成功地对乳腺癌患者的原发灶和转移灶进行了受体阳性显像。Mankoff 等^[8]在对 ^{18}F -FES 的剂量学研究中测得, 肝脏的吸收剂量为 0.13 mGy/MBq, 胆囊和膀胱分别为 0.10 mGy/MBq 和 0.05 mGy/MBq, 这些数据表明, 临床所用 ^{18}F -FES 的剂量对患者的辐射损伤很少, 不良作用亦很少。

2.2 ^{18}F -FES PET 对乳腺癌的诊断和疗效评价

^{18}F -FES PET 可以无创、灵敏、准确地对原发灶和转移灶进行显像, 反映的是有功能的雌激素受体, 同时还可对受体水平进行定量分析。因此, 该显像可在乳腺癌治疗前后及随访中进行, 通过对整个病程状态的追踪而达到个体化治疗指导和评价预

后的目的。已有研究发现,若乳腺癌原发灶或转移灶对 ^{18}F -FES摄取很高,则预示内分泌治疗将有效。乳腺癌转移灶受体显像阳性者,在接受他莫西芬治疗后重复显像时,转移灶不再选择性摄取显像剂,这是由于他莫西芬及其代谢产物阻断了雌激素受体,从而证明 ^{18}F -FES对乳腺癌细胞受体结合是特异性的。

Linden等^[9]将47例乳腺癌患者据 ^{18}F -FES PET的标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)进行分组,32例患者SUV大于1.5,其中11例患者使用他莫西芬治疗有效,治疗有效预测值为34%(11/32);15例SUV小于1.5,他莫西芬治疗无效;若没有进行 ^{18}F -FES PET的SUV分组,则治疗有效预测值仅为23%(11/47)。

2.3 乳腺癌的 ^{18}F -FES和 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)双核素显像

乳腺癌雌激素受体阴性患者用他莫西芬治疗效果不明显。Mortimer等^[10]报道, ^{18}F -FDG和 ^{18}F -FES双核素显像对雌激素受体阴性患者可做出明确的诊断。其原理在于 ^{18}F -FES受体显像可显示出有生物活性的雌激素受体,若乳腺癌原发灶或转移灶对 ^{18}F -FES的SUV高,则内分泌治疗的有效预测值高;若在他莫西芬治疗前和治疗后7~10d进行 ^{18}F -FDG PET和 ^{18}F -FES PET双核素显像,对于有效组治疗后显像会发现乳腺癌原发灶或转移灶对 ^{18}F -FES的摄取显著下降,SUV降低,而 ^{18}F -FDG PET的SUV则升高。因此, ^{18}F -FES PET与 ^{18}F -FDG的双核素联合显像具有更为显著的临床意义。

3 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)

VIP是一种由28个氨基酸组成的神经多肽,具有扩血管、刺激呼吸和增高血糖浓度等生物学活性。VIP同其受体亚型VPAC1、VPAC2等具有高亲和力,VIP与其受体亚型的亲和力在乳腺癌组织中比正常乳腺组织要高10.93倍,反转录-聚合酶链反应证实受体亚型VPAC1在乳腺癌组织中的表达要高于正常组织,此亦由放射自显影数据得到证实^[11]。Thakur等^[12]报道,用 ^{64}Cu -VIP类似物PET对乳腺癌组织致癌基因过表达进行研究, ^{64}Cu -VIP类似物表现出强的生物学活性和多的肿瘤摄取量,诊断敏感性高、显像质量好。

VIP受体显像不仅可以诊断肿瘤,而且可以预

测肿瘤治疗的有效性,有助于治疗方案的选择。研究证明,VIP通过VIP受体调节肿瘤细胞的生长,因此可以利用VIP受体拮抗剂来抑制肿瘤细胞的生长,从而达到治疗肿瘤的目的,如采用VIP受体拮抗剂VIP-hybrid拮抗VIP引起的c-fos与c-myc基因表达。Moody等^[13]用20例活检标本研究VIP受体在乳腺癌组织的表达,发现每个标本中都有高的受体亚型VPAC1 mRNA的表达,并发现VPAC1与化疗药物具有高的结合率,因此VIP受体-化疗药的结合物有可能成为很有应用前景的抑制乳腺癌的制剂。

4 白细胞介素11(interleukin-11, IL-11)及其类似物环九肽[c(CGRRAGGSC)]

IL-11受体是细胞膜上的一种糖蛋白,其 α 亚基与配体IL-11有高的亲和力。诸多文献资料均显示,IL-11及其受体与乳腺癌的产生和发展紧密相关,在乳腺癌骨转移中亦发挥重要作用。有研究报告,IL-11能促进骨髓红系、粒系、淋巴系、巨核细胞系等细胞的生成,肿瘤化疗前给予IL-11,可防治血小板减少等血液学反应^[14]。Morgan等^[15]研究发现,乳腺癌细胞在发生溶骨性骨转移的同时会产生IL-11,并促进肿瘤细胞向周围骨质中蔓延,提示可以通过抑制IL-11,达到抑制骨转移的目的。Singh等^[16]研究显示,将IL-11基因水平上调,可以特异性促进骨转移的形成。以上研究结果充分说明IL-11受体亚基作为乳腺癌及其骨转移灶特异性靶点的高度可行性。

基于上述的IL-11特性,Wang等^[17]自主合成了小分子环九肽c(Cys-Gly-Arg-Arg-Ala-Gly-Gly-Ser-Cys),简称c(CGRRAGGSC),此为IL-11类似物,其代表了一类极具潜力的小分子靶向载体,具有组织细胞穿透力迅速、高靶向滞留和循环清除快的特点,并且分子结构明确,容易合成和标记。Wang等^[17]最近报道,用 ^{111}In 和近红外线标记该环九肽进行分子显像研究,证实了该环九肽对肿瘤及其骨转移病灶的特异性结合能力。

鉴于环九肽c(CGRRAGGSC)对乳腺癌原发灶及其骨转移灶高敏感性和特异性结合,可进行核素和环九肽c(CGRRAGGSC)对化疗药物的双标记,利用双标药物载体对病灶的靶向作用,能使化疗药物局部定位,通过提高局部药物治疗浓度以提高疗

效,降低对全身正常组织的不良作用,从根本上解决化疗药物在肿瘤治疗中长期存在的瓶颈问题,并且可以利用核素示踪作用,对化疗药物在病灶内浓聚和体内代谢分布情况进行实时观察。

5 顺式 11 β -甲氧-17 α -¹²⁵I-碘乙炔雌二醇 (Z-11 β -metoxy-17 α -¹²⁵I-iodovinylestradiol, Z-¹²⁵I-MIVE)

近年来, ¹²⁵I 标记的雌激素受体 SPECT 发展迅速,已研制和开发出多种 ¹²⁵I 标记的雌激素受体显像剂。Z-¹²⁵I-MIVE 在体内和体外均显示为一种有效的放射性核素受体显像剂,在乳腺癌病变部位摄取异常增高。Bennink 等^[18]报道, Z-¹²⁵I-MIVE 对雌激素受体阳性乳腺癌的检测敏感性和特异性高;转移灶受体显像阳性者在接受他莫西芬治疗后重复显像时,转移灶不再选择性摄取显像剂,这是由于他莫西芬及其代谢产物阻断了雌激素受体,从而证明 Z-¹²⁵I-MIVE 对乳腺癌细胞受体结合是特异性的, Z-¹²⁵I-MIVE 显像是预测雌激素受体阳性的转移性乳腺癌进行抗雌激素治疗的反应和抵抗的有效方法。

6 结语

随着分子生物学、分子核医学、免疫学和微生物学等学科的进一步发展,人们将从本质上了解疾病的发病机制,真正从分子水平诊断和治疗疾病。应用放射性核素标记的多肽配体进行肿瘤受体显像,是分子核医学开拓的一种更精确的诊断领域,是一种无创的、能在活体内、从受体分子水平上研究肿瘤生物学的新方法,并对肿瘤病因学探讨、早期诊断和指导治疗方面具有重要的临床价值。如何将毒性较高的化疗药物全身给药转化为病灶局部靶向给药亦成为医学界的另一个研究方向,选择高靶向的载体、治疗药物的标记工作等均为亟待解决的关键技术问题。

参 考 文 献

- [1] Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. *J Clin Oncol*, 2008, 26(5): 791-797.
- [2] Skånberg J, Ahlman H, Benjegård SA, et al. Indium-111-octreotide scintigraphy, intraoperative gamma-detector localisation and somatostatin receptor expression in primary human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, 74(8): 101-111.
- [3] 王少华,于泽平,李宁,等.生长抑素受体在乳腺癌组织中表达及其临床意义. *实用临床医药杂志*, 2006, 10(3): 5-7.
- [4] 王少华,于泽平,李刚,等. ^{99m}Tc-Sandostatin 生长抑素受体显像在原发性乳腺癌诊断中的意义. *医学研究生学报*, 2005, 18(12): 1120-1121.
- [5] 王佳琼,王自正,姚薇萱,等. ^{99m}Tc-MIBI 与 ^{99m}Tc-Octreotide 生长抑素受体显像诊断乳腺癌的对比研究. *中国医学影像学杂志*, 2006, 14(2): 91-93.
- [6] Van Den Bossche B, Van Belle S, De Winter F, et al. Early prediction of endocrine therapy effect in advanced breast cancer patients using ^{99m}Tc-depreotide scintigraphy. *J Nucl Med*, 2006, 47(1): 6-13.
- [7] 孟兆伟,董峰,谭健.乳腺癌的雌激素受体显像. *国际放射医学核医学杂志*, 2007, 31(3): 157-159.
- [8] Mankoff DA, Peterson LM, Tewson TJ, et al. [¹⁸F]fluoroestradiol radiation dosimetry in human PET studies. *J Nucl Med*, 2001, 42(4): 679-684.
- [9] Linden HM, Stekhova SA, Link JM, et al. Quantitative fluoroe-stradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2793-2799.
- [10] Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Metabolic flare: Indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 19(11): 2797-2803.
- [11] Zhang K, Aruva MR, Shanthly N, et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP)receptor specific peptide analogues for PET imaging of breast cancer: In vitro/in vivo evaluation. *Regul Pept*, 2007, 144(1-3): 91-100.
- [12] Thakur ML, Aruva MR, Caripey J, et al. PET imaging of oncogene overexpression using ⁶⁴Cu-vasoactive intestinal peptide (VIP) analog: comparison with ^{99m}Tc-VIP analog. *J Nucl Med*, 2004, 45(8): 1381-1389.
- [13] Moody TW, Jensen RT. Breast cancer VPA1 receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1070: 436-439.
- [14] 雷炜,梁军,陈维刚,等.重组人白介素-11 治疗化疗所致血小板减少的临床观察. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(7): 542-544.
- [15] Morgan H, Tumber A, Hill PA. Breast cancer cells induce osteoclast formation by stimulating host IL-11 production and downregulating granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *Int J Cancer*, 2004, 109(5): 653-660.
- [16] Singh B, Berry JA, Shoher A, et al. COX-2 induces IL-11 production in human breast cancer cells. *J Surg Res*, 2006, 131(2): 267-275.
- [17] Wang W, Ke S, Kwon S, et al. A new optical and nuclear dual-labeled imaging agent targeting interleukin 11 receptor alpha-chain. *Bioconjug Chem*, 2007, 18(2): 397-402.
- [18] Bennink RJ, van Tienhoven G, Rijks IJ, et al. In vivo prediction of response to antiestrogen treatment in estrogen receptor-positive breast cancer. *J Nucl Med*, 2004, 45(1): 1-7.

(收稿日期: 2008-09-26)