

# 肿瘤核素靶向治疗的研究进展

罗佳文 张彩霞

【摘要】对近年来肿瘤核素靶向治疗的现状及进展进行了论述,包括放射免疫治疗、受体介导的靶向治疗、基因靶向治疗及化疗药物联合核素治疗四个大类,侧重介绍了这些治疗方法的常用标记载体的应用研究。同时,突出介绍了吲哚美辛的最新研究进展,并展望该药与核素靶向治疗联合应用的潜在研究价值。

【关键词】放射疗法; 综合疗法; 吲哚美辛

## Research progress on treatment of cancer with targeted radionuclide therapy

LUO Jia-wen, ZHANG Cai-xia

(Department of Nuclear Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

【Abstract】The new development and situation of targeted radionuclide therapy in oncology is described, which include radioimmunotherapy, peptide receptor radionuclide therapy, gene therapy and radionuclide labeled chemotherapeutics therapy. The application research on labeled carrier of those therapy is emphasized. Meanwhile, the research progress of indomethacin and its combined with targeted radionuclide therapy is also described.

【Key words】Radiotherapy; Combined modality therapy; Indomethacin

肿瘤是严重危害人类健康的疾病之一。尽管现代医学水平不断提高,如各种化疗新药的不断开发、新型放疗设备的不断涌现和分子生物学基因芯片等技术的发展,但肿瘤患者的5年生存率和生活质量的提高仍不太理想,主要原因是缺乏能对肿瘤进行特异而有效治疗的手段。近年来随着亲肿瘤放射性药物的研制开发和应用,利用放射性核素标记的药物对肿瘤进行治疗(即核素靶向内照射治疗),已成为肿瘤综合治疗的一个重要分支。现就核素靶向内照射治疗常用载体最新研究进展予以简要叙述。

## 1 放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)载体

RIT是采用杂交瘤技术制备相关肿瘤的单克隆抗体或采用DNA重组技术制备“人源化”的基因工程抗体,在体外进行直接放射性核素标记或采用螯合剂标记方法获得符合药典要求的标记抗体,将其经一定途径引入体内,与相关肿瘤细胞表面抗原特异结合,利用核素放射出的核射线( $\alpha$ 或 $\beta$

辐射体)的电离辐射生物效应,作用于肿瘤,杀伤或杀死肿瘤细胞<sup>[1]</sup>。

RIT治疗肿瘤的主要优点是:①RIT无需特殊的作用位点,由于放射性核素( $\alpha$ 或 $\beta$ 辐射体)只要结合在部分肿瘤细胞表面,就可能对周围一定射程内未结合的肿瘤细胞有抑制作用,而其他肿瘤免疫治疗方法如毒素或化疗药物的免疫治疗必须进入肿瘤细胞内特定的作用位点才能发挥疗效。②靶向性强、肿瘤与本底放射性摄取比较高和本底低,与外照射治疗比较而言,对正常组织损伤及全身性不良反应轻。

目前RIT研究中常用抗体有:抗胃癌单抗、抗甲胎蛋白单抗、抗神经母细胞瘤单抗、抗胶质瘤单抗SZ-39以及抗人结肠癌单抗MC<sub>3</sub>等<sup>[2]</sup>。其中部分抗体研究已比较成熟,正在进行临床Ⅱ期试验。<sup>131</sup>I标记的抗肝癌鼠单抗(<sup>131</sup>I-HAb18)经选择性插管给药或在靶血管中埋泵给药导向治疗获得了较满意的结果,肝癌完全缓解率3.7%(1/27)、部分缓解率48.1%(13/27)、稳定率14.3%(4/27)、无效率33.3%(9/27)。

RIT目前存在的问题及未来解决途径:由于目前研究所用的单克隆抗体大多为人抗鼠单抗,作

基金项目:辽宁省教育厅重点课题项目(20060919)

作者单位:110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院核医学科

通讯作者:张彩霞(E-mail: wclzcx@163.com)

用于人体后会起人抗鼠抗体(human anti-murine antibody, HAMA)免疫源反应;同时,肿瘤对抗体摄取率相对较低,难以在肿瘤局部达到有效的治疗剂量。目前采用基因工程技术改造鼠类抗体使之“人源化”,这种重构型抗体含鼠蛋白量很低,分子质量较小,进入肿瘤组织穿透力强,并且具有高特异性及高亲和力,产生HAMA的机会小。Andrew等<sup>[9]</sup>利用<sup>125</sup>I及<sup>131</sup>I标记HuA33(结肠癌抗原A33的人源性抗体)对结肠癌患者进行了I期临床试验,结果证实药物迅速且高选择性渗透入存活肿瘤组织及坏死肿瘤组织内,无一例出现HAMA反应。

## 2 受体介导靶向治疗

受体介导靶向治疗肿瘤的原理主要是某些肿瘤组织内富含受体,利用受体与神经递质、激素、药物或毒素等配体相互作用的特性,将放射性核素标记的配体即放射性配基引入肿瘤受体靶器官,形成放射性受体-配体复合物,在肿瘤病灶组织发挥电离辐射生物效应以及受体-配体复合物的药效双向作用,从而达到抑制或杀伤癌细胞的目的。对受体密集的肿瘤有较好的疗效,尤其对广泛和散在转移瘤的治疗优于其他方法<sup>[4]</sup>。

受体介导靶向治疗肿瘤的主要优点:①所有多肽类配体都是化学合成的,克服了RIT的抗体异源性问题;②不同的放射性核素标记的小分子多肽类似物具有对人体不同的功能;③配体具有高度亲和力,保证了放射性核素标记配体的有效浓聚;④肽分子质量小,组织渗透迅速,可以通过生理屏障,更主要的是血液清除快,提高了靶组织/非靶组织比值。

近年来研究最广泛的多肽类配体是生长抑素(somatostatin, SST)类似物,如octreotide、lanreotide、vapreotide等,其靶点为生长抑素受体(SSTR receptor, SSTR)表达阳性的肿瘤组织。人类许多来源于神经内分泌组织、肠、肾脏和前列腺等处的肿瘤可高表达5种不同亚型SSTR中的一种或多种,例如神经内分泌肿瘤常常高表达SSTR2,而肠腺癌更多表达SSTR3或SSTR4<sup>[9]</sup>。

Waldherr等<sup>[6]</sup>对41例神经内分泌肿瘤患者(大多数处于进展期)用<sup>90</sup>Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide分4次进行治疗,总剂量为6000 MBq/m<sup>2</sup>,每次间隔6周,平均随访时间15个月(1~36

个月),结果:治疗的有效率为24%(其中,完全缓解2%,部分缓解22%),轻度反应为12%,病情稳定为49%,病情进展为15%,所有患者对治疗能够耐受,所有吗啡依赖性肿瘤相关性疼痛患者(5例)的疼痛指数明显下降;不良反应有III级血细胞减少症(5%)和注射后短暂呕吐(23%),但始终未观察到III~IV级肾脏功能损害。

Schumacher等<sup>[7]</sup>应用<sup>90</sup>Y-DOTA-Thr3-octreotide治疗2级和3级的进行性脑胶质瘤以及广泛手术切除术的低级胶质瘤:<sup>90</sup>Y-DOTA-Thr3-octreotide局部注射入手术切口内或实体肿瘤组织内,每次注射剂量为555~1875 MBq,累积注射剂量为555~7030 MBq,吸收剂量为76~312 Gy,结果在进行性胶质瘤中,获得至少13~45个月的持续缓解,患者不再需要应用糖皮质激素。

未来随着与肿瘤细胞受体具有高度亲和力的新小分子多肽的不断研发,核素靶向治疗的范围将明显扩大,且逐步向靶向放射治疗-化学治疗、靶向放射治疗-生物治疗等综合作用的方向发展。

## 3 基因治疗及基因靶向核素治疗

基因治疗主要包括免疫基因治疗、多耐药基因治疗、反义寡核苷酸治疗(反义治疗)和自杀基因治疗等,基因靶向核素治疗则是将可以诱导辐射敏感的基因转录启动子导入肿瘤细胞内,诱导本身不摄取放射性核素的肿瘤细胞能够特异性地摄取某一放射性核素,形成具有放射性核素与自杀基因对肿瘤细胞的双重杀灭作用。这种方法为肿瘤基因治疗开辟了一条崭新的途径<sup>[1]</sup>。Boland等<sup>[8]</sup>利用腺病毒载体将钠/碘同向转运体基因导入裸鼠宫颈癌或乳腺癌细胞中,经定量分析,观察到基因转染的肿瘤细胞中核素的积聚量是未转染细胞的4~5倍。Germann等<sup>[9]</sup>以单纯疱疹病毒-胸苷激酶基因为标志基因,用<sup>3</sup>H-1-(2'-脱氧-2'-氟-β-呋喃核糖)-5-氟尿嘧啶为标志基质,研究了单纯疱疹病毒-胸苷激酶基因在Morris肝癌细胞中的表达,实验观察到<sup>3</sup>H-1-(2'-脱氧-2'-氟-β-呋喃核糖)-5-氟尿嘧啶在单纯疱疹病毒-胸苷激酶基因阳性细胞中的积聚比对照组高3~19倍,比环氧鸟苷在同一细胞中的积聚高3~4倍。

大量研究表明,基因核素靶向治疗可以在特定基因的诱导下促使靶细胞特异性地摄取特定放射性

核素,并与自杀基因一起起到对肿瘤细胞的双重杀灭作用,从而达到有效的治疗目的。

#### 4 化学毒性药物联合核素治疗

Wagner<sup>[10]</sup>在2003年美国核医学年会的总结中提出,用放射性核素标记化疗药物,使内照射与化疗相结合来提高疗效,将是今后20年内肿瘤治疗学的最主要进展。正如前面所述,未来多肽受体靶向放射治疗将向受体靶向放射治疗-化学治疗方向及多肽受体靶向放射治疗-生物治疗的方向发展。吲哚美辛(indomethacin)是一种传统的抗炎、抗风湿和解热镇痛的甾体类抗炎药,国内外很多学者经过大量的实验研究和临床观察证实,吲哚美辛对结肠癌、胃癌、肺癌、喉癌、白血病等均有显著的治疗效果,其可能通过抑制环氧合酶2表达、诱导细胞凋亡、抑制细胞增生以及抗氧化作用等综合作用来发挥抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>。

目前,吲哚美辛治疗肿瘤的应用主要集中在以下几方面:①吲哚美辛辅助肿瘤生物治疗,能很好阻断或减轻生物治疗所引起的炎性反应的过程,同时,吲哚美辛具有调整机体免疫状态,刺激机体产生内源性肿瘤坏死因子、白细胞介素2、自然杀伤因子,因而具有直接抗肿瘤和辅助抗肿瘤作用,协同提高肿瘤坏死因子、白细胞介素2等抗肿瘤的疗效;②吲哚美辛具有放疗增敏剂的作用<sup>[12]</sup>。Grégoire等<sup>[13]</sup>报道了联合应用吲哚美辛和氟达拉滨(一种抑制修复放射线引起的染色体破坏的药物)协同放射治疗FSA小鼠肉瘤的疗效,结果发现联合应用吲哚美辛和氟达拉滨可以明显提高放疗的DMF值(即为达到某一生物效应,单纯放射治疗所需剂量与药物加放射治疗时所需剂量的比率),而且未观察到对正常组织的毒性的增加。Kishi等<sup>[14]</sup>报道了应用吲哚美辛联合放射治疗对C3H/Kam鼠FSA肉瘤的疗效,结果显示吲哚美辛可明显提高瘤组织对辐射的敏感性。

国内也有学者将吲哚美辛作为核素标记载体进行了一系列抗肿瘤研究。周丽坤等<sup>[15]</sup>应用<sup>99m</sup>Tc标记吲哚美辛进行了抗肿瘤研究,发现吲哚美辛具有较强的瘤组织亲和性,可选择性聚集于肿瘤组织处,并且在肿瘤组织内存留时间较其他组织明显延长。陈春梅等<sup>[16]</sup>应用微观放射性自显影技术在电镜下观察吲哚美辛在Lewis肺癌内的亚细胞定位,结

果证实吲哚美辛在胞质、胞核及细胞膜上均有较多分布。

以上实验研究成果提示我们:如果将<sup>131</sup>I及<sup>90</sup>Y等适合治疗用途的核素与吲哚美辛络合标记,制成复合体用于治疗肿瘤,理论上具有以下优势:①吲哚美辛作为载体将核素特异性地聚集于肿瘤细胞内或其表面,核素通过其放射出的电离辐射生物效应作用于肿瘤,杀伤或杀死肿瘤细胞;②吲哚美辛同时发挥抑制肿瘤细胞的化学毒性和增强核素的电离辐射效果的作用;③将来进一步研究成受体靶向放射-化学-生物治疗复合体,将在肿瘤局部发挥三重治疗功效,从而达到更好的抗肿瘤作用。

#### 5 结语

目前,肿瘤的综合治疗是医学界极为关注的焦点。大量临床资料表明,肿瘤核素治疗不失为一种能减轻肿瘤患者痛苦、提高患者生存质量和延长生存时间的有效方法。随着基因工程抗体的研制开发、基因靶向核素放射治疗和基因靶向核素放射治疗-化学治疗的运用,可以预测,放射性核素在肿瘤治疗中的应用研究越来越受到国内外学者的重视,其进一步开拓和发展的潜力不可小视。

#### 参 考 文 献

- [1] 王荣福. 肿瘤核素诊治现状与进展[J]. 同位素, 2006, 19(2): 112-118.
- [2] Turnor JH, Martindale AA, Boucek J, et al. <sup>131</sup>I-Anti CD20 radioimmunotherapy of relapsed or refractory non-Hodgkins lymphoma: a phase II clinical trial of a nonmyeloablative dose regimen of chimeric rituximab radiolabeled in a hospital[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2003, 18(4): 513-524.
- [3] Scott AM, Lee FT, Jones R, et al. A phase I trial of humanized monoclonal antibody A33 in patients with colorectal carcinoma: biodistribution, pharmacokinetics, and quantitative tumor uptake[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(13): 4810-4817.
- [4] 王荣福. 肿瘤受体显像//蒋宁一. 肿瘤核医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 256-268.
- [5] Sward C, Bernhardt P, Johanson V, et al. Comparison of [<sup>177</sup>Lu-DOTA, Tyr3]-octroate and [<sup>177</sup>Lu-DOTA, Thy3]-octreotide for receptor-mediated raditation therapy of the xenografted human midgut carcinoid tumor GOT1[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2008, 23(1): 114-120.
- [6] Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. The clinical value of [<sup>90</sup>Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (<sup>90</sup>Y-DOTATOC) in the treat-

级,肌张力正常,鞍区浅感觉减退,肛门括约肌张力正常,足背浅感觉减退,双下肢直腿抬高试验  $30^{\circ}(+)$ ,双侧膝腱反射正常,跟腱反射正常,髌阵挛阴性,巴氏征阴性,视觉模拟疼痛评分8分;CT显示:较2005年11月CT片, $L_5$ 椎弓根部骨质破坏并周围软组织肿块更加明显,椎管狭窄更加明显; $L_5$  PVP+ $^{125}\text{I}$ 粒子植入术后改变,包括骨水泥核在内的椎体整体前脱出(图3)。患者放弃治疗,于2007年4月因肝功能衰竭死亡。

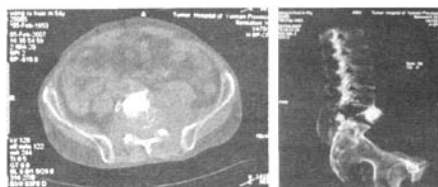


图3 术后14月CT显示 $L_5$ 椎体前脱出,骨水泥核及 $^{125}\text{I}$ 粒子仍然存留于椎体内。

## 2 讨论

脊柱转移瘤是晚期恶性肿瘤最常见的并发症之一,其转移病灶对椎体的侵袭可引起脊柱病理性骨折,侵袭的主要部位是椎体体部,其次是椎弓根部,脊柱稳定性下降,导致剧烈的腰背疼痛甚至神经功能障碍。对于该类患者,采用PVP治疗属于一种较为积极的姑息治疗手段<sup>[1]</sup>,经皮穿刺向病灶椎体内注入骨水泥,可增强椎体强度和脊柱稳

定性,防止塌陷,缓解腰背疼痛,部分恢复椎体高度,可改善患者的生存质量<sup>[2-3]</sup>。针对脊柱转移瘤患者,肿瘤组织在PVP后仍有部分处于存活状态,病灶继续侵袭邻近组织,因此,我们应用 $^{125}\text{I}$ 粒子的近距离放疗特性,加强对椎体部局部肿瘤的杀灭,取得了良好的效果<sup>[4]</sup>,但是这种近距离放疗尚不能控制椎弓根部肿瘤侵害。

本例患者由于残留肿瘤细胞持续侵蚀骨水泥核周围的椎体骨组织,尤其是对椎弓根的破坏,在丧失了椎弓根的对拉力下,导致包括骨水泥核的椎体体部前脱出。这种情况与人工椎体移位相类似,其共同原因是椎体体部/植入体在脊柱纵向压力水平分力作用下导致其移位。在PVP临床实践中,本例实属罕见。

## 参 考 文 献

- [1] 邓钢,何仕诚,滕皋军,等.经皮椎体成形术治疗脊柱恶性肿瘤[J].介入放射学杂志,2005,14(3):261-265.
- [2] 杨祚璋,许建波,袁涛,等.经皮穿刺椎体成形术治疗28例脊柱转移瘤[J].癌症,2005,24(2):194-198.
- [3] 张栋,倪才方,陈珑,等.经皮椎体成形术在椎体肿瘤治疗中的临床应用[J].放射学实践,2008,23(1):69-72.
- [4] 杨祚璋,许建波,马世兴,等.脊柱转移瘤的经皮椎体成形术联合 $^{125}\text{I}$ 粒子植入治疗[J].中华放射医学与防护杂志,2006,26(2):178-179.

(收稿日期:2007-12-24)

(上接第208页)

- ment of neuroendocrine tumors: a clinical phase II study [J]. Ann Oncol, 2001, 12(7): 941-945.
- [7] Schumacher T, Hofer S, Eichhorn K, et al. Local injection of the  $^{90}\text{Y}$ -labelled peptidic vector DOTATOC to control gliomas of WHO grades II and III: an extended pilot study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29(4): 486-493.
- [8] Boland A, Ricard M, Opolon P, et al. Adenovirus-mediated transfer of the thyroid sodium/iodide symporter gene into tumors for a targeted radiotherapy[J]. Cancer Res, 2000, 60(13): 3484-3492.
- [9] Germann C, Shields AF, Grierson JR, et al. 5-Fluoro-1-(2'-deoxy-2'-fluoro-beta-D-ribofuranosyl) uracil trapping in Morris hepatoma cells expressing the herpes simplex virus thymidine kinase gene[J]. J Nucl Med, 1998, 39(8): 1418-1423.
- [10] Wagner HN Jr. 2003 SNM Highlights Lecture: From proof of principle to proof of value[J]. J Nucl Med, 2003, 44(8): 11N-36N.
- [11] Xu MH, Zhang GY. Effect of indomethacin on cell cycle proteins in colon cancer cell lines[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(11): 1693-1696.
- [12] Mima S, Takehara M, Takada H, et al. NSAIDs suppress the expression of claudin-2 to promote invasion activity of cancer cells [J]. Carcinogenesis, 2008, 29(10): 1994-2000.
- [13] Grégoire V, Hunter NR, Brock WA, et al. Improvement in the therapeutic ratio of radiotherapy for a murine sarcoma by indomethacin plus fludarabine [J]. Radiat Res, 1996, 146(5): 548-553.
- [14] Kishi K, Petersen S, Petersen C, et al. Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor [J]. Cancer Res, 2000, 60(5): 1326-1331.
- [15] 周丽坤,张彩霞.氚标记吗啡美辛的亲肿瘤实验研究[J].中华核医学杂志,2004,24(4):209-210.
- [16] 陈春梅,张彩霞,刁尧,等.吗啡美辛对荷瘤小鼠抗肿瘤作用机制的实验研究[J].同位素,2006,19(1):22-27.

(收稿日期:2008-01-23)