

## ·综述 General review·

 $^{188}\text{Re}$  标记物治疗肝细胞性肝癌的研究进展

李依明, 王 杰, 程 旭, 曹莉明

【摘要】近年来, $^{188}\text{Re}$  标记的放射性药物成为治疗肝细胞性肝癌的讨论热点之一。逐渐增多的研究表明其治疗肝细胞性肝癌具有安全性和有效性,是一种有前景治疗用放射性核素。本文就  $^{188}\text{Re}$  物理特性及其标记物在治疗肝细胞性肝癌的动物实验研究、临床研究及放射性防护等方面的新进展进行总结。

【关键词】铼-188; 肝细胞性肝癌; 核素

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-07-0611-03

**Rhenium-188 based radiopharmaceuticals for the treatment of hepatocellular carcinomas: its recent progress in research** LI Yi-ming, WANG Jie, CHENG Xu, CAO Li-ming. Department of Interventional

Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: WANG Jie, E-mail: liyiming906@163.com

【Abstract】For recent years, the discussion about the rhenium-188 based radiopharmaceuticals has become a hot subject concerning the treatment of hepatocellular carcinomas (HCCs). Numerous researches have indicated that rhenium-188 based radiopharmaceuticals can be safely and effectively employed in the treatment of HCCs. This paper aims to introduce the physical properties of Rhenium-188 and to summarize the recent research progress in treating inoperable HCCs with Rhenium-188, both in clinical and experimental studies, as well as in the radioactive prevention. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 611-613)

【Key words】rhenium-188; hepatocellular carcinoma; nuclide

肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,预后很差。根治性治疗(肝脏移植术、外科切除术)仅适用于 25% ~ 30% 患者,传统非根治性治疗(射频消融、冷冻、微波、经皮无水乙醇注射、经导管动脉内化疗栓塞)用于对肿瘤的局部控制或为肝脏移植术的姑息治疗<sup>[1]</sup>。

近年来,应用放射性核素对 HCC 进行内照射治疗由于不良反应小、疗效明显,逐渐受到临床的关注。放射性核素经肝动脉或经皮穿刺的方式进到肝肿瘤组织,由放射性核素发出的射线产生生物效应而达到治疗作用,同时射线在有效射程内亦可杀死癌灶边缘的癌细胞,从而降低肝癌的局部复发。常用于 HCC 内照射治疗的放射性核素有  $^{188}\text{Re}$  (Rhenium-188, 铼)、 $^{90}\text{Y}$  (Yttrium, 钇)、 $^{131}\text{I}$  (Iodine, 碘)等<sup>[2]</sup>。

$^{188}\text{Re}$  标记物治疗 HCC 与  $^{90}\text{Y}$ 、 $^{131}\text{I}$  等相比具有制

备简便、安全、有效、患者及医护人员无需特殊防护等优点,是一种有前景的肝癌治疗用放射性核素。

$^{188}\text{Re}$  的制备来源于  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  发生器,其物理半衰期( $T_{1/2}$ )为 17.0 h,能够发射 2.12 Mev (71.1%) 和 11.97 Mev (25.6%) 的  $\beta$  射线,能量与  $^{90}\text{Y}$  (99.9% 为  $\beta$  射线,  $E_{\beta\text{max}} = 2.28$  Mev, 平均 0.935 Mev,  $T_{1/2}$  为 64.2 h)相似<sup>[3-5]</sup>。 $^{188}\text{Re}$  发射的  $\beta$  射线能量适中,组织内照射射程短,最大组织射程 11 mm,而 95% 以上在 4 mm 范围内被吸收,对周围组织损伤小,特别适用于内照射治疗;同时发射的 0.155 Mev 的  $\gamma$  射线用于显像及进行核素的生物学分布、辐射剂量及药动学研究。

$^{188}\text{Re}$  标记物可经不同给药途径到达肿瘤组织内,如经动脉灌注栓塞、经皮置入等,经动脉灌注栓塞治疗 HCC,其理论基础在于 HCC 的血供非常丰富,主要依赖于肝动脉供血, $^{188}\text{Re}$  标记碘化油颗粒通过肝动脉注入后, $^{188}\text{Re}$  在癌组织内滞留性良好,集中释放高剂量的  $\beta$  射线的辐射,而周围脏器正常组织细胞损伤较小,同时碘油较长时间滞留于肝癌

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.07.021

作者单位: 210029 南京 南京医科大学第一附属医院放射介入科(李依明、王 杰、曹莉明);核医学科(程 旭)  
通信作者: 王 杰 E-mail: liyiming906@163.com

组织内,从而达到栓塞肿瘤血管和核素内照射的双重作用,增强了  $^{188}\text{Re}$  治疗肿瘤的效果<sup>[6-9]</sup>。

## 1 实验研究

Vanpouille 等<sup>[3]</sup>将  $^{188}\text{Re}$ -SSS 制作成脂质纳米胶囊(LNC $^{188}\text{Re}$ -SSS),获得 98%的纯度(2、24 和 48 h 分别约 97.9%、97.7%和 97.5%),经肝动脉插管注入 HCC 模型的小鼠体内,肝内浓度较高,且在 2 h 时达到最高;灌注 LNC $^{188}\text{Re}$ -SSS 小鼠的生存率 80 MBq 为(118 ± 27) d;120 MBq 为(97 ± 18)d,明显高于对照组  $^{188}\text{ReO}_4$ -(57 ± 24) d;MRI 和大体观察评价肿瘤反应率接近 100%。血管形成在多种肿瘤发病及进展方面具有关键作用<sup>[10]</sup>。HCC 为富血供肿瘤,已被证明受多种血管生长因子作用,包括血管内皮生长因子(VEGF)<sup>[11]</sup>。LNC $^{188}\text{Re}$ -SSS 实验组小鼠的 VEGF 是空白组小鼠的近 1/5,说明其对肿瘤具有良好的抑制作用。因此,该研究进一步证实  $^{188}\text{Re}$  治疗肝癌具有良好的应用前景。

目前的  $^{188}\text{Re}$  标记物的比活度范围多在 50% ~ 70%,其可能产生治疗性强放射综合征,为此很多学者已集中在研发新的可能高产出的放射性药物,包括  $^{188}\text{Re}$ -( $\text{S}_2\text{CPh}$ )( $\text{S}_3\text{CPh}$ )<sub>2</sub> 碘油( $^{188}\text{Re}$ -SSS)、 $^{188}\text{Re}$ -氮双-(二乙基二硫代氨基甲酸-S,S') 碘油( $^{188}\text{ReN-DEDC}$ )、LNC $^{188}\text{Re}$ -SSS 和  $^{188}\text{Re}$  透明质酸( $^{188}\text{Re-HA}$ )等。

Garin 等<sup>[12-13]</sup>研制的  $^{188}\text{Re}$ -SSS 平均活度为(87.0 ± 9.1)%,最高获得(97.0 ± 2.1)%,动物实验发现,动脉内注入后肝脏摄取量明显高于肺和肠道等器官:肝脏组织内注入 24、48 h 的活性比(percentage injected activity present in the organ,IA%)分别为 98 ± 5.8、80.3 ± 3.5,而肺部 24、48 h 的 IA%分别为 2.15 ± 0.6、4.6 ± 1.5,而胃肠道均小于 1%; $^{188}\text{Re}$  在肝内肿瘤组织内聚集明显:肿瘤/非瘤肝组织比(ratio tumor/non-tumoral liver)平均为 3.8 ± 2.3。此与 Meléndez 等<sup>[14]</sup>关于比活度 > 90%的  $^{188}\text{Re}$ -HA 在 C57BL/6 小鼠体内计量学分布研究相似:肝脏内 24 和 72 h 后 IA%分别为 82.43 ± 5.05、69.12 ± 4.09,小肠 24 h 和 72 h 后分别 < 2%和 1%的注射剂量,胃、甲状腺及肺等组织摄取量极少(24 和 72 h 均 < 1%)。 $^{131}\text{I}$  标记碘油与  $^{188}\text{Re}$ -SSS 对照研究显示: $^{188}\text{Re}$ -SSS 碘油与  $^{131}\text{I}$  标记碘油一样主要滞留于肝血窦内<sup>[15-16]</sup>, $^{131}\text{I}$  发出的较短距离粒子可能更适用于小直径肿瘤(直径大约 1.7 cm)。

## 2 临床研究

施乐华等<sup>[17]</sup>将  $^{188}\text{Re}$  胶体通过理化方法均匀包裹于碘化油中,经肝动脉注入 14 例 HCC 患者癌组织的肝供血动脉,结果表明  $^{188}\text{Re}$  随碘化油在肝脏癌灶/正常组织沉积比达 (10 ~ 14): 1,14 例患者的肿瘤缩小率为部分缓解 (partial response,PR)(2 径乘积缩小 50%以上)占 78%(11/14),对机体的不良反应极轻,起到了核素介入内照射治疗作用。

Lambert 等<sup>[18-20]</sup> $^{188}\text{Re}$ -HDD/碘油治疗原发性及转移性肝癌的多中心研究,经动脉注射 (3.6 ± 0.2) GBq $^{188}\text{Re}$ -HDD/碘油 28 h 后肝脏、肺、肾及甲状腺的吸收量分别为 (7.6 ± 2.9) Gy、(4.8 ± 2.6) Gy、(0.3 ± 0.1) Gy 及 (0.2 ± 0.1) Gy;利用 MRI 及 AFP 评估对肿瘤的有效性:10%(1/10)PR(肿瘤最大径减少 41%),60%SD (6/10),经治疗 5 ~ 8 次后基础 AFP 减少 19% ~ 90%。结果亦显示其安全性、有效性及病灶控制满意、不良反应轻微。另一项多个国家和地区的医院组成研究组  $^{188}\text{Re}$ -HDD/碘油用于 185 例 HCC 患者的治疗研究结果发现:以肝脏为剂量限制器官组肝脏毒性较少发生,病灶客观缓解率为 25%,病灶稳定率为 53%<sup>[21-22]</sup>;其对使用剂量进一步研究发现,进展的肿瘤病灶接受的剂量明显低于非进展肿瘤病灶所受剂量<sup>[23]</sup>。此外肝功能不同的患者对  $^{188}\text{Re}$  剂量耐受性亦有差别:Child-Pugh A 级患者对  $^{188}\text{Re}$  剂量耐受性明显高于 Child-Pugh B、C 级患者。其中多中心研究结果显示,70 例无法进行手术治疗的肝癌患者给予 1.8 GBq (50 mCi) ~ 9.8 GBq (265 mCi)  $^{188}\text{Re}$ -HDD 溶液,3 个月生存率为 90%,6 个月为 60%,1 年生存率为 19%,平均延长了 9.5 个月<sup>[21]</sup>。这表明  $^{188}\text{Re}$ -HDD 治疗原发性肝癌和转移性肝癌安全有效,可控制病灶进展,延长患者生存期。

2004 年 Boschi 等<sup>[24]</sup>报道了活度超过 95%的  $^{188}\text{ReN-DEDC}$ ,将其联合 TACE 用于 9 个 HCC 的患者,显示了很好的耐受性。但高活度的  $^{188}\text{Re}$  标记物治疗肝癌患者延长有效中位期及生存率等缺乏大宗实验的证实。

## 3 放射性防护问题

Lambert 等<sup>[18-20]</sup>研究结果显示,放射性药物  $^{131}\text{I}$  和  $^{188}\text{Re}$  在直径 100 cm 范围内外等效剂量率值的分别为 56.8 和 6.8  $\mu\text{Sv/GBqh}$ ,使用  $^{188}\text{Re}$  标记的放射性药物治疗 HCC 的病例中医护工作者和患者的所承受的射线量低。使用  $^{188}\text{Re}$  标记的放射性药物治

疗的患者,留院时间限定在 48 h,且排泄物没有必要放射防护指导。患者及医护人员无需特殊防护

#### 4 问题和展望

近年来从不同标记载体、不同给药途径等对  $^{188}\text{Re}$  治疗肝癌的安全性、有效性及延长患者生存期等进行了大量基础及临床实验,但临床治疗方面,尚缺少  $^{188}\text{Re}$  所标记的放射性药物治疗 HCC 的随机、双盲、与其他放射性药物对照、不同标记物及不同给药途径间的大样本研究,以更好地评价治疗效果,探索最佳标记物及用药途径。

#### 〔参考文献〕

- [1] Cha CH, Saif MW, Yamane BH, et al. Hepatocellular carcinoma: current management[J]. *Curr Probl Surg*, 2010, 47: 10 - 67.
- [2] Lambert B, Bacher K, Defreyne L. Rhenium - 188 based radiopharmaceuticals for treatment of liver tumours[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 53: 305 - 310.
- [3] Vanpouille-Box C, Lacoueille F, Roux J, et al. Lipid nanocapsules loaded with rhenium-188 reduce tumor progression in a rat hepatocellular carcinoma model[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e16926.
- [4] Stabin M. Nuclear medicine dosimetry [J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51: R187 - R202.
- [5] Chakravarty R, Dash A, Pillai MA, et al. Post-elution concentration of  $(^{188}\text{Re})$  by an electrochemical method [J]. *Appl Radiat Isot*, 2010, 68: 2302 - 2305.
- [6] Wang SJ, Lin WY, Chen MN, et al. Biodistribution of rhenium-188 lipiodol infused via the hepatic artery of rats with hepatic tumours[J]. *Eur J Nucl Med*, 1996, 23: 13 - 17.
- [7] Lou C, Chen ZN, Bian HJ, et al. Pharmacokinetics of radioimmunotherapeutic agent of direct labeling mAb  $^{188}\text{Re}$  - HAb18[J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8: 69 - 73.
- [8] 于俊峰, 张茹萍, 戴信兰, 等. 瘤内注射  $^{188}\text{Re}$ -硫化铈混悬液治疗肝癌的实验研究 [J]. *中华核医学杂志*, 2001, 21: 34 - 36.
- [9] 孙晓光, 修雁, 吴元芳, 等. 瘤内注射  $^{188}\text{Re}$  胶体与乙醇和乙酸治疗肝癌的实验研究[J]. *中华核医学杂志*, 2004, 24: 274 - 276.
- [10] Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process[J]. *Curr Mol Med*, 2003, 3: 643 - 651.
- [11] Kaseb AO, Morris JS, Hassan MM, et al. Clinical and prognostic implications of plasma insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 3892 - 3899.
- [12] Garin E, Noiret N, Malbert C, et al. Development and biodistribution of  $^{188}\text{Re}$  - SSS lipiodol following injection into the hepatic artery of healthy pigs [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31: 542 - 546.
- [13] Garin E, Denizot B, Noiret N, et al.  $^{188}\text{Re}$ -SSS lipiodol: radio-labelling and biodistribution following injection into the hepatic artery of rats bearing hepatoma [J]. *Nucl Med Commun*, 2004, 25: 1007 - 1013.
- [14] Meléndez-Alafort L, Nadali A, Zangoni E, et al. Biokinetic and dosimetric studies of  $^{188}\text{Re}$ -hyaluronic acid: a new radiopharmaceutical for treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Nucl Med Biol*, 2009, 36: 693 - 701.
- [15] Garin E, Rakotonirina H, Lejeune F, et al. Effect of a  $^{188}\text{Re}$ -SSS lipiodol/ $^{131}\text{I}$ -lipiodol mixture,  $^{188}\text{Re}$  - SSS lipiodol alone or  $^{131}\text{I}$ -lipiodol alone on the survival of rats with hepatocellular carcinoma[J]. *Nucl Med Commun*, 2006, 27: 363 - 369.
- [16] Liepe K, Brogsitter C, Leonhard J, et al. Feasibility of high activity rhenium-188 - microsphere in hepatic radioembolization [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37: 942 - 950.
- [17] 施乐华, 张志峰, 庄道玲, 等.  $^{188}\text{Re}$ -碘化油治疗原发性肝癌的临床研究[J]. *中华外科杂志*, 2002, 40: 814 - 816.
- [18] Lambert B, Bacher K, De Keukeleire K, et al.  $^{188}\text{Re}$  HDD/lipiodol for treatment of hepatocellular carcinoma: a feasibility study in patients with advanced cirrhosis [J]. *J Nucl Med*, 2005, 46: 1326 - 1332.
- [19] Lambert B, Bacher K, Defreyne L, et al.  $^{188}\text{Re}$  - HDD/lipiodol therapy for hepatocellular carcinoma: a phase I clinical trial[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46: 60 - 66.
- [20] Lambert B, Bacher K, Defreyne L. Rhenium-188 based radiopharmaceuticals for treatment of liver tumours[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 53: 305 - 310.
- [21] Sundram F, Chau TC, Onkhuudai P, et al. Preliminary results of transarterial rhenium-188 HDD lipiodol in the treatment of inoperable primary hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31: 250 - 257.
- [22] Bernal P, Jean-Luc R, Gaj V, et al. Intra-Arterial rhenium-188 lipiodol in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: results of an IAEA-Sponsored multinational study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69: 1448 - 1455.
- [23] Bernal P, Raoul JL, Stare J, et al. International atomic energy agency-sponsored multinational study of intra-arterial rhenium-188-labeled lipiodol in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: results with special emphasis on prognostic value of dosimetric study[J]. *Semin Nucl Med*, 2008, 38: S40 - S45.
- [24] Boschi A, Uccelli L, Duatti L, et al. A kit formulation for the preparation of  $\text{Re-188-lipiodol}$ : preclinical studies and preliminary therapeutic evaluation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Nucl Med Commun*, 2004, 25: 691 - 699.

(收稿日期:2012-01-16)

(本文编辑:俞瑞纲)