

PET-CT 表皮生长因子受体显像的研究进展

王相成 王雪梅 何玉林 白侠

【摘要】 对肿瘤患者来说表皮生长因子受体(EGFR)是一个很有吸引力的治疗靶点, PET-CT EGFR 显像可以反映 EGFR 的活性, 可能成为检测 EGFR 更可靠的指标。近年来, 用 PET-CT EGFR 显像筛选肿瘤靶向治疗药物已经成为 PET-CT 临床应用研究的热点和重点。

【关键词】 受体, 表皮生长因子; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机

Study progress of PET-CT epidermal growth factor receptor imaging

WANG Xiang-cheng, WANG Xue-mei, HE Yu-lin, BAI Xia.

(Department of Nuclear Medicine, Center of PET/CT, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010050, China)

【Abstract】 Epidermal growth factor receptor (EGFR) is a promising therapeutic target for cancer patients. Its activity can be reflected by PET-CT EGFR imaging which became a more reliable indicator to measure EGFR. In recent years, PET-CT EGFR imaging was adopted to screen targeted drugs, which became a hot topic in the clinical application of PET-CT.

【Key words】 Receptor, epidermal growth factor; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是 ErbB(一种酪氨酸激酶受体)家族的一员, 即 ErbB1。由于它在多种肿瘤中过表达和(或)异常表达, 与肿瘤的发生、发展关系密切, 故其研究进展倍受关注^[1]。

目前的广泛研究证实, EGFR 在头颈部鳞状细胞癌中的表达量达 90%~100%、肾癌达 50%~90%、肺癌达 40%~80%、乳腺癌达 14%~90%、结直肠癌达 25%~77%、卵巢癌达 25%~70%、前列腺癌达 39%~47%, 此外, 其过度表达在神经系统肿瘤、胃癌、胸腺肿瘤等中也均有报道。EGFR 的过度表达常预示肿瘤患者预后差, 肿瘤转移快, 对放疗抗拒, 激素耐药及生存期较短等^[2-5]。

靶向治疗具有高效、低不良反应的特点, 已成为肿瘤治疗的研究热点。靶向治疗的出现, 不但为肿瘤患者带来新的希望, 而且为其治疗提供了一种全新的思路。虽然很多靶向治疗药物已进入临床应用, 但是如何通过检测某些特异性指标以

评估其疗效, 仍需进一步研究。PET-CT EGFR 显像可以反映 EGFR 的活性, 可能成为检测 EGFR 更可靠的指标。本文主要对肿瘤分子靶向治疗中 PET-CT EGFR 显像剂的研究进展进行综述。

1 EGFR 活性检测的意义

随着分子生物学的发展, 人们从分子水平对癌细胞的发生、发展和迁移有了新的认识, 靶向药物蕴育而生并广泛应用于肿瘤的治疗。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)能够阻断 EGFR 酪氨酸残基的磷酸化, 多项临床试验已证实, 其代表药物吉非替尼(Gefitinib, ZD1839)和厄洛替尼(Erlotinib, OSI-774)对化疗无效的晚期非小细胞肺癌患者具有确切疗效^[6-7]。

EGFR 是一个很有吸引力的肿瘤治疗靶点, 它在诱导肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和抑制凋亡等复杂的信号通路中具有重要作用。EGFR 家族由 4 个跨膜受体组成^[8], 包括 EGFR、ErbB2、ErbB3 以及 ErbB4, 其蛋白质结构由胞外区、跨膜区和胞内区组成。胞外区为配体结合区, 跨膜区为单独一个 α 螺旋, 胞内区包括一个酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)区和数个酪氨酸磷酸化位点的羧基末端。针对

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.05.003

作者单位: 010050 呼和浩特, 内蒙古医学院附属医院核医学科 PET/CT 中心

通信作者: 王相成 (E-mail: entwxc@sina.com)

EGFR 结构, 抑制 EGFR 的方法有: ①针对 EGFR 的细胞内结构域, 用 TKI 抑制信号传递; ②用反义技术干扰 mRNA, 阻止 EGFR 的合成; ③用单克隆抗体与 EGFR 的细胞外结构域结合, 阻止 TK 的激活。目前已经有数种药物被批准用于临床: 如吉非替尼、厄洛替尼和西妥昔单抗(IMC-C225)等。其中, 吉非替尼和厄洛替尼是分子质量较小的 TKI, 西妥昔单抗是针对 EGFR 的细胞膜外结构域的单克隆抗体。

EGFR 在许多肿瘤中过表达和(或)突变, 有 81%~93% 的肺癌患者表达 EGFR, 其中 45%~70% 的患者为过度表达^[9]。但临床应用发现, 用于非小细胞肺癌患者治疗的 EGFR 抑制剂仅使 10%~20% 的患者的肿瘤明显消退。因此, 靶向治疗时出现的这种高选择性引起了人们的关注。经过临床多因素分析发现, EGFR 抑制剂的治疗效果与这些患者的 EGFR 基因突变有关, EGFR 基因发生突变的非小细胞肺癌患者的肿瘤细胞对 EGFR TKI (如厄洛替尼和吉非替尼)相当敏感^[10]。

2 EGFR 的检测方法及其局限性

目前, 检测 EGFR 的方法主要有: ①免疫组化方法检测 EGFR 的蛋白表达; ②酶联免疫吸附测定法检测 EGFR 的基因拷贝数; ③ PCR 法检测 EGFR 的基因突变。但是, 以上 3 种检测方法均没有统一的评价标准, 且各有不足: 免疫组化法有 3 个缺点: ①受检测者的主观影响大, ②是一种定性检测, 不能定量, ③要求有一定的细胞数量; 酶联免疫吸附测定法是一种间接测定法, 不能直接测定 EGFR, 需要有已标记的纯抗体或抗原 EGFR 的基因来进行检测; 基因检测是灵敏度较高的检测方法, 其常见的方法有: PCR、RT-PCR、实时定量 PCR、Southern 杂交、Northern 杂交、原位杂交等, 但由于基因检测法只能用于新鲜组织标本或冰冻切片, 易受外来基因和酶的污染, 所需实验条件较高, 技术较复杂, 使其应用受到一定限制。另外, 基因水平的变异与蛋白水平的变异、生理功能改变之间的相关性还有待进一步研究。

3 PET-CT EGFR 显像

PET-CT 是目前在活体中监测肿瘤发生、发展过程的最佳分子影像设备, 研究证实, PET-CT 对

实体肿瘤的早期诊断、肿瘤分期及疗效监测具有重要的价值^[11]。由于 PET-CT EGFR 显像可以反映 EGFR 的活性, 可能成为检测 EGFR 更可靠的指标, 因而近几年采用 PET-CT EGFR 显像筛选肿瘤靶向治疗药物已经成为 PET-CT 临床应用研究的热点和重点。同时, 肿瘤靶向治疗后, 对治疗有反应的瘤组织变性坏死, EGFR 的活性率显著下降, PET-CT 检查时表现为肿瘤对 EGFR 显像剂的摄取较治疗前明显减低, 这种表现可以在治疗开始后数日、甚至数小时后表现出来, 因此, 可在治疗开始后的早期为临床医生提供治疗是否有效的客观依据, 从而有助于医生制定下一步的治疗计划。

3.1 EGFR 类正电子放射性示踪剂

PET-CT 作为理想的肿瘤靶向治疗药物筛选及疗效观察的无创性方法, EGFR 的标记问题是关键。按照示踪剂前体生物学性质的不同, EGFR 类 PET 正电子放射性示踪剂可以分为: 抗体类、多肽类和小分子竞争性抑制剂类。其中, 多肽类和单抗类由于制备过程复杂、标记方法存在问题、使用过程中会引起患者过敏现象、标记示踪剂在注射剂量上要求具有高比活度等原因, 限制了它们的应用。而小分子竞争性抑制剂类的制备过程相对简单、合成及使用方便、不要求高的比活度等诸多优点, 使其备受研究者的关注。随着临床对新型正电子放射性药物的需求, 以及临床前期研究的不断深入, 新型正电子放射性药物快速进入临床应用阶段。

目前, 用于标记 EGFR 最多的核素是 ^{11}C , PD153035 是一种 EGFR 的 TKI, ^{11}C -PD153035 能够与 EGFR 的 TK 竞争性结合, 因此, 通过 ^{11}C 标记的 PD153035 可以达到 EGFR 显像的目的^[12-15]。此外, 还有关于 ^{125}I 及 ^{64}Cu 等标记 EGFR 的研究^[16-17]。国外初步研究结果发现, ^{11}C 标记的 EGFR 显像剂能够与 EGFR 的 TK 竞争性结合^[18]。 ^{11}C 标记的 EGFR 显像剂可以达到 EGFR 显像的目的, EGFR 显像阳性的肿瘤患者, 肿瘤恶性程度高、容易发生转移、复发率高, 预后差, 在指导吉非替尼的临床靶向治疗方面有一定的价值。

3.2 ^{11}C 标记的 EGFR 显像剂存在的问题

^{11}C 标记的 EGFR 显像剂作为上述标记方法中最普遍的正电子显像剂存在以下缺点: ① ^{11}C 的半衰期短, 不易作大样本的研究; ② ^{11}C 标记的显像剂只适用于有加速器的 PET-CT 中心, 而 ^{18}F 标记

的EGFR显像剂对于没有加速器的单位也可使用,因而后者有很好的推广应用价值;③ ^{11}C 和 ^{18}F 标记示踪剂由于合成方法及放射性核素半衰期不同,从卫生经济学角度出发,在达到相同临床效果的情况下,用 ^{18}F 标记正电子放射性示踪剂比用 ^{11}C 标记能够节约一倍的成本;④ ^{11}C 标记的EGFR显像剂通过肝胆及肠道排泄,图像本底高,而 ^{18}F 标记的EGFR显像剂通过肾脏排泄,本底相对较低,图像质量相对好于 ^{11}C 标记的EGFR显像剂^[9]。基于以上原因,限制了 ^{11}C 标记的EGFR显像剂的进一步基础研究和临床应用。而其他的显像剂,如 ^{125}I 及 ^{64}Cu 标记的EGFR显像剂,也因核素的来源困难而不能很好地推广应用。

4 总结

^{11}C 标记的EGFR显像剂是目前最普遍的PET-CT EGFR显像剂,但由于其半衰期短、设备要求高、成本高及本底高等原因,限制了它的临床应用。 ^{18}F 标记的PET-CT EGFR显像剂虽然在国内外目前尚未见报道,但其所具备的优势使其可望成为最有应用前景的肿瘤靶向治疗药物筛选及疗效观察的显像剂。研究 ^{18}F 标记的PET-CT EGFR显像剂对于扩大PET-CT的临床应用范围,从分子水平深入研究肿瘤等疾病的发生、发展等过程具有重要的临床价值。

参 考 文 献

- [1] Moghal N, Sternberg PW. Multiple positive and negative regulators of signaling by the EGR-receptor. *Curr Opin Cell Biol*, 1999, 11(2): 190-196.
- [2] Capdevila J, Elez E, Maeaulla T, et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer treatment. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(4): 354-363.
- [3] Casanova ML, Larcher F, Casanova B, et al. A critical role for ras-mediated, epidermal growth factor receptor-dependent angiogenesis in mouse skin carcinogenesis. *Cancer Res*, 2002, 62(12): 3402-3407.
- [4] Sasaki T, Kitadai Y, Nakamura T, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation on tumor-associated endothelial cells leads to treatment of orthotopic human colon cancer in nude mice. *Neoplasia*, 2007, 9(12): 1066-1077.
- [5] Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor expression in colon cancer patients undergoing curative surgery. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(6): 823-835.
- [6] Varella-Garcia M, Diebold J, Eberhard DA, et al. EGFR fluorescence in situ hybridisation assay: guidelines for application to non-small-cell lung cancer. *J Clin Pathol*, 2009, 62(11): 970-977.
- [7] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*, 2009, 373(9674): 1525-1531.
- [8] Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(2): 127-137.
- [9] Linardou H, Dahabreh IJ, Bafaloukos D, et al. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(6): 352-366.
- [10] Giaccone G, Johnson D, Scagliotti GV, et al. Results of a multivariate analysis of prognostic factors of overall survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gefitinib (ZD1839) in combination with platinum-based chemotherapy (CT) in two large Phase III trials (INTACT 1 and 2). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22: 627.
- [11] Kanteti R, Yala S, Ferguson MK, et al. MET, HGF, EGFR, and PAXN gene copy number in lung cancer using DNA extracts from FFPE archival samples and prognostic significance. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2009, 28(2): 89-98.
- [12] Fredriksson A, Johnström P, Thorell JO, et al. In vivo evaluation of the biodistribution of ^{11}C -labeled PD153035 in rats without and with neuroblastoma implants. *Life Sci*, 1999, 65(2): 165-174.
- [13] Rae JM, Lippman ME. Evaluation of novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 83(2): 99-107.
- [14] Wang H, Yu JM, Yang GR, et al. Further characterization of the epidermal growth factor receptor ligand ^{11}C -PD153035. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(11): 960-964.
- [15] Cole GW Jr, Alleva AM, Reddy RM, et al. The selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor PD153035 suppresses expression of prometastasis phenotypes in malignant pleural mesothelioma cells in vitro. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(5): 1010-1017.
- [16] Pal A, Glekas A, Doubrovin M, et al. Molecular imaging of EGFR kinase activity in tumors with ^{125}I -labeled small molecular tracer and positron emission tomography. *Mol Imaging Biol*, 2006, 8(5): 262-277.
- [17] Cai W, Chen K, He L, et al. Quantitative PET of EGFR expression in xenograft-bearing mice using ^{64}Cu -labeled cetuximab, a chimeric anti-EGFR monoclonal antibody. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(6): 850-858.
- [18] Abourbeh G, Dissoki S, Jacobson O, et al. Evaluation of radiolabeled MLO4, a putative irreversible inhibitor of epidermal growth factor receptor, as a bioprobe for PET imaging of EGFR-overexpressing tumors. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(1): 55-70.
- [19] Fredriksson A, Stone-Elander S. PET screening of anticancer drugs. A faster route to drug/target evaluations in vivo. *Methods Mol Med*, 2003, 85: 279-294.