

肺癌的放射性核素分子靶向治疗

张富海 孟召伟 谭建

【摘要】 肺癌严重危害民众的生命和健康,目前国内外肺癌的发病率和病死率还在不断上升。在城市中,肺癌的病死率占男性恶性肿瘤患者病死率的38%,占女性恶性肿瘤患者病死率的16%,均居首位。尤其是非小细胞肺癌的治疗效果多年来一直没有显著提高。近年来,随着医学分子生物学技术和理论的发展以及对肺癌发病机制认识的不断深入,转染钠/碘转运体基因及分子靶向药物介导的肺癌放射性核素治疗成为治疗晚期肺癌新的研究方向。

【关键词】 肺肿瘤;放射性同位素;近距离放射疗法;钠/碘转运体

Radionuclide molecular target therapy for lung cancer ZHANG Fu-hai, MENG Zhao-wei, TAN Jian.
Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China
Corresponding author: TAN Jian, Email: tanpost@163.com

【Abstract】 Lung cancer harms people's health or even lives severely. Currently, the morbidity and mortality of lung cancer are ascending all over the world. Accounting for 38.08% of malignant tumor caused death in male and 16% in female in cities, ranking top in both sex. Especially, the therapy of non-small cell lung cancer has not been obviously improved for many years. Recently, sodium/iodide transporter gene transfection and the therapy of molecular target drugs mediated radionuclide are being taken into account and become the new research directions in treatment of advanced lung cancer patients with the development of technology and theory for medical molecular biology and the new knowledge of lung cancer's pathogenesis.

【Key words】 Lung neoplasms; Radioisotopes; Brachytherapy; Sodium/iodide transporter

肺癌是严重危害民众生命和健康的常见恶性肿瘤,目前国内外肺癌的发病率和病死率还在不断上升。在城市中,肺癌的病死率占男性恶性肿瘤病死率的38%,占女性恶性肿瘤病死率的16%,均居首位^[1]。目前世界上均倾向于将两类生物学行为不同的肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),NSCLC的治疗效果多年来一直没有显著提高,其原因一方面是由于其生物学特性十分复杂、恶性程度高且具有多药耐药性,另一方面是因为80%的NSCLC患者确诊时已属晚期而失去手术机会。全身化疗是一种有效地治疗NSCLC的方法。多数Ⅲ期NSCLC患者的随机试验结果均显示,化疗对晚期NSCLC患者的有效率达20%~40%,1年生存率为35%~45%,中位生存期为8~9个月^[1-3]。

1 肺癌的基因治疗

近年来,随着医学分子生物学技术和理论的发

展以及对肺癌发病机制认识的不断深入,尤其是DNA重组技术和基因转移技术逐步成熟,利用基因转移技术向体内导入目的基因,用以对肺癌发病的分子环节进行干预,为肺癌的治疗开辟了新途径。肺癌的基因治疗就是针对肺癌在发生、发展和演变过程中细胞原癌基因的激活和抑癌基因的失活这些节点,采用已知的基因片段导入、转移和重组等技术来消除激活的原癌基因和增殖肿瘤中的抑癌基因。概括地说,基因治疗包括两部分:一是恢复异常表达或缺失的体细胞的基因功能;二是引入有治疗价值的其他来源的基因。目前研究较多的肺癌的基因治疗方法有:抑制基因治疗、反义基因治疗、自杀基因治疗、多药耐药基因治疗、免疫基因治疗、靶向肿瘤血管形成的基因治疗以及联合基因治疗等^[1-5]。

2 肺癌的放射性核素靶向治疗

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶向放射性药物为肺癌治疗指明了新的方向。90%的肿瘤细胞表面有高密度的EGFR

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.03.005

作者单位:300052,天津医科大学总医院核医学科

通信作者:谭建 (Email: tanpost@163.com)

表达, 54%以上的恶性肿瘤细胞表面的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)能与外源性配体结合, 因此, 将 EGF 作为肿瘤的 EGFR 显像和受体介导的靶向放射性核素治疗的载体具有可行性^[6-12]。¹¹¹In-二亚乙基三胺五乙酸-人 EGF 药盒研制成功后, 用药盒注射放射性药物不仅快速简捷、放化纯度高、无菌、无致热原, 而且注入体内后与 EGFR 结合力高, 抗肿瘤效果更明显。NSCLC 有高密度的 EGFR、血管 EGFR 表达, 尽管有些是发生了突变的 EGFR, 但不会影响与特异性配体 EGF 或 α 转化生长因子的结合及其所介导的信号转导。借鉴现有的研究将放射性核素标记的人 EGF 引入 NSCLC, 通过其与细胞表面的 EGFR 特异性结合靶向抑制肿瘤的生长, 可能是治疗 NSCLC 的又一方案。

进入 21 世纪以来, 分子靶向治疗已成为肿瘤治疗的最大热点, 是提高肿瘤治疗效果的一条重要途径。单克隆抗体对相应的抗原具有高度特异性, 可以针对特定的分子靶点, 制备与之特异性结合的单抗。目前研制的抗肿瘤靶向药物多数均属单抗制品或以单抗为靶向载体的免疫耦联物, 通称单抗药物。放射免疫治疗结合了单克隆抗体的靶向作用与放射性核素内照射对病变组织的强杀伤作用, 犹如带有“核弹头”的生物导弹, 具有靶向性强、疗效好、不良反应少的特点, 有着巨大的发展潜力。放射免疫治疗是以单克隆抗体为载体, 用放射性核素标记, 将放射性药物导向肿瘤区, 浓聚在靶器官, 放射性核素衰变释放出大量射线, 从而杀伤肿瘤细胞, 实现对瘤体的内照射治疗^[13-16]。

目前, 全球首个放射免疫治疗肺癌的新药 ¹³¹I 肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体(¹³¹I-labeled tumor necrosis therapy chimeric antibody, ¹³¹I-chTNT)已经上市。其临床初步研究表明, ¹³¹I-chTNT 对于放化疗失败的晚期肺癌患者具有明显的疗效, 并且其适用于所有的晚期实体瘤患者, 疗效不受肿瘤生长部位和病理类型的限制^[16-19]。美国的斯坦福大学、Mayo 临床中心等正在进行 ¹³¹I-chTNT 治疗恶性脑胶质瘤、肝癌、结直肠癌、胰腺癌、恶性软组织肉瘤等的临床研究, 这些研究尚处于早期的 (I-II 期) 临床研究阶段, 从现在的动物实验和临床研究来看, ¹³¹I-chTNT 对晚期肺癌的短期疗效和安全性是可靠的^[20-21], 但仍然需要大规模的临床研究以积累资料, 进而对其远期疗效与安全性进行综合评价。而

其能否与全身化疗联合使用也有待于进一步的临床研究。

3 钠/碘转运体(sodium iodide symporter, NIS)基因及分子靶向药物介导的肺癌放射性核素治疗

Yan 等^[22]以脂质体 Lipofectamine2000 为载体, 成功将人 NIS 基因转染至人 NSCLC A549 细胞内, 并通过 Western Blot 法和免疫组化染色成功地证明了 NIS 基因的表达。

NIS 基因用于基因靶向性放射性核素治疗分化良好的甲状腺癌的历史已逾 50 年, 这些肿瘤能够摄取并在细胞内滞留发射 β 粒子的 ¹³¹I。¹³¹I 发射的 β 粒子可以直接损伤细胞 DNA 及其他诸如线粒体等亚细胞成分, 并通过产生高活性自由基而最终导致细胞死亡。在获得了 NIS 的互补 DNA 后, 许多学者报道了用不同方法转导 NIS 基因介导碘摄取的体内外研究结果, 实验证明, 在多种肺癌细胞系中都成功实现了 NIS 基因的转染及表达^[23-26]。这种摄取能被高氯酸盐抑制, 且可通过抑制 Na⁺/K⁺三磷酸腺苷酶而阻断。在忽略不同肿瘤对辐射的敏感性不同的前提下, 肿瘤的放射性核素治疗疗效主要取决于该放射性核素在肿瘤中的滞留时间。为确保肿瘤被有效杀灭, 放射性核素必须在肿瘤中滞留足够长的时间。有研究发现, 虽然细胞内的碘可通过离子通道甚至 NIS 基因本身从转导后表达 NIS 基因的肿瘤细胞中流出, 但在细胞外钠离子浓度较高的环境中, 这种流出的可能性就大大降低了, 令人鼓舞的是, 已有多例案例证明, NIS 介导放射性碘治疗肺部肿瘤是成功的^[22-24]。碘从表达 NIS 的肿瘤细胞中流出的速度比从甲状腺细胞中流出的速度慢。事实上, 在 NIS 高表达的情况下, 碘从肿瘤细胞中的流出将遵循零级动力学模式, 不受细胞内碘浓度的影响。此外, 表达 NIS 基因的肿瘤细胞还存在明显的碘再摄取。在这方面, 肿瘤的几何形状决定了碘在肿瘤及其附近组织中的滞留时间, 因此将最终对疗效产生显著的影响。

目前, 几乎所有的基因治疗载体均难以转导所有的肿瘤细胞, 对肺癌细胞也如此。因此, 人们试图赋予治疗基因以“旁观者效应”, 从而使未转导的肿瘤细胞也被杀灭。由于 ¹³¹I、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re 等核素发射的 β 粒子射程达数毫米, 因此, 联合应用 NIS 和上述放射性核素具有明显的优势。只要一部

分肿瘤细胞表达 NIS 而摄取放射性核素,就有可能破坏其周围那些未受载体转导的肿瘤细胞。同时,“交火”作用的存在亦增强了射线对肿瘤的杀灭能力。且使用 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{211}At 等核素有可能提高杀灭肿瘤的效果。与 ^{131}I 相比, ^{186}Re 、 ^{188}Re 发射的粒子能量更高,半衰期更短,射程更长,因此,在相同的滞留时间里会产生更强的电离辐射效应。同时, ^{188}Re 产生的 γ 光子适合 γ 相机显像,因而同时可以监测核素和载体在体内的分布情况。 ^{211}At 发射的 α 粒子具有很强的电离本领,其对肿瘤细胞的杀灭作用不受氧浓度的影响。 ^{211}At 和 NIS 基因转导的结合有可能产生显著的细胞毒性效应和旁观者效应。虽然 ^{211}At 的半衰期短,但迅速的衰变和在肿瘤内损失其绝大部分的能量无疑将有助于提高疗效。但是,到目前为止,有关这些核素联合 NIS 基因转导治疗肿瘤,尤其是肺部肿瘤的报道为数甚少,有待进一步研究。

4 小结

综上所述,针对肺癌的放射性核素治疗正在如火如荼的进行当中,并已经被证明具有良好的临床运用潜力。在研究中,不断有新的发现,但仍有许多问题亟需解决。尤其是如何将肺癌的分子靶向药物治疗与放射性核素治疗有机的结合起来,从而达到特异性强、安全性高的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet*, 2011, 378(9804): 1741-1755.
- [2] Patel AR, Wedzicha JA, Hurst JR. Reduced lung-cancer mortality with CT screening. *N Engl J Med*, 2011, 365(21): 2035.
- [3] Sox HC. Better evidence about screening for lung cancer. *N Engl J Med*, 2011, 365(5): 455-457.
- [4] Heuvers ME, Stricker BH, Aerts JC. Generalizing lung-cancer screening results. *N Engl J Med*, 2012, 366(2): 192-193.
- [5] Xie Y, Minna JD. A lung cancer molecular prognostic test ready for prime time. *Lancet*, 2012, 379(9818): 785-787.
- [6] Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): e23-31.
- [7] Wang W, Li Q, Takeuchi S, et al. Met kinase inhibitor E7050 reverses three different mechanisms of hepatocyte growth factor-induced tyrosine kinase inhibitor resistance in EGFR mutant lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6): 1663-1671.
- [8] Su KY, Chen HY, Li KC, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4): 433-440.
- [9] Politi K, Lynch TJ. Two sides of the same coin: EGFR exon 19 deletions and insertions in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6): 1490-1492 [2012-03-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Politi%20K%2C%20Lynch%20TJ.%20Two%20sides%20of%20the%20same%20coin%3A%20EGFR%20exon%2019%20deletions%20and%20insertions%20in%20lung%20cancer.> [published online ahead of print Feb 8, 2012].
- [10] Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 33-42.
- [11] Kim HR, Shim HS, Chung JH, et al. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer*, 2012, 118(3): 729-739.
- [12] Han CB, Ma JT, Li F, et al. EGFR and KRAS mutations and altered c-Met gene copy numbers in primary non-small cell lung cancer and associated stage N2 lymph node-metastasis. *Cancer Lett*, 2012, 314(1): 63-72.
- [13] Yoshioka H, Yamamoto S, Hanaoka H, et al. In vivo therapeutic effect of CDH3/P-cadherin-targeting radioimmunotherapy [J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61 [2012-03-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yoshioka%20H%2C%20Yamamoto%20S%2C%20Hanaoka%20H%2C%20et%20al.%20In%20vivo%20therapeutic%20effect%20of%20CDH3%2FP-cadherin-targeting%20radioimmunotherapy.> [published online ahead of print Jan 6, 2012].
- [14] D'Arienzo M, Ciccone F, Chiacchiararelli L, et al. Three-dimensional patient-specific dosimetry in radioimmunotherapy with ^{90}Y -ibritumomab-tiuxetan. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012, 27(2): 124-133 [2012-03-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=D'Arienzo%20M%2C%20Ciccone%20F%2C%20Chiacchiararelli%20L%2C%20et%20al.%20Three-dimensional%20patient-specific%20dosimetry%20in%20radioimmunotherapy%20with%2090Y-ibritumomab-tiuxetan.%20> [published online ahead of print Jan 27, 2012].
- [15] Khawli LA, Hu P, Epstein AL. Cytokine, chemokine, and co-stimulatory fusion proteins for the immunotherapy of solid tumors. *Handb Exp Pharmacol*, 2008, 181: 291-328.
- [16] Yu LK, Ju DW, Chen WP, et al. ^{131}I -cHTNT radioimmunotherapy of 43 patients with advanced lung cancer. *Cancer Biother Radiopharm*, 2006, 21(1): 5-14.
- [17] Chen SL, Yu LK, Jiang CY, et al. Pivotal study of iodine-131-labeled chimeric tumor necrosis treatment radioimmunotherapy in patients with advanced lung cancer. *Clin Oncol*, 2005, 23(7): 1538-1547.
- [18] Boerman OC, Koppe MJ, Postema EJ, et al. Radionuclide therapy of cancer with radiolabeled antibodies. *Anticancer Agents Med Chem*,