

因此,对于宫颈癌术后 SCCA 水平升高的患者,当其他检查不能明确诊断时,应选择 ^{18}F -FDG SPECT-CT 或 PET-CT 检查。

^{18}F -FDG SPECT-CT 的原理与 PET 相同,尽管其诊断效能不如 PET 或 PET-CT,但是费用低廉,临床应用更符合国情,因此仍不失为一种有效的监测手段。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. CA Cancer J Clin. 2003, 53(1): 5-26.
- [2] Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. Oncologist, 2002, 7(4): 342-347.
- [3] Waggoner SE. Cervical cancer. Lancet. 2003, 36(9376): 2217-2225.
- [4] Park DH, Kim KH, Park SY, et al. Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: computed tomography versus positron emission tomography. Korean J Radiol, 2000, 1(1): 51-55.
- [5] Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. Eur J Surg Oncol, 1995, 21(5): 517-522.
- [6] Grisaru D, Almog B, Levine C, et al. The diagnostic accuracy of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. Gynecol Oncol, 2004, 94(3): 680-684.
- [7] Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, et al. Positron emission tomography for evaluating paraaortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. J Clin Oncol, 1999, 17(1): 41-45.
- [8] Chung HH, Jo H, Kang WJ, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. Gynecol Oncol, 2007, 104(3): 529-534.
- [9] 王珍芳, 万卫星, 郁春景, 等. ^{18}F -FDG 符合线路显像在结肠癌术后复发和(或)转移监测中的应用. 中华核医学杂志, 2009, 29(1): 27-30.

(收稿日期: 2009-12-10)

放射性核素标记铃蟾肽在前列腺癌诊治中的研究进展

邢岩 赵晋华

【摘要】 前列腺癌等多种肿瘤细胞表面能过度表达铃蟾肽受体, 因此, 铃蟾肽及其受体可以作为靶点进行放射性核素受体显像及靶向治疗肿瘤, 并成为近年来诊治前列腺癌的研究热点。该文综述了放射性核素标记铃蟾肽在前列腺癌显像及治疗方面的研究进展。

【关键词】 雨蛙肽; 前列腺肿瘤; 放射性核素显像; 近距离放射疗法

Progress of radiolabelled bombesin in diagnosis and treatment of prostate cancer

XING Yan, ZHAO Jin-hua.

(Department of Nuclear Medicine, The First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

【Abstract】 Studies show that high expression of bombesin exist in the face of many kind of tumors such as prostate cancer, so bombesin and its receptor can be used as target in radionuclide receptor imaging and targeted therapy of tumor, and become the focus of prostate cancer research. This article reviews the progress of radiolabelled bombesin in prostate cancer imaging and therapy.

【Key words】 Caerulein; Prostatic neoplasms; Radionuclide imaging; Brachytherapy

前列腺癌是欧美国家男性最常见的恶性肿瘤,也是全球男性继肺癌之后第二大恶性肿瘤^[1]。我国前列腺癌的发病率虽低于西方国家,但随着人口老龄化及生活条件的改善,前列腺癌总体发病率也有逐年增高的趋势^[2], 前列腺癌的诊断和治疗已逐渐

成为医学研究的热点。本文对铃蟾肽(bombesin)在前列腺癌的放射性核素受体显像及靶向治疗领域的研究进展进行综述。

1 铃蟾肽及胃泌素释放肽(gastri-releasing peptide, GRP)受体

铃蟾肽是一种由 14 个氨基酸组成的生物活性多肽, 其序列为 Glu-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-

Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH₂, 于1971年由Anastasi等^[3]从欧洲铃蟾皮肤中首次提取出来,故名铃蟾肽。之后又有研究者在哺乳动物中发现了与之有功能相似的肽类,包括GRP、神经介素B和神经介素C。这一系列多肽的C端是生物活性的关键部位,且C端氨基酸序列非常保守。

铃蟾肽具有广泛的生物学功能,如促进胃肠激素分泌和调节新陈代谢等,最为关键的是它可以作为自分泌或旁分泌生长因子,从而促进各类细胞特别是肿瘤细胞的增殖,因此受到了很多学者的关注。铃蟾肽及其类似物通过与细胞膜表面的G蛋白耦联受体特异性结合,从而发挥其生物学效应。

铃蟾肽受体家族有4个成员:神经介素B受体、GRP受体、铃蟾肽受体3、铃蟾肽受体4,其中前3种受体存在于哺乳动物体内,第4种受体仅存在于两栖动物类^[4]。研究表明,在多种肿瘤(如小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌及胶质细胞瘤等)细胞表面,均存在铃蟾肽受体的过度表达,其中以GRP受体为主^[4]。Markwalder等^[5]通过肿瘤放射自显影方法发现,GRP受体在侵袭性前列腺癌组织中呈高密度表达,而在正常的前列腺组织及前列腺增生组织中,GRP受体绝大多数为阴性。前列腺癌细胞过度表达GRP受体的特性,使铃蟾肽作为放射性核素载体用于前列腺癌的受体显像和靶向治疗成为可能。

2 放射性核素标记铃蟾肽及其类似物

由GRP受体在前列腺癌中过度表达的研究结果提示,铃蟾肽及胃泌素类似物可成为前列腺癌早期诊断及靶向治疗的分子探针。研究显示,对GRP具有拮抗作用的类似物能够抑制GRP受体表达阳性的人前列腺癌PC-3细胞的增殖和生长^[6]。近年来的大量基础及临床研究提示,放射性核素标记铃蟾肽类似物可用于前列腺癌的显像和治疗^[7]。

人工合成的铃蟾肽类似物根据结构不同分为两种类型:第一种类型是将铃蟾肽多肽链切断,仅保留C端7~14位的氨基酸序列,这一序列具有受体识别、信号传递等生物学活性;第二种类型是合成完整的铃蟾肽肽链,然后对其中一个或数个氨基酸序列进行替换。通常认为,第一种类型的铃蟾肽类似物更适合用于体内研究,因为它比第二种类型铃蟾肽类似物的稳定性更好,同时能与GRP受体充

分结合^[8]。

铃蟾肽与合适的螯合物如二亚乙基三胺五乙酸(diethylenetriaminepentaacetic acid, DTPA)或1,4,7,10-四氮杂环十二烷-*N,N',N'',N'''*-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-*N,N',N'',N'''*-tetraacetic acid, DOTA)等耦联后可用于各种放射性核素的标记。用¹¹¹In-DOTA和(或)DTPA耦联的铃蟾肽类似物,具有受体结合特异性高和细胞内滞留时间长等优点^[9]。另外,用⁶⁸Ga-DTPA-铃蟾肽可以用于PET^[10],^{99m}Tc-*N₄*-DTPA-铃蟾肽可用于SPECT^[11]。螯合物DOTA也可用于⁹⁰Y、²¹³Bi和¹⁷⁷Lu等具有治疗作用的放射性核素的标记。

3 铃蟾肽在前列腺癌受体显像中的应用

肿瘤受体显像技术利用适当的放射性核素标记特定配体,并将标记物引入体内,与肿瘤组织表达的特异性受体结合,从而对肿瘤病变组织进行定位和定性诊断。它使临床医学研究进入分子水平,对肿瘤(原发或转移)病灶进行早期定性、定位诊断,判断疗效及其预后。受体显像具有以下优势:①显示肿瘤细胞受体数目、密度和空间分布,在分子水平为肿瘤提供敏感、特异的定位和定性诊断方法,并可预测针对受体靶向治疗的疗效;②较早反映肿瘤细胞代谢变化,早期判断肿瘤治疗疗效;③早期准确判断肿瘤转移病灶的位置。

Zhang等^[12]用¹⁸F-氟苯甲醛-[Lys³]铃蟾肽和¹⁸F-氟苯甲醛-氨基己酸-铃蟾肽(7-14)对前列腺癌PC-3动物模型进行的研究发现,前者在血液中的稳定性为中等水平,在肝脏、肾脏和尿液中会迅速降解;这两种显像剂的血液清除率都很快,前者主要通过肾脏排泄,而后者可通过胆道和肾脏排泄;动态小动物PET结果提示,前列腺癌对前者的摄取在各个时间点都显著高于后者,而且特异性好。

Chen等^[13]用⁶⁴Cu-DOTA-[Lys³]铃蟾肽对前列腺癌PC-3细胞进行受体结合分析发现,⁶⁴Cu-DOTA-[Lys³]铃蟾肽与GRP受体具有良好的亲和力和特异性;对荷瘤裸鼠行小动物PET的结果发现,⁶⁴Cu-DOTA-[Lys³]铃蟾肽能显示肿瘤病灶并具有良好的靶/本底比值。

用⁶⁸Ga-DOTA-铃蟾肽对11例前列腺癌患者行PET发现,在注射显像剂后的30 min以内肿瘤部位即开始显影,此外还发现了转移的淋巴结;显像剂

全部通过肾脏清除,一些患者的胰腺有明显的放射性摄取,还有部分患者在注射后最初 2 min 内有一过性的收缩压轻度下降^[10]。

4 铃蟾肽在前列腺癌核素靶向治疗中的应用

核素靶向治疗是以亲肿瘤的特异载体携带放射性核素,定向作用于肿瘤细胞而达到治疗作用。近年来,许多研究者对铃蟾肽受体介导放射性核素靶向治疗前列腺癌进行了深入的研究^[14]。

Johnson 等^[15]比较了单独使用 ¹⁷⁷Lu-DOTA-奥曲肽-铃蟾肽(7-14)NH₂ 以及联合化疗药物多烯紫杉醇或雌莫司汀对荷前列腺癌 PC-3 大鼠的治疗效果,结果提示,联合化疗与单独使用 ¹⁷⁷Lu-DOTA-奥曲肽-铃蟾肽(7-14)NH₂ 都能使肿瘤体积缩小并延长大鼠的生存期,但联合化疗组效果更显著,这可能是因为化疗药物能将肿瘤细胞阻断在 G₂/M 期,而这时的细胞在整个细胞周期中对射线的敏感性最高。研究同时发现,联合化疗与单独使用 ¹⁷⁷Lu-DOTA-奥曲肽-铃蟾肽 (7-14)NH₂ 对荷瘤大鼠的红细胞、白细胞及血小板计数都没有显著影响。

5 结论

以极少化学量的载体携带适当的放射性核素是核医学显像和治疗的特点。以铃蟾肽及其受体作为靶点进行前列腺癌诊断及治疗的前景乐观,与传统诊断和治疗方法相比,其特异性高,创伤性小。

但是,目前尚存在一些问题需要解决:①提高 T/N 值,提高前列腺癌铃蟾肽受体显像和治疗的特异性和敏感性;②研究适合临床应用的简便标记方法,选用理想的核素及提高标记物在体内的稳定性;③在合成铃蟾肽类似物时,除注意保留 C 端氨基酸序列外,还应注意选择合适的螯合物。

参 考 文 献

- [1] Jadvar H. Molecular imaging of prostate cancer: a concise synopsis. *Mol Imaging*, 2009, 8(2): 56-64.
- [2] 中华医学会泌尿外科分会. 前列腺癌诊断治疗指南. 中华现代外科学杂志, 2006, 3(22): 1839-1856.

- [3] Anastasi A, Erspamer V, Bucci M. Isolation and structure of bombesin and alkytesin, 2 analogous active peptides from the skin of the European amphibians Bombina and Alytes. *Experientia*, 1971, 27(2): 166-167.
- [4] Cornelio DB, Roesler R, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. *Ann Oncol*, 2007, 18(9): 1457-1466.
- [5] Markwalder R, Reubi JC. Gastrin-releasing peptide receptors in the human prostate: relation to neoplastic transformation. *Cancer Res*, 1999, 59(5): 1152-1159.
- [6] Stangelberger A, Schally AV, Djavan B. New treatment approaches for prostate cancer based on peptide analogues. *Eur Urol*, 2008, 53(5): 890-900.
- [7] Schroeder RP, van Weerden WM, Bangma C, et al. Peptide receptor imaging of prostate cancer with radiolabelled bombesin analogues. *Methods*, 2009, 48(2): 200-204.
- [8] Yang YS, Zhang X, Xiong Z, et al. Comparative in vitro and in vivo evaluation of two ⁶⁴Cu-labeled bombesin analogs in a mouse model of human prostate adenocarcinoma. *Nucl Med Biol*, 2006, 33(3): 371-380.
- [9] Duncan JR, Stephenson MT, Wu HP, et al. Indium-111-diethylenetriaminepentaacetic acid-octreotide is delivered in vivo to pancreatic, tumor cell, renal, and hepatocyte lysosomes. *Cancer Res*, 1997, 57(4): 659-671.
- [10] Maecke HR, Hofmann M, Haberkorn U. (68)Ga-labeled peptides in tumor imaging. *J Nucl Med*, 2005, 46 (Suppl 1): 172S-178S.
- [11] Maina T, Nock B, Mather S. Targeting prostate cancer with radiolabelled bombesins. *Cancer Imaging*, 2006, 6: 153-157.
- [12] Zhang X, Cai W, Cao F, et al. ¹⁸F-labeled bombesin analogs for targeting GRP receptor-expressing prostate cancer. *J Nucl Med*, 2006, 47(3): 492-501.
- [13] Chen X, Park R, Hou Y, et al. Micro PET and autoradiographic imaging of GRP receptor expression with ⁶⁴Cu-DOTA-[Lys³] bombesin in human prostate adenocarcinoma xenografts. *J Nucl Med*, 2004, 45(8): 1390-1397.
- [14] Lantry LE, Cappelletti E, Maddalena ME, et al. ¹⁷⁷Lu-AMBA: synthesis and characterization of a selective ¹⁷⁷Lu-labeled GRP-R agonist for systemic radiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med*, 2006, 47(7): 1144-1152.
- [15] Johnson CV, Shelton T, Smith CJ, et al. Evaluation of combined (¹⁷⁷Lu-DOTA-8-AOC-BBN (7-14)NH₂ (2) GRP receptor-targeted radiotherapy and chemotherapy in PC-3 human prostate tumor cell xenografted SCID mice. *Cancer Biother Radiopharm*, 2006, 21(2): 155-166.

(收稿日期: 2010-01-22)