• 综试•

生长抑素受体显像与放射性核素治疗

朱小华 综述 吴华 审校

【中图分类号】R817 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2002)06-0546-03

近十年来,一类重要的放射性药物——放射性标记的受体结合肽的出现使核医学领域发生了巨大的变化。在脊椎动物, 肽类物质通过与靶细胞表面的特异性受体结合来传递其生物功能。由于肽类物质分子小,易于从血液及其他非靶组织中迅速清除,且与靶组织表达的特异性受体具有高度亲和力。因此,利用发射 ¥ 射线或β 射线的放射性核素标记的受体结合肽可在体内对表达特异性受体的组织进行显像或放射性治疗。目前,在肿瘤领域,研究和应用最广泛的是生长抑素受体显像及放射性治疗。

生长抑素及其受体

于1972 年被正式命名为生长激素释放抑制素 (somatostatin) 的含 14 个氨基酸残基的环形肽(简称 SST-14) 及 1981 年由 Mandarino 等报告的另一种含 28 个氨基酸残基的环形肽 (SST-28),是生物体内天然存在的两种多肽,均具有显著的生物学活性,它们对生长激素、胰岛素、胰高血糖素及胃泌素等多种内分泌和外分泌激素具有强大的抑制效应。作为神经调节肽,位于中枢神经系统内的 SST 可调节大脑运动和识别功能的生物学效应。

SST 及其类似物的各种生物学作用是由应答细胞的细胞膜上的 SST 受体(somatostatin receptor, SSTR) 介导的。SSTR属于 G 蛋白偶联受体。目前,已经发现并克隆的 SSTR 亚型有5种,分别为 SSTR 1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5。尽管5种亚型各具特色,它们之间仍有一定程度的同源性,氨基酸序列的同源性在 39%~57%。依据它们同源性程度及对配体选择性的异同,可将 SSTR分为两个亚族,其一由 SSTR1、SSTR4组成;另一个由 SSTR2、SSTR3、SSTR5组成。SSTR的5种亚型重叠表达于脑、肠、神经内分泌组织、大多数淋巴组织、肾脏、前列腺和甲状腺组织。在大多数起源于 SST 靶组织的人类肿瘤组织,包括大多数神经内分泌肿瘤、神经母细胞瘤、一些甲状腺髓样癌、前列腺癌、嗜铬细胞瘤和小细胞肺癌等,都呈现出SSTR不同程度的高表达。人们普遍认为,大多数肿瘤以表达STR2为主。

生长抑素受体显像

内源性的 SST 分子容易被酶降解,在体内不稳定,生物活性短。因此,一系列性质与 SST 相似,但不易被酶降解且易于

被放射性核素标记的生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA) 应运而生。

SST 受体显像剂主要包括用于 SPECT 的¹¹¹ In 标记的奥曲 肽、lanreotide、^{99m} Tc 标 记 的 RC160 (vapreotide)、P829 (depreotide)等。SST 受体显像主要应用于诊断神经内分泌肿瘤、神经系统肿瘤、淋巴瘤及其它(乳腺癌、肾癌、前列腺癌等)。

奥曲肽为最早研制的 SSA, 含 8 个氨基酸, 能够抵抗酶的降解。奥曲肽与 SSTR2 和 SSTR3 具有高的亲和力, 与 SSTR3 亲和力低, 不与 SSTR1 及 SSTR4 结合。目前, 应用最多的是提 DTPA-奥曲肽, 其诊断肿瘤病灶的准确性已在众多肿瘤患者中得到证实。其阳性显像结果主要见于神经内分泌肿瘤的患者(如垂体肿瘤、胰岛细胞瘤、外分泌型胰腺癌、小细胞肺癌、类癌、神经母细胞癌)。 在胃肠胰肿瘤(GEP)的患者¹¹¹ In-DTPA-奥曲肽显像的敏感性在 80%~90%, 胰高血糖素瘤高达 100%, 血管活性肠肽瘤达 80%, 胃泌素瘤达 73%, 类癌达 87%^[1-3]。因此, ¹¹¹ In-DTPA-奥曲肽已正式注册成为一种放射性药物用于神经内分泌肿瘤的监测。但是, 在一项对 146 例 Zolling er-Ellison 综合征患者的研究中, 发现有 12% 的假阳性^[4]。

Ill DTPA 奥曲肽显像在大多数乳腺癌和淋巴癌的患者亦呈阳性。Chiti 等^[5]的研究建议奥曲肽显像可用于乳腺癌的分级。而在淋巴瘤患者,肿瘤摄取¹¹¹ In- DTPA-奥曲肽的差异较大,且摄取率一般较低^[6,7]。

目前,一类新的 SSA: DOTA-Tyr3-奥曲肽已合成。其结构中,插入一个酪氨酸作为第 3 位氨基酸以维持其疏水性,且 DT-PA 被大环螯合剂 DOTA 取代,后者与⁹⁰Y 可形成稳定的复合物。体外实验显示, DOTA-Tyr3-奥曲肽与 SSTR2 的亲和力比 DTPA-奥曲肽高。¹¹¹ In 和⁹⁰Y 标记的 DOTA-Tyr3-奥曲肽在小鼠受体阳性表达的组织和肿瘤中呈高的摄取(kd 分别为2.2和 2.6nmol/1)^[8,9],而且肿瘤与非靶比值、肿瘤与 SSTR 阳性表达的组织的放射性比值较 DTPA-奥曲肽高^[10]。

用 99m Tc 标记的奥曲肽进行体外、体内实验亦表现出令人满意的特性。在体外, 99m Te 奥曲肽与 SSTR2 有高的亲和力 (kd 为 1~2.5 nmol/ l),并迅速进入 SSTR2 阳性的细胞^[8]。 在荷 AR42J 瘤小鼠的研究中,肿瘤细胞高度摄取 99m Te 奥曲肽(给药后 4h, 9.7% ID/ g),而肾脏滞留较低^[11]。病人的初步研究显示肿瘤摄取 99m Te 奥曲肽比 111 In- DTPA- 奥曲肽多,且图像质量优良 $^{[12,13]}$ 。

与奥曲 肽不同, lanreot ide 与 SSTR3 和 SSTR4 有较高的亲和力(kd 分别为 5.1 和 3.8 nmol/l) [4]。由于 SSTR3 也表达于大多数腺癌, 因此, lanreot ide 显像和/或放射性治疗也将有其广

事肿瘤核医子工作。 > 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. Aft rights reserved. http://www.cnkr.net

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院 核医学科

作者简介: 朱小华(1970~), 女, 山东人, 主治医师, 博士研究生, 主要从事肿瘤核医学工作。

患者(神经内分泌肿瘤 13 例、肠腺癌 6 例、淋巴瘤 4 例、前列腺癌 1 例) 的显像研究表明: 所有的肿瘤均可阳性显示, 且表现出适宜的辐射吸收剂量(肿瘤 $0.21 \sim 5.8 \,\mathrm{mGy/mBq}$, 肾脏 $0.34 \pm 0.08 \,\mathrm{mGy/mBq}$) [15]。但是, 在荷 SST R2 阳性肿瘤大鼠的对比研究中发现, 细胞摄取及肿瘤聚集放射性核素标记的 lanreotide 均低于奥曲肽[16]。

P829 为一种不含二硫键的环状 SSA, 在标记过程中可避免二硫键 发生还原性断裂的 可能, 容易被 99m T c 标记。它与 SSTR2、SSTR5、SSTR3 有高的亲和力(kd 分别为 2. 5、2. 0 和 0. 2nmol/l)。在荷 A R42J 肿瘤的 Lewis 大鼠研究中, 肿瘤摄取 99m T c P829 高于 111 In-奥曲肽(分别为 4. 5 和 2. 9% ID/g) $^{[17]}$ 。临床 99m T c P829 显像结果表明: 8 例乳腺癌中的 6 例以及 6 例黑色素瘤患者可阳性显示 $^{[18]}$ 。在一项对 X 线发现有肺部孤立性肿块的 30 例患者的研究中, 99m T c P829 显像鉴别其良恶性的准确率达 $90\%^{[18]}$ 。基于上述研究,最近, 99m T c P829 用于无创伤性鉴别诊断经 X 线检查有孤立性肺部肿块中 SST R 阳性表达的恶性肿瘤,并有可能代替胸穿针刺活检。

RC160 可透过血 脑屏障, 因此可能用于脑肿瘤的显像, 但体内、体外实验均显示肿瘤细胞摄取 99m T \in RC160 的量较低[11]。

由于 PET 具有更高的空间分辨率和绝对定量的特性, 因此, 应用于 PET 的 SSTR 显像剂的研究也开始尝试。Henze M 等^[20]的研究表明, ⁶⁸ Ga 标记的 DOTA-Tyr3-奥曲肽能迅速从血液中清除, 给药后脑膜瘤的标准化摄取值(SUV)立即升高并于 1~2h 达到高峰, 而周围正常脑组织无放射性分布。即使是直径小至 7~8mm 的脑膜瘤亦能清晰显示。在 PET 影像上, 不仅肿瘤的图像边界与匹配的 CT、MRI 符合, 而且对位于颅底的脑膜瘤范围的确定亦能提供更有价值的信息。

生长抑素受体放射性治疗

提奥曲肽对神经内分泌肿瘤的良好显像效果促进了放射性核素标记的 SSA 放射治疗的应用发展。目前, 研究的放射性治疗药物有 111 In 或 9 标记的奥曲肽。

由于¹¹¹In 不仅发射 Y 射线,而且能发射具有细胞毒性的短射程的俄歇电子,因此,¹¹¹In-DTPA-奥曲肽可用于治疗。研究表明,2 次注射(间隔 7d)高剂量(370MBq)的¹¹¹In-DTPA-奥曲肽能使 Lew is 大鼠肝内转移的 CA20984 肿瘤的数量减少^[2]。21 例恶性肿瘤患者用超过 18.5GBq 的累积剂量治疗,其中 6 例肿瘤体积缩小,8 例病情得以控制^[2]。神经内分泌肿瘤患者多次注射 6.7MBq 的¹¹¹ In-DTPA-奥曲肽,直至累积剂量达52GBq,其白细胞和肾功能仍无明显影响^[2]。尽管这些研究结果令人鼓舞,但其高昂的费用限制了广泛的临床应用。

學 发射 β 射线, 是一种较理想的用于治疗的放射性核素。 90 Y-DTPA-奥曲肽的研究正在进行, 但其结构在体内不稳定, 相当一部分 90 Y 游离出来并与骨中无机物结合, 引起极度的骨髓毒性。因此, 限制了该药物安全注射的放射性活度。

对于荷 CA 20948 胰腺肿瘤的大鼠, < 1cm² 的皮下肿瘤,

曲肽具有同样的治疗效果,对于> 8cm^2 的肿瘤, 90 Y DOTA-Tyr3-奥曲肽的治疗效果更好 $^{[21]}$ 。最近公布的一项结果表明, 44 例 SSTR 阳性肿瘤的患者接受多次 90 DOTA-Tyr3-奥曲肽治疗(间隔 6 周),患者可耐受 7. 4GBq/m^2 的累积剂量 NCI(National Cancer Institute) 毒性分级 \leq 2。当 5 例患者的累积剂量超过 7. 4GBq/m^2 时,其中 4 例出现肾毒性(3 级),1 例出现血液毒性(4 级)。29 例患者中 20 例病情控制,2 例呈部分缓解,4 例肿瘤缩小,3 例肿瘤继续增大 $^{[22]}$ 。目前,关于 90 Y DOTA-Tyr3-奥曲肽的治疗效果和最大耐受剂量的研究正在展开。

由于放射性标记物在肾脏较多的滞留易引起肾脏毒性,因此,用¹¹¹In 或⁹⁰Y 标记的奥曲肽进行治疗时,肾毒性是一个不可忽视的问题。一系列旨在确定肾脏滞留机制和减少对肾脏辐射的研究已开始实施。一般说来,分子质量低于 60kD 的肽和蛋白质经肾小球过滤并继而被近曲小管细胞重吸收。在生理条件下,所有的肽和蛋白质通过胞吞作用由小管细胞再吸收。进入细胞后,标记的肽或蛋白质在溶酶体内降解,其代谢产物大多被转运回血液。但是¹¹¹In 或⁹⁰Y 标记的 DOTA Tyr3 奥曲肽的主要代谢产物¹¹¹In DOTA 或⁹⁰Y-DOTA 却不能离开溶酶体并继续滞留在近曲小管内。

由于肽或蛋白质通过静电作用吸附在小管细胞的管腔膜,因此,带正电荷的分子能阻止其与小管细胞膜上带负电荷的受体相结合,从而减少小管细胞对它们的重吸收。动物实验^[23,24]表明,注射基础氨基酸,尤其是赖氨酸,可减少肾脏摄取放射性标记的肽或蛋白质。由于 I- 赖氨酸能阻碍¹¹¹ I_{I+} DT PA- 奥曲肽与靶受体结合,因此 D- 赖氨酸可用来减少放射性核素在肾脏的滞留。一些临床研究^[25,26] 也表明,注射基础氨基酸溶液可减少对肾脏的辐射。这样,将允许注射高活度的⁹⁰Y- DOT A-T yr3- 奥曲肽来提高治疗效果。在没有基础氨基酸的介入下,肾脏受到的⁹⁰Y- DOTA-Tyr3- 奥曲肽的辐射估计为 2.1~2.3 mGy/ Bd^{26,27]},但是,引起急性或慢性肾脏毒性的剂量阈值尚未能确定。

除了 111 In 或 $^{\mathfrak{P}}$ 标记外,一些其他的放射性核素诸如 13161 Tb、 64 Cu、 188 Re、 177 Lu 和 67 Ga 也被用于治疗研究。Bernhardt P 等 $^{[28]}$ 对上述几种放射性核素治疗的剂量学的比较研究表明,发射低能电子、不发射或低频率发射光子的长半衰期放射性核素更适于治疗小的 SSTR 阳性表达的肿瘤。

参考文献

- 1 Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DT PA-D-Phe 1]-and [123-Tyr3]- oetreotide: the rotterdam experience with more than 1000 patients [J]. Eur J Nucl Med, 1993, 20(8): 716-713.
- 2 Krenning EP, de Jong M, Kooij PP, et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy [J]. Ann Oncol, 1999, 10 (suppl 2): 23-29.
- 3 Van Eijck CHJ, de Jone M, Breeman Wap, et al. Somatostatin receptor imaging and therapy of pancreatic endocrine tumors [J]. Ann Oncol, 1999, 10(suppl 4): 177-181.
- 4 Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localiza-

111M Ba 的 2 DOTA Twr3 奥曲肽与 370MBq 的 II DOTA Tyr3 奥 lishing tions on management in patients with gastrinomas [J]. J. Nucl Med,

- 1999, 40(4): 539-553.
- 5 Chiti A, Agresti R, Maffioli LS, et al. Breast cancer staging using technetium-99m sestamibi and indium-111 pentetreotide single-photon emission tomography [J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24(2): 192-196.
- 6 Leners N, Jamar F, Fiass R, et al. Indium-111-pentetreotide uptake in endocrine tumors and lymphoma [J]. J Nucl Med, 1996, 37(6):916-922.
- 7 Sarda L, Duet M, Zini JM, et al. Indium-11+pentetreotide scintigraphy in malignant lymphomas [J]. Eur J Nucl Med, 1995, 22 (10):1105-1109.
- 8 De Jong M, Breeman WA, Bakker WH, et al. Comparison of 111In-labeled somatostatin analogues for tumor scintigraphy and radio-nuclide therapy [J]. Cancer Res, 1998, 58(3): 437-441.
- 9 De Jong M, Bakker WH, Krenning EP, et al. Yttrium-90 and indium-111 labelling, receptor binding and biodistribution of [DOTA, D-Phe 1, Tyr 3] octreotide, a promising somatostatin analogue for radio-nuclide therapy [J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24(4): 368-371.
- 10 Froidevaux S, Heppeler A, Eberle AN, et al. Preclinical comparison in AR4-2J tumor-bearing mice of four radiolabeled 1, 4, 7, 10tetraazacyclododecane 1, 4, 7, 10-tetraacetic acid-somatostatin analogs for tumor diagnosis and internal radiotherapy[J]. Endocrinology, 2000, 141(9): 3304-3312.
- 11 Decristoforo C, Mather SJ. Technetium-99m somatostatin analogues effect of labelling methods and peptide sequence [J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26 (8):869-876.
- Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, et al. ^{99m}TeEDDA/HYN-IG-TOC: a new ¶elabelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with 1 labelled octreotide derivatives [J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(9): 1318-1325.
- Bangard M, Behe M, Guhlke S, et al. Detection of somatostatin receptor positive tumors using the new 99mTe-tricine HYNIG-D-Phel-Tyr3-octreotide: first results in patients and comparison with 111In-DT PA-D-Phel-octreotide[J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(6): 628-637.
- 14 Smith J PM, Bischof C, Leimer M, et al. DOTA- lanreotide: a novel somatostatin analog for tumor diagnosis and therapy[J]. Endocrinology, 1999, 140(11): 5136-5148.
- 15 Virgolini I, Szilvasi I, Kurtatran A, et al. Indium-111-DOTA-lanreotide: biodistribution, safety and radiation absorbed dose in tumor patients [J]. J Nucl Med, 1998, 39(11): 1928-1936.
- 16 De Jong M, de Bruin E, Bernard B, et al. Internalization of In-111-

- labelled somatostatin analogues for tumor scintigraph and radionuclide therapy[J]. J Nucl Med. 1998, 39(suppl): 261P(abstr).
- 17 Vallabhajosula S, Moyer BR, Lister JJ, et al. Preclinical evaluation of technetium 99m-labeled somatostatin receptor binding peptides [J]. J Nucl Med, 1996, 37(6): 1016-1022.
- Virgolini I, Leim er M, Handmaker H, et al. Somatostatin receptor subtype specificity and in vivo binding of a novel tumor tracer, 99mT e P829[J]. Cancer Res, 1998, 58 (9): 1850-1859.
- 19 Blum JE, Handmak er H, Rinne NA. The utility of a somatostatin-type receptor binding peptide radiopharmaceutical (P829) in the evaluation of solitary pulmonary nodules [J]. Chest, 1999, 115(1): 224-232.
- 20 Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, et al. PET imaging of somatostatin receptor using [J]. J Nucl Med, 2001, 42(7): 1053-1056.
- 21 De Jong M, Breeman WA, Bemard BF, et al. Tumor uptake of the radiolabeled somatostatin analogue [DOTA, Tyr3] octreotide is dependent on the peptide amount [J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(7): 693-698.
- Otte A, Herrmann R, Heppeler A, et al. Yttrium 90 DOTA TOC: first clinical results [J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26 (11): 1439 1447.
- 23 De Jong M, Rolleman EJ, Bernard BF, et al. Inhibition of renal uptake of indium-11+DT PA-octreotide in vivo[J]. J Nucl Med, 1996, 37 (8): 1388-1392.
- 24 Bernard BF, Krenning EP, Breeman WA, et al. D-lysine reduction of indium-111 octreotide and yttrium-90 octreotide renal uptake[J]. J Nucl Med, 1997, 38(12): 1929-1933.
- 25 Behr T M, Boerman O C. Report of the 13th meeting of the internation research group on immunoscintigraphy and immunotherapy (IRIST)
 [J]. Eur J Nucl M ed, 1999, 26(8): 950-952.
- 26 R9 sch F, H erzog H, Stolz B, et al. Uptake kinetics of the somatostatin receptor ligand[86Y]DOT A-Dphel-Tyr3-octreotide ([86Y]SMT487) using positron emission tomography in non-human primates and calculation of radiation doses of the 90Y-labelled analogue[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(3):358-366.
- 27 Cremonesi M, Ferrari M, Zoboli S, et al. Biokinetics and dosimetry in patients administered with 1111r-DOTA-Tyr (3)-octreotide: implications for internal radiotherapy with 90Y-DOTATOC[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(8): 877-886.
- 28 Bernhardt P, Benjegard SA, Kolby L, et al. Dosimetric comparison of radionuclides for therapy of somatostatin receptor-expressing tumors [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51(2):514-524.

(2001-11-23 收稿 2002-01-08 修回)