

## 肿瘤核素靶向治疗新进展

杨卫东 汪静

**【摘要】** 利用靶向分子将放射性核素定向导入肿瘤组织实现核素靶向治疗是肿瘤治疗的重要方法。利用单克隆抗体或小分子肽携带治疗性放射性核素,分别与肿瘤细胞表面表达丰富的抗原或受体特异性结合而开展放射免疫治疗或受体介导的核素治疗是靶向治疗的主要策略。近年来,这两种靶向治疗取得较大进展,部分已进入临床应用。随着靶向分子的不断出现、分子靶向技术的不断完善,肿瘤核素靶向治疗终将成为肿瘤治疗的重要方法。

**【关键词】** 肿瘤;抗体,单克隆;放射性核素治疗;放射免疫治疗

**Advance progress of radionuclide target tumor therapy** Yang Weidong, Wang Jing. Department of Nuclear Medicine, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China  
Corresponding author: Yang Weidong, Email: yangwd1971@163.com

**【Abstract】** Radionuclide internal therapy is an important method for tumor treatment. Radioimmunotherapy (RIT) and peptide receptor radionuclide therapy (PPRT) are two major strategies for tumor therapy by targeting antigen or receptor over-expressed in tumor cells with radionuclide labeled monoclonal antibody or peptide separately. RIT and PPRT have been dramatically developed with several agents have been used in clinic and more are underwent clinic or pre-clinic trial. The radionuclide therapy will play more important role in tumor therapy with the more specific target been selected and improvement of the methods.

**【Key words】** Tumor; Antibodies, monoclonal; Radionuclide therapy; Radioimmunotherapy

恶性肿瘤是严重危害人类健康的疾病之一,尽管有手术、放疗及化疗等多种传统方法及免疫治疗等多种新方法与新策略的应用,但美国国立卫生院(National institute of health NIH)统计显示,目前恶性肿瘤的5年生存率与20世纪60年代相比未见明显改善。导致恶性肿瘤治疗效果不佳的原因较多,如多种分子变异及分子间网络化交互作用的调控机制增加了肿瘤发生的复杂性;肿瘤发生过程存在肿瘤新生血管、细胞增殖、肿瘤侵袭、转移等多种病理过程,呈现复杂的异质性;同时肿瘤组织中除肿瘤细胞外,还有肿瘤干细胞及耐药细胞等。这些因素的共同作用导致了目前的治疗方法难以有效抑制肿瘤的生长。

放射性核素衰变过程产生的射线可通过电离辐射生物效应导致细胞DNA及其他功能性大分子的损伤,从而导致细胞凋亡,因此,利用射线进行肿

瘤治疗成为重要方法。当放射性核素进入肿瘤细胞后,其产生的射线除可作用于核素所在肿瘤细胞外,由于其穿透力较强,还可通过“旁效应”作用于周围无核素摄取的肿瘤细胞,同时肿瘤细胞间也可通过“交叉火力”(crossfire)进一步增强对肿瘤细胞的杀伤力,提升肿瘤治疗效果。肿瘤核素治疗的关键在于将放射性核素定向导入肿瘤组织,提高肿瘤治疗的靶向性<sup>[1]</sup>。利用抗原与抗体、配体与受体特异性结合的特点,分别形成了以放射性核素标记抗体进行治疗的放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)及以核素标记配体进行的放射受体治疗。这些方法已显示出对肿瘤治疗的可喜效果,部分已经进入临床应用。

### 1 RIT

RIT早在20世纪50年代就已提出,经过几十年的发展,已有多种核素标记单抗用于淋巴瘤、肝癌、肺癌及结肠癌等肿瘤的治疗,特别是针对淋巴瘤的RIT已获美国食品和药品管理局批准进入临床应用。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.006

基金项目:国家自然科学基金(81371594)

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院核医学科

通信作者:杨卫东(Email: yangwd1971@163.com)

### 1.1 RIT 在淋巴瘤中的应用

Ibritumomab(替伊莫单抗)是鼠源性抗体,与CD20特异性结合,经螯合剂 tiuxetan 连接进行<sup>90</sup>Y的标记。主要用于弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤及套细胞淋巴瘤的治疗。Witzig等<sup>[2]</sup>对143例非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)患者进行Ⅲ期临床治疗,结果发现,使用 Zevalin 治疗的患者总缓解率为80%,其中使用利妥昔单抗治疗的总缓解率为56%; Zevalin 治疗完全缓解率为30%,利妥昔单抗治疗完全缓解率为16%。Alemdor等<sup>[3]</sup>另一项试验结果显示,对应用利妥昔单抗治疗无效的患者,采用 Zevalin 治疗的总缓解率可达74%。Zevalin 主要用于治疗复发或难治型低级别的滤泡性淋巴瘤及转化型B细胞NHL,包括利妥昔单抗治疗无效的难治性NHL患者。经过多年的临床验证,2008年,欧洲也批准其用于经一线化学治疗后部分缓解或完全缓解的滤泡性淋巴瘤初治患者的巩固治疗。<sup>131</sup>I-tositumomab(Bexxar)是另一种鼠源性抗CD20抗体,用于B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤及多发性骨髓瘤患者。Hornig等<sup>[4]</sup>对40例NHL患者的临床试验数据显示,<sup>131</sup>I-tositumomab 治疗的总缓解率达到65%;监测其中药物应答患者,其无进展生存期达24.5个月。另一项对60例滤泡性淋巴瘤初治患者的药物临床研究的试验数据显示,Bexxar 治疗组疗效优于最后一线化学疗法治疗疗效<sup>[5]</sup>。2003年,美国食品和药物管理局批准 Bexxar 上市,应用于对利妥昔单抗治疗无效、低级别的滤泡性NHL患者。2004年新增其用于尚未接受利妥昔单抗治疗的NHL患者。此外,Epratuzumab 或 Lymphocide<sup>®</sup>是<sup>90</sup>Y标记的靶向CD22的单克隆抗体,其对NHL和慢性淋巴细胞性白血病具有一定的治疗效果,目前正在进行淋巴瘤治疗的Ⅲ期临床试验。<sup>131</sup>I-Lym-1 or Oncolym<sup>®</sup>是<sup>131</sup>I标记靶向B淋巴细胞表达的人白细胞抗原(HLA-DR10)的单克隆抗体,也在进行淋巴瘤治疗的Ⅲ期临床试验。

### 1.2 RIT 在肺癌中的应用

<sup>131</sup>I-ch-TNT-1/B 为人鼠嵌合型肿瘤细胞核单克隆抗体(TNT抗体),主要作用于肿瘤细胞坏死后暴露的DNA组蛋白H1复合物。实体肿瘤中心部位常有自发性缺血性坏死,因坏死细胞膜系统通透性异常增加,TNT抗体能够顺利通过细胞膜、核

膜与靶抗原结合,利用<sup>131</sup>I的β射线对坏死区边缘的肿瘤活细胞进行杀伤,形成新的肿瘤坏死区,这样周而复始的良性循环造成肿瘤坏死区的不断扩大,由内而外摧毁肿瘤达到治疗目的,因此该法也称为“肿瘤坏死疗法”。<sup>131</sup>I-ch-TNT-1/B 在国外正在进行Ⅱ期临床试验阶段,主要针对间变性星形细胞瘤、脑胶质瘤、肝癌及大肠癌等。我国对此也进行了初步应用研究,Chen等<sup>[6]</sup>对107例肺癌患者接受全身给药或肿瘤内局部给药的Ⅱ期临床药物试验,结果发现,<sup>131</sup>I-ch-TNT-1/B 治疗后所有患者的客观缓解率为34.6%,其中完全缓解4例(3.7%),部分缓解33例(30.8%),无变化59例(55.1%),进展11例(10.3%)。该药于2006年获得我国政府批准用于放疗、化疗不能控制或复发的晚期肺癌的治疗。需要说明的是,根据其作用原理,<sup>131</sup>I-ch-TNT-1/B 不仅仅局限于肺癌治疗,也适用于肝癌及脑胶质瘤等肿瘤,但目前尚缺乏明确的结论,仍需进行更多的临床试验。

### 1.3 RIT 在肝癌中的应用

<sup>131</sup>I-metuximab or Licartin<sup>®</sup>(美妥昔或利卡汀)是我国自行研制的针对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的靶向核素治疗药物。其主要与HCC相关的CD147抗原特异性结合。Metuximab 本身可抑制纤维细胞产生基质金属蛋白酶(MMP)从而抑制HCC的转移,结合<sup>131</sup>I可进一步增强对HCC的治疗效果。Ⅱ期临床多中心研究显示,两个疗程治疗后患者病情有一定改善,其中位生存时间达21个月的占总病例数的44.5%<sup>[7]</sup>,与其他化疗药物联合应用可将18个月的生存率提高至69.1%<sup>[8]</sup>,这种联合对于提高术后治疗效果更有意义。

### 1.4 RIT 在其他肿瘤中的应用

癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)在结直肠癌中明显增高,已作为血清标志物检测。Labetuzumab 是与CEA特异性结合的人源化单克隆抗体,经<sup>90</sup>Y或<sup>131</sup>I标记进行结直肠癌的靶向治疗,Ⅰ/Ⅱ期临床试验已证实其安全、可靠。Liersch等<sup>[9]</sup>对23例结肠癌肝转移患者行切除术后再进行<sup>131</sup>I-Labetuzumab 治疗,结果表明,其中位生存时间为68个月,5年生存率为51.3%,与对照组相比,中位生存期与5年生存率均有显著提高。Clivatuzumab tetraxetan(PAM4)是一种能与胰腺肿瘤特异性结合的新型RIT,血清检测显示,PAM4在检测胰腺癌

上比 CA19-9 更灵敏。近期临床前和临床试验已显示,放射性核素  $^{90}\text{Y}$  标记的 PAM4 对胰腺腺癌的显像与治疗具有潜在的应用价值,且已进入 III 期临床试验<sup>[10]</sup>。

早期的 RIT 使用放射性核素标记鼠源性完整单抗,其治疗效果有限,主要是由于鼠源性抗体多次注射易产生人抗鼠抗体反应(human anti-mouse antibody, HAMA),限制其多次使用。另外使用完整单抗分子质量大,难以穿透血管,无法形成较高的 T/NT 值,影响治疗效果。随着基因工程的快速发展,制备人源化抗体以减少 HAMA;制备分子质量小、亲和力高的小型抗体、微型抗体乃至最新的亲和体(affibody)等,有效改善抗体的生物性能,提高治疗效果<sup>[11]</sup>。除此之外,近年来通过以下技术的发展有望进一步提高 RIT 疗效。

#### (1) 纳米技术与其他方法联合治疗

纳米颗粒有效载荷大,利用纳米载体可将放射性核素、特异性抗体及化学治疗药物等有机结合形成新的复合体,可联合多种治疗方式开展综合治疗。纳米技术在早期诊断、个体化治疗特别是在肿瘤治疗中具有潜在的应用价值<sup>[12-13]</sup>。纳米颗粒体积较小,可通过被动靶向效应聚集在肿瘤组织,也可通过与靶向分子提高纳米颗粒的主动靶向性,增加肿瘤细胞的摄取,提高治疗效果。有研究显示,纳米颗粒的放射性核素治疗是通过纳米颗粒将治疗核素有效地引入肿瘤细胞中<sup>[14]</sup>。

#### (2) 诊疗一体化实施

诊疗一体化是现代医学的发展趋势,利用诊断信息指导治疗实施可进一步提高治疗效果<sup>[15]</sup>。核素显像与核素治疗都是疾病诊断与治疗的重要方法。根据显像剂在肿瘤及全身其他脏器的摄取,决定给药剂量,既实现有效的肿瘤治疗,又确保重要脏器不受损伤<sup>[16]</sup>。对同一种分子用两种不同的核素标记分别进行显像和治疗,利用显像结果指导治疗给药。此外,由于部分放射性核素既能发射  $\gamma$  射线进行核素显像,又能产生  $\beta$  射线进行核素治疗,因而用这类核素进行 RIT 则可将放射免疫显像(radioimmunoimaging, RII)与 RIT 有机结合,便捷地实现诊疗一体化。 $^{111}\text{In}$ 、 $^{131}\text{I}$  及  $^{177}\text{Lu}$  等多种核素是诊疗一体化的良好载体,可同时实现核素显像与核素治疗。值得说明的是,该诊疗一体化同时适用于

神经内分泌肿瘤的治疗。

#### (3) 基于显像测量吸收剂量指导精确治疗

准确的剂量评估在核素治疗中对于提高治疗效果以及保护周围正常组织免受损伤、达到最佳治疗效果具有重要意义。由于肿瘤组织对放射的敏感性、对放射性药物的摄取以及药物在组织内分布等的个体差异较大,因此个体化的剂量测量与评估对提高核素治疗效果至关重要<sup>[17]</sup>。在治疗前对个体利用 PET 或 SPECT 显像技术精确计算肿瘤组织和重要脏器的吸收剂量,能够更好地指导给药剂量,提高治疗效果。

## 2 受体靶向肽介导核素靶向治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)

PRRT 是依据配体与受体特异性结合的特性,以放射性核素标记配体,借助配体的靶向作用将放射性核素导向受体表达的肿瘤组织,利用放射性核素发射的射线进行内照射治疗。由于肿瘤受体的相应配体多为肽类,所以这一方法又称为 PRRT。目前临床常用的 PRRT 主要是生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA)介导的核素靶向治疗,该方法已批准用于临床试验,并在部分国家获准临床应用。

生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)为 G 蛋白耦联的跨膜型受体,在神经内分泌肿瘤中表达普遍增高,如垂体瘤、胃肠道类癌等。与正常组织相比,肿瘤组织中 SSTR 数量多、密度高。天然生长抑素与 SSTR 有很高的亲和力,但在体内易于降解,生物半衰期短(为 2~4 min)。对天然生长抑素分子结构进行改造的人工合成 SSA,在保留其与受体结合的生物学特性的同时,可明显延长其半衰期(50~100 min),如奥曲肽(octreotide)等,最新通过 Tyr 取代 octreotide 第三位 Phe 的制备改进型 octreotide ([Tyr3]奥曲肽 TOC),以及用苏氨酸取代奥曲肽 C 端的苏氨酸醇所形成的 [Tyr3]octreotate ([Tyr3]醋酸奥曲肽 TATE)等均表现出更好的肿瘤结合性能<sup>[18]</sup>。

20 世纪 90 年代利用  $^{111}\text{In}$  标记奥曲肽对生长抑素表达阳性肿瘤进行治疗,但因  $^{111}\text{In}$  发射的俄歇电子的组织穿透力仅为 10  $\mu\text{m}$ ,治疗效果不佳。近年来主要集中应用能量更高、组织穿透性更强的  $^{90}\text{Y}$  和  $^{177}\text{Lu}$  标记 SSA 进行治疗。 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 和  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC 是目前最常用的神经内分泌肿瘤

靶向治疗药物,主要用于无法手术治疗或发生远处转移的治疗,已被多个国家批准进入临床I期和II期试验。德国 Baum 等治疗神经内分泌肿瘤近万例,其他文献也有应用报道。Waldherr 等<sup>[19]</sup>对 180 例神经内分泌肿瘤患者进行 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 治疗,结果显示,4 例(2%)无疾病症状,肿瘤消失,完全缓解(complete response, CR),37 例(21%)症状部分缓解(partial response, PR),肿瘤缩小 50%以上,7 例(4%)症状轻度缓解(minor response, MR),肿瘤体积缩小 25%~50%;106 例(59%)病情稳定(stable disease, SD),肿瘤体积变化在±25%;另有 26 例(14%)疾病进展(progress disease, PD),肿瘤体积增大超过 25%,其有效缓解率(CR+PR)为 23%。Kwekkeboom 等<sup>[20]</sup>对 310 例神经内分泌肿瘤患者行 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗,结果显示,CR 5 例(2%),PR 86 例(26%),MR 51 例(16%),SD 107 例(35%),另外 61 例(20%)为 PD,有效缓解率(CR+PR)为 20%,总体治疗效果与 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 相近。由此研究可知,<sup>90</sup>Y-DOTATOC 总的有效率为 4%~33%,疾病无进展的中位生存时间为 17~29 个月,总的中位生存时间为 22~37 个月,近期的大样本临床研究进一步显示,肿瘤对 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 反应良好,可有效延长患者的生存时间<sup>[21]</sup>。

尽管 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 和 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 对神经内分泌肿瘤具有明确的治疗效果,但该治疗方法仍需改进。近年来针对提高 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 和 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 治疗效果的改进方法主要包括以下几方面:

#### (1)联合 α 射线进行治疗

α 射线具有高线性能量转换,其发射的能量为 β 射线的 100~1000 倍,更易引起细胞 DNA 双螺旋双链结构的断裂,导致难以修复的细胞凋亡,对肿瘤细胞的杀伤效应强。α 射线穿透力弱,在组织中射程只有数个细胞,可减少对正常组织的损伤,适于小肿瘤的治疗。近年来发射 α 射线的核素已被很多研究者用于 RIT。<sup>213</sup>Bi 标记抗 CD33 单克隆抗体对骨髓性白血病的治疗,<sup>223</sup>Ra 对前列腺癌骨转移的治疗以及 <sup>211</sup>As 标记 antitenascin 单抗对复发性脑肿瘤的治疗均取得了一定的结果<sup>[22-24]</sup>。对利用发射 α 射线的核素进行 SSTR 靶向治疗也进行了初步探索。Nayak 等<sup>[25-26]</sup>研究显示,<sup>213</sup>Bi-DOTATATE 对 SSTR 阳性肿瘤细胞的治疗效果优于 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE。

Kratochwil 等<sup>[27]</sup>对 10 例肝脏转移的神经内分泌瘤经动脉注射 <sup>213</sup>Bi-DOTATATE,取得了较好的治疗效果。

(2)<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 和 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 联合治疗  
放射性核素产生射线的穿透力不同,其治疗效果自然存在差异。<sup>177</sup>Lu 的 β 射线能量为 0.5 MeV,其组织穿透力为 2mm,<sup>90</sup>Y 的 β 射线能量高达 2.27 MeV,组织穿透性达 12mm。<sup>90</sup>Y 治疗体积较大的肿瘤效果较好,而 <sup>177</sup>Lu 对体积较小肿瘤的治疗效果较佳。因此,对于大小不一的多灶肿瘤可通过联合应用 <sup>90</sup>Y 及 <sup>177</sup>Lu 以提高治疗效果。有研究表明,<sup>90</sup>Y 联合 <sup>177</sup>Lu 对肿瘤治疗效果优于任何单一的核素治疗,荷瘤大鼠联合 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 和 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗,肿瘤抑制效果优于单一治疗方法,可能由于肿瘤的异质性所导致<sup>[28]</sup>。Kunikowska 等<sup>[29]</sup>的临床研究也表明,将 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 和 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 按 1:1 混合进行联合给药,患者生存时间较 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 的治疗更长。Villard 等<sup>[30]</sup>对 237 例患者依次进行 <sup>177</sup>Lu-DOTATOC 和 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 联合治疗,与 249 例单独进行 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 治疗的患者相比,前者的生存时间长于单独 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 的治疗,进一步对 486 例患者的对比研究发现,联合应用 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 和 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗,患者的平均生存时间是 5.5 年,而单独应用 <sup>90</sup>Y-DOTATOC 治疗的患者平均生存时间为 4 年。

#### (3)联合化疗药物治疗

另外一种提高 PRRT 治疗效果的方法是核素治疗联合化学药物治疗。细胞内胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)可将缺乏细胞杀伤性的 capecitabine 转化为细胞毒性的 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU),外来射线可诱导细胞产生更多的 TP,致使外照射治疗联合 capecitabine 可进一步提高治疗效果<sup>[31-32]</sup>,推测 PRRT 联合 capecitabine 治疗也能提高治疗效果。van Essen 等<sup>[33]</sup>和 Claringbold 等<sup>[34]</sup>对 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 和 capecitabine 的联合治疗与单独 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗进行比较,初步研究结果显示,联合治疗可产生较好的治疗效果,但该研究尚处于起步阶段,尚需更大样本、更长时间随访和更多临床设计进一步验证。另外,PRRT 联合化疗药物提高治疗效果的机制在于部分化疗药物可促进细胞表达更多的 SSTR,从而促进肿瘤细胞对放射性药物的摄取。Nayak 等<sup>[35]</sup>的研究证实了这一

观点, 肿瘤细胞在接受  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC 处理后 4 d, SSTR 的表达量增加 1.5~3 倍。此外, 经  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC 处理的细胞更多的停留于射线敏感的 G2/M 期, 有利于提高放射性药物的治疗效果。

#### (4) 联合手术治疗

PRRT 联合手术治疗可进一步提高治疗效果。PRRT 与手术联合治疗有两种策略, 一种是作为新辅助治疗手段在手术前进行 PRRT, 通过 PRRT 缩小肿瘤体积, 使其便于手术切除<sup>[35-36]</sup>。另外一种是在手术后进行 PRRT, 可以减少因术中操作导致肿瘤细胞的扩散和转移, 提高手术治疗效果。Stoeltzing 等<sup>[37]</sup>和 Breeman 等<sup>[38]</sup>利用动物模型模仿手术切除所致的肿瘤扩散, 然后给予  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗, 结果表明, PRRT 能明显减少肿瘤的复发。

#### (5) 使用 SSRT 拮抗剂提高治疗效果

传统 PPRT 使用的是放射性核素标记 SSA, Ginj 等<sup>[39]</sup>的动物研究结果显示, 使用 SSTR 拮抗剂同样可以与 SSTR 表达的肿瘤结合, 且其结合效果优于 SSA, 可能是因为拮抗剂能与更多的结合位点紧密结合。Scatchard 分析法显示, 放射性核素标记的拮抗剂  $^{111}\text{In}$ -DOTA-BASS 与细胞的结合位点是激动剂(SSA)的 10 倍; 同时受体放射自显影显示,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-BASS 在肿瘤部位的聚集是 SSA 的 4 倍<sup>[40]</sup>。Wild 等<sup>[41-42]</sup>临床研究显示,  $^{111}\text{In}$ -DOTA-BASS 对肿瘤的显像优于  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide; 应用  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE 和  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-JR11 对神经内分泌肿瘤的治疗比较显示,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-JR11 在肿瘤中的摄取最高可达  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE 的 10 倍, 4 例患者接受  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-JR11 治疗, 其中 2 例部分缓解, 1 例病情稳定, 另有 1 例轻微反应。以上研究结果提示, 使用 SSTR 拮抗剂进行放射性核素靶向治疗优于使用核素标记的 SSR, 可能成为未来神经内分泌肿瘤核素靶向治疗的新方向。

除 SSRT 外, 其他多种受体作为靶点也已成功实现了对肿瘤的显像, 如利用放射性核素标记含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)核心序列的肽, 成功对肿瘤新生血管表达丰富的整合素受体进行显像, 目前正进入临床试验<sup>[43]</sup>。诸多受体显像的成功开展, 为 PPRT 开辟了更广阔的天地, 相信肿瘤受体靶向核素治疗将会获得更大的发展, 成为放射性核

素治疗的重要内容。

### 3 总结

由于射线对细胞破坏的不可逆性, 使得放射性核素的肿瘤治疗具有无可比拟的优势, RIT 与受体介导核素治疗成为肿瘤治疗的重要方法, 并成功用于临床。继续筛选新的特异性靶点, 制备生物学性能优异的靶向分子, 提升放射性核素在肿瘤的聚集, 结合纳米等新兴技术, 联合其他多种方法对肿瘤进行综合治疗, 有望不断提高肿瘤核素治疗效果。

#### 参 考 文 献

- [1] 肿瘤核素靶向治疗的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2008, 32(4): 206-208.
- [2] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled britumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(10): 2453-2463.
- [3] Alemdor T, Witzig TE. Radioimmunotherapy with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for patients with relapsed CD20 +B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. Curr Treat Options Oncol, 2002, 3(4): 275-282.
- [4] Horning SJ, Younes A, Jain V, et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(4): 712-719.
- [5] Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(19): 3918-3928.
- [6] 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[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(7): 1538-1547.
- [7] Chen ZN, Mi L, Xu J, et al. Targeting radioimmunotherapy of hepatocellular carcinoma with Iodine(I-131)metuximab injection: Clinical phase I/II trials[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(2): 435-444.
- [8] Wu L, Yang YF, Ge NJ, et al. Hepatic artery injection of  $^{131}\text{I}$ -labelled metuximab combined with chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma: a prospective nonrandomized study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(8): 1306-1315.
- [9] Liersch T, Meller J, Kulle B, et al. Phase II trial of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with  $^{131}\text{I}$ -labetuzumab after salvage resection of colorectal metastases in the liver: five-year safety and efficacy results[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(27): 6763-6770.
- [10] Han S, Jin G, Wang L, et al. The role of PAM4 in the management

- of pancreatic cancer; diagnosis, radioimmunodetection, and radioimmunotherapy[J/OL]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 268479 [2014-12-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4003775>.
- [11] 冯春玲. 放射免疫治疗中载体的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2007, 31(2): 77-79.
- [12] Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human health care[J]. *Nanomedicine*, 2007, 3(1): 20-31.
- [13] Gobin AM, Lee MH, Halas NJ, et al. Nearinfrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2007, 7(7): 1929-1934.
- [14] Hong H, Zhang Y, Sun JT, et al. Molecular imaging and therapy of cancer with radiolabeled nanoparticles[J]. *Nano Today*, 2009, 4(5): 399-413.
- [15] Alberti C. From molecular imaging in preclinical/clinical oncology to theranostic applications in targeted tumor therapy[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(14): 1925-1933.
- [16] Baum RP, Kulkarni HR. THERANOSTICS: from molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy-the bad Berka experience[J]. *Theranostics*, 2012, 2(5): 437-447.
- [17] Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, et al. Dosimetry in peptide radionuclide receptor therapy: a review[J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(9): 1467-1475.
- [18] Reubi JC, Schär 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(3): 273-282.
- [19] Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTA-TOC[J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(5): 610-616.
- [20] Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotate: toxicity, efficacy, and survival[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(13): 2124-2130.
- [21] Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [<sup>90</sup>Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(17): 2416-2423.
- [22] Jurcic JG, Larson SM, Sgouros G, et al. Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2002, 100(4): 1233-1239.
- [23] Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(7): 587-594.
- [24] Zalutsky MR, Reardon DA, Akabani G, et al. Clinical experience with alpha-particle emitting <sup>211</sup>At: treatment of recurrent brain tumor patients with <sup>211</sup>At-labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(1): 30-38.
- [25] Nayak T, Norenberg J, Anderson T, et al. A comparison of high- versus low-linear energy transfer somatostatin receptor targeted radionuclide therapy in vitro[J]. *Can Biother Radio*, 2005, 20(1): 52-57.
- [26] Nayak TK, Norenberg JP, Anderson TL, et al. Somatostatin-receptor-targeted alpha-emitting Bi-213 is therapeutically more effective than beta-emitting Lu-177 in human pancreatic adenocarcinoma cells[J]. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(2): 185-193.
- [27] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. <sup>213</sup>Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(11): 2106-2119.
- [28] de Jong M, Breeman WA, Valkema R, et al. Combination radionuclide therapy using <sup>177</sup>Lu- and <sup>90</sup>Y-labeled somatostatin analogs[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(Suppl 1): 13S-17S.
- [29] Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with <sup>90</sup>Y-DOTATATE and tandem <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATATE: which is a better therapy option?[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(10): 1788-1797.
- [30] Villard L, Romer A, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiolabeled peptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1100-1106.
- [31] Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, et al. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(10): 2948-2953.
- [32] Rich TA, Shepard RC, Mosley ST. Four decades of continuing innovation with fluorouracil: current and future approaches to fluorouracil chemoradiation therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11): 2214-2232.
- [33] van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Report on short-term side effects of treatments with <sup>177</sup>Lu-octreotate in combination with capecitabine in seven patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(4): 743-748.
- [34] Claringbold PG, Brayshaw PA, Price RA, et al. Phase II study of radiolabeled peptide <sup>177</sup>Lu-octreotate and capecitabine therapy of progressive disseminated neuroendocrine tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(2): 302-311.
- [35] Nayak TK, Atcher RW, Prossnitz ER, et al. Enhancement of somatostatin-receptor-targeted (177)Lu-[DOTA(0)-Tyr(3)]-octreotide therapy by gemcitabine pretreatment-mediated receptor uptake, up-regulation and cell cycle modulation[J]. *Nucl Med Biol*, 2008, 35(6): 673-678.
- [36] Kaemmerer D, Prasad V, Daffner W, et al. Neoadjuvant peptide re-

- mental and molecular dynamics simulation study[J]. *Biotechnol Lett*, 2011, 33(7): 1309-1317.
- [25] Wang WX, Ji YH. Scorpion venom induces glioma cell apoptosis in vivo and inhibits glioma tumor growth in vitro[J]. *J Neurooncol*, 2005, 73(1): 1-7.
- [26] Zhao J, Qiao W, Zhang Y, et al. Preparation and in vitro evaluation of <sup>131</sup>I-BmK CT as a glioma-targeted agent [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2010, 25(3): 353-359.
- [27] 乔文礼, 赵晋华, 邵晓霞, 等. <sup>131</sup>I-BmK CT 的制备及其在胶质瘤荷瘤大鼠体内分布与显像研究[J]. *核技术*, 2011, 34(3): 213-216.
- [28] Fan SZ, Sun ZB, Jiang DH, et al. BmK CT toxin inhibits glioma proliferation and tumor metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2010, 291(2): 158-166.
- [29] Zou Q, Hou Y, Shen F, et al. Polarized regulation of glycogen synthase kinase-3beta is important for glioma cell invasion[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e81814.[2014-11-10]. <http://www.journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081814>.
- [30] Fu YE, An N, Zheng SH, et al. BmK CT-conjugated fluorescence nanodiamond as potential glioma-targeted imaging and drug[J]. *Diam Relat Mater*, 2012, 21: 73-76.
- [31] Catuogno S, Esposito CL, Quintavalle C, et al. Nucleic acids in human glioma treatment: innovative approaches and recent results[J/OL]. *J Signal Transduct*, 2012, 2012: 735135-735145.[2014-11-10]. <http://www.hindawi.com/journals/jst/2012/735135/>.
- [32] Du J, Fu Y, Wang J, et al. Adenovirus-mediated expression of BmK CT suppresses growth and invasion of rat C6 glioma cells [J]. *Biotechnol Lett*, 2013, 35(6): 861-870.
- [33] Fu Y, Jiao Y, An N, et al. pEGFP-N1-mediated BmK CT expression suppresses the migration of glioma[J]. *Cytotechnology*, 2013, 65(4): 533-539. (收稿日期: 2014-11-15)
- 
- (上接第 24 页)
- ceptor radionuclide therapy for an inoperable neuroendocrine pancreatic tumor [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (46): 5867-5870.
- [37] Stoeltzing O, Loss M, Huber E, et al. Staged surgery with neoadjuvant(90)Y-DOTATOC therapy for down-sizing synchronous bilobular hepatic metastases from a neuroendocrine pancreatic tumor[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2010, 395(2): 185-192.
- [38] Breeman WA, Mearadji A, Capello A, et al. Anti-tumor effect and increased survival after treatment with [<sup>177</sup>Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in a rat liver micrometastases model[J]. *Int J Cancer*, 2003, 104(3): 376-379.
- [39] Ginj M, Zhang H, Waser B, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(44): 16436-16441.
- [40] Cescato R, Waser B, Fani M, et al. Evaluation of <sup>177</sup>Lu-DOTA-ss2 antagonist versus <sup>177</sup>Lu-DOTA-ss2 agonist binding in human cancers in vitro[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(12): 1886-1890.
- [41] Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatinreceptor antagonists is feasible[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(9): 1412-1417.
- [42] Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(8): 1248-1252.
- [43] Zhu ZH, Miao WB, Li QW, et al. <sup>99m</sup>Tc-3PRGD2 for integrin receptor imaging of lung cancer: a multicenter study [J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(5): 716-722. (收稿日期: 2014-12-11)