

靶向表皮生长因子受体分子探针研究进展

林潇 唐明灯

【摘要】 许多恶性肿瘤细胞的增殖、转移以及不良的预后已被证实与表皮生长因子受体(EGFR)的过度表达相关。目前,针对这个靶点,美国食品和药物管理局已经批准了多个靶向EGFR药物,如吉非替尼、厄洛替尼,但治疗效率总体偏低。核医学显像能够在分子水平上评价EGFR的表达水平及其突变程度,从而为临床个性化治疗提供有力依据。笔者简述靶向EGFR分子探针及其存在的缺点,以期为进一步研究提供帮助。

【关键词】 表皮生长因子受体;体层摄影术,发射型计算机,单光子;正电子发射断层显像术;分子探针

Research progresses on molecular probes targeting epidermal growth factor receptor Lin Xiao, Tang Mingdeng. Department of Nuclear Medicine, Fujian Provincial Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China

Corresponding author: Tang Mingdeng, Email: tmd0603@126.com

【Abstract】 Overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR) has been confirmed to be associated with cell malignancy, metastasis and poor prognosis. Against this target, several drugs have been approved, such as gefitinib and erlotinib. However, the therapeutic effect was not satisfied. PET/SPECT imaging can evaluate the expression and mutation of EGFR at molecular level to provide the basis for individual treat. This article is an overview of the progress of PET/SPECT molecular probes targeting EGFR and related problems in order to provide help for further research.

【Key words】 Epidermal growth factor receptor; Tomography, emission-computed, single-photon; Positron emission tomography; Molecular probes

癌症严重危害人类健康,根据美国癌症协会2013年统计报告公布,目前全世界范围内每死亡8人,其中就有1人死于癌症。在2008年,全世界约有1270万人被诊断出患有癌症,约760万人死亡。预计到2030年,新发癌症患者将达到2130万人,将有1310万人死亡。

癌症的传统治疗手段主要包括手术、放疗和化疗,这些方法虽然已大幅度改善肿瘤的治疗效果,但仍存在不良反应、缺乏特异性、容易对正常组织产生损伤等缺点。因此,仍需要寻找更有效的治疗方法来改善治疗效果。

随着肿瘤生物学的发展,有研究发现,某些基因的过度表达或突变会对肿瘤的生物化学性质以及治疗效果有显著影响,提出通过阻断这些基因来控制和治疗肿瘤,这就是分子靶向治疗^[1]。即针对不同

的靶点,选择不同的靶向药物进行特异性地治疗。其中,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在实体瘤中的过度表达与肿瘤发展及转移密切相关^[2-3]。然而,采用EGFR进行分子靶向治疗能够取得良好疗效的患者比例并不高。临床实验显示, Erlotinib 和 Gefitinib 治疗非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)仅对10%~15%的患者有效^[4]。卵巢癌、头颈癌、食道癌、宫颈癌、膀胱癌、乳癌、结直肠癌、胃癌和子宫内膜癌的不良预后均与EGFR的过度表达以及突变状态相关^[5]。可见在靶向治疗前,对患者进行EGFR表达水平的评估十分必要。目前,临床上用于检测EGFR表达水平的方法主要有活检和血清学检测^[6],但都存在一定的缺陷。相比之下,核医学显像能够无创地对肿瘤进行分子水平上的评价,其灵敏度高,可重复性强,能为临床治疗提供十分有利的依据。目前,检测EGFR的药物主要分为2类:单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂^[7]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.018

作者单位:350014 福州,福建省肿瘤医院核医学科

通信作者:唐明灯(Email: tmd0603@126.com)

1 单克隆抗体类

1.1 单光子核素标记类

EGF是由53个氨基酸组成的蛋白, Reilly等^[8]采用¹¹¹In直接对EGF进行标记,在hEGF上引入DTPA,制得¹¹¹In-DTPA-hEGF,标记时间约为15 min,约70%的¹¹¹In-DTPA-hEGF与人乳腺癌MDA-MB-468细胞特异性结合。

Reilly等^[9]同样采用¹¹¹In标记DTPA连接的抗EGFR的单克隆抗体Mab 528,与¹¹¹In-DTPA-hEGF在荷人乳腺癌MCF-7细胞、MDA-MB-231细胞、MDA-MB-468细胞、JW-97细胞的无胸腺小鼠体内进行对比发现,¹¹¹In-DTPA-Mab528(21.6 %ID/g)的肿瘤摄取值是¹¹¹In-DTPA-hEGF(2.2 %ID/g)的10倍。并且对荷MDA-MB-468以及JW-97肿瘤的小鼠显像发现,¹¹¹In-DTPA-Mab528对肿瘤的探测效果更好。

Jung等^[10]将EGF和聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)生物素分子相连,再分别连接⁹⁹Tc^m-胍基尼古酰胺(hydrazino nicotinamide, HYNIC)标记的avidin-FITC(Av)和streptavidin-Cy5.5(Sav)。⁹⁹Tc^m-Av-EGF和⁹⁹Tc^m-Sav-EGF两个探针在体外与靶细胞特异性结合,但在体内的药代动力学和生物学分布则各不相同。⁹⁹Tc^m-Av-EGF在体内快速代谢($T_{1/2}=4.3$ min),在肝中摄取高而肿瘤摄取低(4 h: 0.6 %ID/gm)。⁹⁹Tc^m-Sav-EGF在体内代谢时间较长($T_{1/2}=51.5$ min),非特异性摄取低,肿瘤摄取相对较高(3.8%ID/gm)。Jung等^[11]将EGF和⁹⁹Tc^m-HYNIC用PEG链相连,再连接在链霉亲和素包裹的量子点上。探针⁹⁹Tc^m-HYNIC-EGF-PEG-Qdot表现出对EGFR的高亲和力。静脉注射后,无论是光学成像还是放射性扫描成像,都能清晰地探测到MDA-MB-468肿瘤。另外,对MDA-MB-468肿瘤的系列成像发现,随着西妥昔单抗(Cetuximab, C225)治疗的进行,EGFR表达降低,而肿瘤摄取也成比例地显著降低。量子点的最大缺点是纳米颗粒的不良作用还不甚明确。

西妥昔单抗是人/鼠嵌合型免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)单克隆抗体,它可以高亲和力地与EGFR结合,从而阻碍内源性配体与EGFR的结合,阻断EGFR激活,从而阻断EGFR依赖的肿瘤细胞增殖、转移、侵袭以及血管生成等生物学效

应,还可引起受体的二聚化、内化和下调^[12]。Schechter等^[13]使用乙二半胱氨酸(ethylenedicysteine, EC)作为双功能连接剂,制备得到⁹⁹Tc^m-EC-C225。体内分布实验显示,肿瘤靶与非靶比值随时间增加。

基于EGFR的免疫治疗特异性抗体,如帕尼单抗(panitumumab)和西妥昔单抗,均表现出优良的临床前景。但是越来越多的研究表明,仅有部分患者能够从中得益,并且在有治疗效果的患者中也会产生抗药性。因此,Liu等^[14]将panitumumab和cetuximab单抗与1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N',N'-tetraacetic acid, DOTA)相连,再用¹⁷⁷Lu进行标记,得到¹⁷⁷Lu-DOTA-panitumumab(¹⁷⁷Lu-Pan)和¹⁷⁷Lu-DOTA-cetuximab(¹⁷⁷Lu-Cet)。在UM-SCC-22B肿瘤模型小鼠中进行的SPECT/CT显像和生物分布实验显示,二种显像剂都有不错的肿瘤靶向性。¹⁷⁷Lu-Pan的肿瘤摄取值更高[(24 h: 20.92±4.45)%ID/g],生物免疫实验也显示其抑制肿瘤生长的效果更加明显。

单抗应用于显像诊断普遍存在一些缺点,如半衰期较长、渗透性差和鼠源免疫性等。与之相比,人或是人源化的抗体片段可能更适合进行成像诊断。Xu等^[15]和Wang等^[16]对已有的抗体片段Fab进行¹²⁵I标记,在EGFR表达水平递减的3种肿瘤(人皮肤鳞癌A431细胞、人胶质瘤U118细胞和人黑色素瘤M14细胞)模型小鼠中进行评价,结果发现,注射后1 h, A431肿瘤摄取十分显著, U118肿瘤也清楚可辨。而M14肿瘤中的摄取在4 h之内迅速地降低;在注射后9 h, A431和U118肿瘤中的摄取愈发显著,而M14肿瘤中的摄取值已趋于本底。比较T/N值, A431随时间不断增加,注射后48 h达到峰值(约为15); U118也随时间增加,注射后15 h达到峰值(约为7); M14肿瘤则无明显变化。因此,研究认为,¹²⁵I-Fab有望区分EGFR的表达水平。

1.2 正电子核素标记类

在NSCLC中,40.3%的EGFR基因突变是由外显子21突变引起,并且94.4%的突变是第858位密码子发生了碱基(T→G)突变,从而使该位点的氨基酸由亮氨酸变为精氨酸。这个过程称为L858R^[17]。另有研究发现,部分NSCLC患者在使用

EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗 10 个月后出现耐药性,此结果与 EGFR 基因 20 号外显子 T790M 基因突变有关。

Pal 等^[18]合成制备了 4-[(3-iodophenyl)amino]-7-[2-[2-(2-(2-[2-(2-([¹⁸F]fluoroethoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy]-quinazoline-6-yl-acrylamide ([¹⁸F]F-PEG6-IPQA), 体外实验发现,该探针选择性地浓聚于表达 L858R 型突变的 EGFR 的 NSCLC 细胞上, PET 显像能够区分对 EGFR TKI 治疗敏感的 L858R 型突变的 NSCLC 与表达野生型 EGFR 的 NSCLC。Yeh 等^[19]则发现,与野生型以及 T790M 基因突变型 EGFR 相比, [¹⁸F]F-PEG6-IPQA 能够选择性地与 L858R 基因突变的 EGFR 激酶相结合。

Pal 等^[20]体外实验显示, morpholino-[¹²⁴I]-IPQA 在 A431 细胞以及经过基因改造而表达 EGFRⅧ的 U87 细胞中快速聚集并滞留良好,而在野生型 EGFR 的 U87MG 细胞中的表达则恰恰相反。同时, morpholino-[¹²⁴I]-IPQA 通过 PET 显像能够得到 A431 皮下肿瘤的 EGFR 活性,而对于人慢性粒细胞白血病 K562 细胞发展而来的皮下肿瘤则结果相反。因此,该研究认为, morpholino-[¹²⁴I]-IPQA 能够探测 EGFR 酶信号活性高的肿瘤,包括 EGFRⅧ突变的脑肿瘤和表达功能获得型 EGFR 酶突变的 NSCLC。但不足的是,该显像剂由肝胆肠道排泄,肠道显影较高,影响该部位肿瘤的判断。

Cetuximab 是第一个被美国食品和药物管理局批准用于转移性结直肠癌治疗的 EGFR 特异性的单抗,目前也应用于其他实体瘤的治疗^[21]。Cai 等^[22]将西妥昔单抗与 DOTA 相连,用 ⁶⁴Cu 进行标记,制备得到 ⁶⁴Cu-DOTA-Cetuximab,并在 7 种肿瘤模型中进行测定,通过 MicroPET 显像发现, ⁶⁴Cu-DOTA-Cetuximab 在 EGFR 高表达的肿瘤细胞中摄取高,而 EGFR 低表达的肿瘤中摄取相对较低。摄取值与 EGFR 表达水平(用 western blotting 测量)有良好相关性。Sadri 等^[23]在荷人乳腺癌 MDA-MB-468 肿瘤的裸鼠中对 ⁶⁴Cu-DOTA-Cetuximab 进行评价发现,肿瘤摄取值高,在注射后 4 h 肿瘤摄取值为 (11.65±3.89)%ID/g; 24 h 可达到(20.91±2.49)%ID/g。另有研究发现, ⁶⁴Cu-DOTA-Cetuximab 在荷人宫颈癌细胞(Caski)裸鼠中有相对较高的肿瘤摄取,但在血液和肝脏中的摄取值也比较高^[24]。Niu 等^[25]在

头颈部鳞状细胞癌中的研究结论却不相同, UM-SCC-22B 细胞的 EGFR 表达水平低于鳞状细胞癌(SCC1)细胞,然而, UM-SCC-22B 细胞中的 ⁶⁴Cu-DOTA-Cetuximab 却高于 SCC1 细胞。⁸⁹Zr-Cetuximab 是通过琥珀去铁胺 B(succinylated desferrioxamine B, N-sucDf)进行标记得到的^[26]。Aerts 等^[27]对其评价发现,测量得到的 EGFR 水平和 PET 检测到的信号并不成比例。EGFR 表达水平处于中位的细胞株的肿瘤/血液比值显著高于 EGFR 表达水平最高的细胞株。正常组织中的摄取则没有太大区别。抗体的摄取和 EGFR 表达水平直接存在差异,提示药代动力学和药效对肿瘤治疗存在的影响不容忽视。

Miao 等^[28]用 N-[2-(4-¹⁸F-fluorobenzamido)ethyl]maleimide (¹⁸F-FBEM)和 affibody 类似物 Ac-Cys-Z_{EGFR:1907} 耦合,制得探针 ¹⁸F-FBEM-Ac-Cys-Z_{EGFR:1907},结果显示,该探针与 A431 细胞的亲和力为 37 nmol/L,在肿瘤中快速摄取及聚集,注射后 3 h 除了肝和肾以外的其余脏器均已清除,因此有很好的肿瘤靶与非靶比值。在 A431 肿瘤模型中, ¹⁸F-FBEM-Ac-Cys-Z_{EGFR:1907} 探针与 45 μg Ac-Cys-Z_{EGFR:1907} 共同注射,能够提高肿瘤的摄取值;而在显像时与 500 μg Ac-Cys-Z_{EGFR:1907} 共同注射,能够显著抑制肿瘤的摄取。

2 小分子 TK1

在小分子 EGFR-TK1 方面,应用最广泛的是 4-氨基喹唑啉类衍生物。

2.1 正电子核素标记类

1999 年, Fredriksson 等^[29]报道合成了 ¹¹C-PD153035,并在荷神经细胞瘤的小鼠体内进行了生物评价。Meng 等^[30]对 21 例患者进行了 ¹¹C-PD153035 的临床研究,认为其可用于检测 NSCLC 患者对 EGFR-TK1 的响应情况,但不适合用于检测靶向治疗的效果。

吉非替尼(Gefitinib, ZD1839, Iressa)和厄洛替尼 Erlotinib(OSI-774, Tarceva)是美国食品和药物管理局已批准的两个选择性 EGFR-TK1,用于晚期或转移性 NSCLC 的治疗,目前这两种药物也处于其他类型肿瘤的临床试验中。2009 年 Memon 等^[31]报道合成了 ¹¹C-Erlotinib,并在荷肺癌模型小鼠中进行了 microPET 显像。Memon 等^[32]对 13 例将进行 erlotinib 治疗的 NSCLC 患者预先进行了 ¹¹C-Erlotinib 显像,并与 ¹⁸F-FDG 进行了对比,结果发

现, ^{11}C -Erlotinib 在 4 例患者体内的一处或多处肿瘤或淋巴转移部位浓聚, 而 ^{18}F -FDG PET/CT 则不能发现病灶。其中, 除 1 例患者死亡之外, 其余 3 例患者在 erlotinib 治疗后均有一定的病情改善。2006 年, Holt 等^[33]用 ^{11}C 标记 Gefitinib, 得到 ^{11}C -Gefitinib。Zhang 等^[34]在荷 NFSa 肿瘤的小鼠体内进行生物分布实验显示, ^{11}C -Gefitinib 特异性地浓聚于肿瘤, 肿瘤/血液以及肿瘤/肌肉的比值随时间逐渐增高, 0~60 min 分别由 0.4 和 0.6 升高为 6.0 和 5.0。Murali 和 Flores^[35]和 Seimbille 等^[36]都采用 ^{18}F 对 4 位上的 F 原子进行取代, 成功制得 ^{18}F -Gefitinib, 与 ^{11}C -Gefitinib 标记方法类似, 并没有改变 Gefitinib 的结构。然而, ^{18}F -Gefitinib 在体内和体外均未表现出与 EGFR 表达水平或功能水平相关^[37]。

在可逆抑制剂中, ^{18}F -ML01^[38]由于细胞中的 ATP 浓度高, 使得其在肿瘤细胞中被快速排出, 从而不能作为合格的显像剂。在不可逆抑制剂中, ^{11}C -ML03^[39]由于喹唑啉环上的丙烯酰胺基团的不饱和性, 从而在体内代谢快, 生物利用度低, 在肿瘤中的摄取值不高。因此, 研究人员选择稳定性好的水溶性化合物^[40]进行 ^{11}C 标记, 得到 ^{11}C -ML04^[41]。鉴于 ^{11}C 的半衰期较短 ($T_{1/2}=20.39\text{ min}$), Dissoki 等^[42]用 ^{18}F ($T_{1/2}=109.8\text{ min}$) 对其进行标记, 得到 ^{18}F -ML04。 ^{18}F -ML04 需要六步放射合成, 合成时间为 4 h。在荷人胶质瘤细胞的小鼠中进行的生物分布实验显示, 靶与非靶比值在注射后 3 h 达到最高, 肿瘤/血液和肿瘤/肌肉的值分别约为 7 和 5。然而无论是使用 EGFR 低表达的 U138MG 肿瘤或是使用非放射性的 ML04 进行抑制, 都只有小部分的特异性摄取^[43]。Shaul 等^[44]用不同的支链取代 ML03 中的丙烯酰胺基团, 在苯胺环上进行 ^{125}I 标记, 制得 3 种标记物: ^{124}I -ML06、 ^{124}I -ML07 和 ^{124}I -ML08, 其中 ^{124}I -ML06 和 ^{124}I -ML08 都是不可逆的抑制剂, 而 ^{124}I -ML07 是部分不可逆抑制剂。

阿法替尼 (Afatinib, BIBW 2992) 是一种不可逆的 ErbB 家族的阻断剂, 能够抑制 EGFR、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 以及 ErbB4 的酶活性^[45]。2013 年, 阿法替尼经美国食品与药物管理局核准上市, 用于治疗 EGFR 突变的 NSCLC 患者。Slobbe 等^[46]用 ^{18}F 对 Afatinib 进行标记, 得到标记物 ^{18}F -Afatinib, 并在荷 A549 和人肝癌 HCC827 两种肿瘤细胞小鼠

中进行生物分布实验, 结果表明, 这两种肿瘤在 5 min 时摄取值达到最高并且滞留良好, 摄取值保持在 1 %ID/g 左右。非靶器官清除较快, 肿瘤/血液值在注射后 120 min 分别为 2.26 (A549) 和 2.59 (HCC827); 肿瘤/肌肉值在注射后 120 min 分别为 6.37 (A549) 和 3.83 (HCC827)。

2.2 单光子核素标记类

Fernandes 等^[47]在 Gefitinib 的结构上进行修饰, 在喹唑啉环的 C6 位置上连上溴代的丙酰胺, 用 ^{125}I 标记, 得到标记物 ^{125}I -N-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]quinazoline-6-yl]-3-iodopropionamide。体外实验表明, 非放射性化合物能抑制 A431 细胞的生长和 EGFR 的磷酸化。然而, 在体内却表现出快速地脱碘现象。研究认为, 这是由于脂肪链上的 C-I 键稳定性差所导致的, 如果能够将碘标记在苯环上, 就能够提高其稳定性。在 C6 上改用苯甲酰胺, 将 ^{125}I 分别标记在对位和间位上, 得到的标记物稳定性好, 在 A431 细胞中摄取值高, 在正常小鼠体内生物分布显示, 其血液清除快且主要通过肝胆进行代谢^[48]。

Bourkoula 等^[49]将 6-氨基-4-(3-溴苯)氨基喹唑啉与吡啶甲醛反应生产亚胺, 用“4+1”的策略与 $[\text{M}(\text{CO})_3]^+$ ($\text{M} = ^{99}\text{Tc}^m$ 和 Re) 连接, 形成稳定的配合物。在健康小鼠中, 注射后 1~15 min, 配合物在血液和软组织中快速清除, 注射后 15~180 min, 清除速度减缓。

Hirata 等^[50]用 ^{125}I 标记 PD153035 的类似物 m-IPQ, 得到 ^{125}I -m-IPQ。该探针对 EGFR-TK 抑制能力强, 其在非靶组织中清除快, 但在胃中有摄取, 表明其不够稳定, 有脱碘现象。为了改善其稳定性, 该研究者设计合成了 PHY 和 BAY 两个化合物, 二者同样也有高抑制力 (IC_{50} 值分别为: $12.7 \pm 7.2\text{ nmol/L}$ 和 $51.0 \pm 8.9\text{ nmol/L}$), 且在胃中的摄取低, 表明相比 ^{125}I -m-IPQ, 稳定性有所改善。其中 ^{125}I -PHY 的靶/非靶值相对较高, 肿瘤/血液和肿瘤/肌肉的值分别为 0.94~1.50 和 1.02~1.95^[51]。为了进一步提高靶/非靶值, 该研究者对 PHY 的结构进行修饰, 在喹唑啉环的 6 位上引入 6 种不同的支链。其中 6-(3-Morpholinopropoxy)-7-ethoxy-4-(3'-iodophenoxy)quinazoline (^{125}I -PYK) 表现出高肿瘤摄取 (1 h: 4.37 ± 0.65) 并且滞留性能良好 (24 h: 1.53 ± 0.15)。同时, 在非靶组织中清除较快, 因此肿瘤/

血液和肿瘤/肌肉的值均随时间不断增加,到24 h时,能分别达到57.0和45.5^[52]。

在小分子TKI方面,放射性核素标记的不可逆型EGFR激酶抑制剂与可逆型相比,表现出更好的显像能力。在进行结构修饰时,需要考虑脂溶性对生物性能的影响:降低脂溶性会降低肝胆摄取,但同时可能会降低其细胞穿透力从而降低EGFR激酶结合力;而脂溶性配体如果亲和力过高又会使得探针运输取代受体结合成为决速步,因此,该探针更多反映的是局部血流的差异而不是受体结合位点的差异。另外,目前已有的探针在体外都表现出不错的性能,但在体内的显像效果却并不如预期,一种可能的解释是靶向药物是通过口服给药,而靶向显像药物则是通过静脉注射给药^[53]。

3 小结

分子靶向治疗是肿瘤治疗的热点与方向,其中,EGFR靶向治疗在诸多肿瘤治疗中起到重要作用。然而,EGFR靶向治疗成效与肿瘤EGFR的表达以及突变情况有很大关系。PET/SPECT能够在分子水平上提供肿瘤内EGFR的表达和突变水平,且具有无创特性和可重复性,因此能够为临床治疗提供有力依据。目前已有诸多的PET/SPECT EGFR靶向探针,有的已经在临床试验上取得不错的效果,在未来,将有很多性能优异的靶向探针不断涌现出来,使EGFR分子成像转化到临床成为可能。

参 考 文 献

- [1] 孙莹莹,孙夕林,王凯,等. EGFR靶向的PET/SPECT分子成像研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(10): 1980-1986.
- [2] Laskin JJ, Sandler AB. Epidermal growth factor receptor: a promising target in solid tumours[J/OL]. Cancer Treat Rev, 2004, 30(1): 1-17[2014-11-09]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737203002020>.
- [3] Eccles SA. Cell biology of lymphatic metastasis. The potential role of c-erbB oncogene signalling[J]. Recent Results Cancer Res, 2000, 157: 41-54.
- [4] Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132.
- [5] Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy[J/OL]. Clin Biochem, 2004, 37(7): 618-635[2014-11-01]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912004001298>.
- [6] Schiller JH. Noninvasive monitoring of tumors[J/OL]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 418-420[2014-11-01]. <http://connection.ebscohost.com/c/editorials/33291815/noninvasive-monitoring-tumors>.
- [7] Levitzki A. Protein kinase inhibitors as a therapeutic modality[J]. Acc Chem Res, 2003, 36(6): 462-469.
- [8] Reilly RM, Kiarash R, Cameron RG, et al. ¹¹¹In-labeled EGF is selectively radiotoxic to human breast cancer cells overexpressing EGFR[J]. J Nucl Med, 2000, 41(3): 429-438.
- [9] Reilly RM, Kiarash R, Cameron RG, et al. A comparison of EGF and Mab 528 labeled with ¹¹¹In for imaging human breast cancer[J]. J Nucl Med, 2000, 41(5): 903-911.
- [10] Jung KH, Park JW, Paik JY, et al. EGF receptor targeted tumor imaging with biotin-PEG-EGF linked to ^{99m}Tc-HYNIC labeled avidin and streptavidin[J]. Nucl Med Biol, 2012, 39(8): 1122-1127.
- [11] Jung KH, Choe YS, Paik JY, et al. ^{99m}Tc-Hydrazinonicotinamide epidermal growth factor-polyethylene glycol-quantum dot imaging allows quantification of breast cancer epidermal growth factor receptor expression and monitors receptor downregulation in response to cetuximab therapy[J]. J Nucl Med, 2011, 52(9): 1457-1464.
- [12] 戴春岭,符立梧. 靶点药物 Cetuximab (C225)研究新进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2007, 34(3): 246-254.
- [13] Schechter NR, Yang DJ, Azhdarinia A, et al. Assessment of epidermal growth factor receptor with ^{99m}Tc-ethylenedicycysteine-C225 monoclonal antibody[J]. Anticancer Drugs, 2003, 14(1): 49-56.
- [14] Liu Z, Ma T, Liu H, et al. ¹⁷⁷Lu-labeled antibodies for EGFR-targeted SPECT/CT imaging and radioimmunotherapy in a preclinical head and neck carcinoma model[J]. Mol Pharm, 2014, 11(3): 800-807.
- [15] Xu N, Cai G, Ye W, et al. Molecular imaging application of radioiodinated anti-EGFR human Fab to EGFR-overexpressing tumor xenografts[J]. Anticancer Res, 2009, 29(10): 4005-4011.
- [16] Wang X, Zhu J, Zhao P, et al. In vitro efficacy of immunochemotherapy with anti-EGFR human fab-taxol conjugate on A431 epidermoid carcinoma cells[J]. Cancer Biol Ther, 2007, 6(6): 980-986.
- [17] 董强刚,李建璋,黎斌,等. 上皮生长因子受体外显子21基因突变L858R的实时定量PCR检测[J]. 肿瘤, 2007, 27(2): 150-154.
- [18] Pal A, Balatoni JA, Mukhopadhyay U, et al. Radiosynthesis and initial in vitro evaluation of [¹⁸F] F-PEG6-IPQA—a novel PET radiotracer for imaging EGFR expression-activity in lung carcinomas[J]. Mol Imaging Biol, 2011, 13(5): 853-861.
- [19] Yeh HH, Ogawa K, Balatoni J, et al. Molecular imaging of active mutant L858R EGF receptor (EGFR) kinase-expressing nonsmall cell lung carcinomas using PET/CT[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(4): 1603-1608.
- [20] Pal A, Glekas A, Doubrovin M, et al. Molecular imaging of EGFR kinase activity in tumors with ¹²⁴I-labeled small molecular tracer and positron emission tomography[J]. Mol Imaging Biol, 2006, 8

- (5): 262–277.
- [21] Wong SF. Cetuximab: an epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer[J]. *Clin Ther*, 2005, 27(6): 684–694.
- [22] 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[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(6): 850–858.
- [23] Sadri K, Ren Q, Zhang K, et al. PET imaging of EGFR expression in nude mice bearing MDA-MB-468, a human breast adenocarcinoma[J]. *Nucl Med Commun*, 2011, 32(7): 563–569.
- [24] Eiblmaier M, Meyer LA, Watson MA, et al. Correlating EGFR expression with receptor-binding properties and internalization of ^{64}Cu -DOTA-cetuximab in 5 cervical cancer cell lines[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(9): 1472–1479.
- [25] Niu G, Sun XL, Cao QZ, et al. Cetuximab-Based immunotherapy and radioimmunotherapy of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(7): 2095–2105.
- [26] Perk LR, Visser GW, Vosjan MJ, et al. ^{89}Zr as a PET surrogate radioisotope for scouting biodistribution of the therapeutic radiometals ^{90}Y and ^{177}Lu in tumor-bearing nude mice after coupling to the internalizing antibody cetuximab[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(11): 1898–1906.
- [27] Aerts HJ, Dubois L, Perk L, et al. Disparity between in vivo EGFR expression and ^{89}Zr -labeled cetuximab uptake assessed with PET[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(1): 123–131.
- [28] Miao Z, Ren G, Liu H, et al. PET of EGFR expression with an ^{18}F -labeled antibody molecule[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(7): 1110–1118.
- [29] 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[J]. *Life Sci*, 1999, 65(2): 165–174.
- [30] Meng X, Loo BW, Ma L, et al. Molecular imaging with ^{11}C -PD153035 PET/CT predicts survival in non-small cell lung cancer treated with EGFR-TKI: a pilot study[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(10): 1573–1579.
- [31] Memon AA, Jakobsen S, Dagnaes-Hansen F, et al. Positron emission tomography (PET) imaging with [^{11}C]-labeled erlotinib: a micro-PET study on mice with lung tumor xenografts[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3): 873–878.
- [32] Memon AA, Weber B, Winterdahl M, et al. PET imaging of patients with non-small cell lung cancer employing an EGF receptor targeting drug as tracer[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(12): 1850–1855.
- [33] Holt DP, Ravert HT, Dannals RF, et al. Synthesis of [^{11}C]-gefitinib for imaging epidermal growth factor receptor tyrosine kinase with positron emission tomography[J/OL]. *J Label Compd Radiopharm*, 2006, 49(10): 883–888[2014–11–8]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jlcr.1104/abstract>.
- [34] Zhang MR, Kumata K, Hatori A, et al. [^{11}C]-Gefitinib ([^{11}C]-Iressa): radiosynthesis, in vitro uptake, and in vivo imaging of intact murine fibrosarcoma[J]. *Mol Imaging Biology*, 2010, 12(2): 181–191.
- [35] Murali D, Flores LG. Evaluation of [^{18}F]-Iressa as a PET imaging agent for tumor overexpressing epidermal growth factor(EGFR) receptors [J/OL]. *J Label Compd Radiopharm*, 2005, 48 (S1): S1–S341[2014–11–09]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jlcr.v48;1%2B/issuetoc>.
- [36] Seimbille Y, Phelps ME, Czernin J, et al. Fluorine-18 labeling of 6, 7-disubstituted anilinoquinazoline derivatives for positron emission tomography (PET) imaging of tyrosine kinase receptors: synthesis of ^{18}F -Iressa and related molecular probes[J/OL]. *J Label Compd Radiopharm*, 2005, 48(11): 829–843[2014–11–01]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jlcr.998/abstract>.
- [37] Su H, Seimbille Y, Ferl GZ, et al. Evaluation of [^{18}F]-gefitinib as a molecular imaging probe for the assessment of the epidermal growth factor receptor status in malignant tumors[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(6): 1089–1099.
- [38] Bonasera TA, Ortu G, Rozen Y, et al. Potential ^{18}F -labeled biomarkers for epidermal growth factor receptor tyrosine kinase[J]. *Nucl Med Biol*, 2001, 28(4): 359–374.
- [39] Ortu G, Ben-David I, Rozen Y, et al. Labeled EGFR-TK irreversible inhibitor(ML03): in vitro and in vivo properties, potential as PET biomarker for cancer and feasibility as anticancer drug[J]. *Int J Cancer*, 2002, 101(4): 360–370.
- [40] Tsou HR, Mamuya N, Johnson BD, et al. 6-Substituted-4-(3-bromophenylamino)-quinazolines as putative irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and human epidermal growth factor receptor(HER-2) tyrosine kinases with enhanced antitumor activity[J]. *J Med Chem*, 2001, 44(17): 2719–2734.
- [41] Mishani E, Abourbeh G, Rozen Y, et al. Novel carbon-11 labeled 4-dimethylamino-but-2-enoic acid [4-(phenylamino)-quinazoline-6-yl]-amides: potential PET bioprobes for molecular imaging of EGFR-positive tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(4): 469–476.
- [42] Dissoki S, Laky D, Mishani E, et al. Fluorine-18 labeling of ML04-presently the most promising irreversible inhibitor candidate for visualization of EGFR in cancer[J/OL]. *J Label Compd Radiopharm*, 2006, 49(6): 533–543[2014–11–9]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jlcr.1071/abstract>.
- [43] Abourbeh G, Dissoki S, Jacobson O, et al. Evaluation of radiolabeled ML04, a putative irreversible inhibitor of epidermal growth factor receptor, as a bioprobe for PET imaging of EGFR-overexpressing tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(1): 55–70.
- [44] Shaul M, Abourbeh G, Jacobson O, et al. Novel iodine-124 labeled EGFR inhibitors as potential PET agents for molecular imaging in cancer[J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(13): 3421–3429.
- [45] Solca F, Dahl G, Zoepfel A, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(2): 342–350.
- [46] Slobbe P, Windhorst AM. Development of [^{18}F]-afatinib as a new TKI-PET tracer for EGFR positive tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2014, (下转第 102 页)

- metastasis by ^{18}F -NaF/ ^{18}F -FDG PET/CT versus CT alone[J/OL]. Clin Nucl Med, 2015, 40(3): e173-177[2014-11-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25140557>.
- [35] Harisankar CN, Agrawal K, Bhattacharya A, et al. F-18 fluoro-deoxy-glucose and F-18 sodium fluoride cocktail PET/CT scan in patients with breast cancer having equivocal bone SPECT/CT[J]. Indian J Nucl Med, 2014, 29(2): 81-86.
- [36] 王俊起, 高硕. PET 评价骨转移瘤[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2006, 30(2): 87-90.
- [37] Drubach LA, Connolly SA, Palmer EL, et al. Skeletal scintigraphy with ^{18}F -NaF PET for the evaluation of bone pain in children[J]. Am J Roentgenol, 2011, 197(3): 713-719.
- [38] Lee SJ, Lee WW, Kim SE. Bone positron emission tomography with or without CT is more accurate than bone scan for detection of bone metastasis[J]. Korean J Radiol, 2013, 14(3): 510-519.
- (收稿日期: 2014-12-01)

(上接第 90 页)

- 41(9): 749-757.
- [47] Fernandes C, Oliveira C, Gano L, et al. Radioiodination of new EGFR inhibitors as potential SPECT agents for molecular imaging of breast cancer[J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(12): 3974-3980.
- [48] Neto C, Fernandes C, Oliveira MC, et al. Radiohalogenated 4-anilinoquinazoline-based EGFR-TK inhibitors as potential cancer imaging agents[J]. Nucl Med Biol, 2012, 39(2): 247-260.
- [49] Bourkoula A, Paravatou-Petsotas M, Papadopoulos A, et al. Synthesis and characterization of Rhenium and technetium-99m tricarbonyl complexes bearing the 4-[3-bromophenyl] quinazoline moiety as a biomarker for EGFR-TK imaging [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44(10): 4021-4027.
- [50] Hirata M, Kanai Y, Naka S, et al. Evaluation fo radioiodinated quinazoline derivative as a new ligand for EGF receptor tyrosine kinase activity using SPECT[J]. Ann Nucl Med, 2011, 25(2): 117-124.
- [51] Hirata M, Kanai Y, Naka S, et al. Synthesis and evaluation of radioiodinated phenoxyquinazoline and benzylaminoquinazoline derivatives as new EGF receptor tyrosine kinase imaging ligands for tumor diagnosis using SPECT[J]. Ann Nucl Med, 2012, 26(5): 381-389.
- [52] Hirata M, Kanai Y, Naka S, et al. A useful EGFR-TK ligand for tumor diagnosis with SPECT: development of radioiodinated 6-(3-morpholinopropoxy)-7-ethoxy-4-(3'-iodophenoxy)quinazoline [J]. Ann Nucl Med, 2013, 27(5): 431-443.
- [53] Cai W, Niu G, Chen X. Multimodality imaging of the HER-kinase axis in cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(1): 186-208.
- (收稿日期: 2014-11-10)

中华医学会