

靶向表皮生长因子受体核素显像的临床研究进展

宋祥铭 兰晓莉

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科、分子影像湖北省重点实验室, 武汉 430022

通信作者: 兰晓莉, Email: hzslxl@163.com

【摘要】 表皮生长因子受体(EGFR)在多种恶性肿瘤的发生、发展中有重要作用,目前针对 EGFR 的分子靶向治疗方兴未艾。分子影像可在体揭示 EGFR 表达状态与突变情况,可利用核素标记靶向 EGFR 的分子探针进行显像,其中以¹¹C 标记酪氨酸激酶抑制剂研究为主。利用 PET 对 EGFR 表达与突变情况在体可视化,可无创筛选适合靶向治疗的患者及评价疗效。该文对上述探针的临床研究及临床试验进行综述,总结其临床价值,为未来进一步转化和应用提供依据。

【关键词】 受体,表皮生长因子;同位素标记;抗体,单克隆;蛋白酪氨酸激酶类;发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金(81630049, 82030052)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201207-00436

Clinical research progress on radiopharmaceuticals imaging targeting epidermal growth factor receptor

Song Xiangming, Lan Xiaoli

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Lan Xiaoli, Email: hzslxl@163.com

【Abstract】 Epidermal growth factor receptor (EGFR) plays an important role in the development and occurrence of a variety of malignant tumors. Molecular targeted therapy for EGFR is in the ascendant. Molecular imaging can reveal the expression of EGFR and its mutations *in vivo*. The molecular probes labeled with ⁸⁹Zr, ¹¹C and ¹⁸F are used for imaging and the main research is about tyrosine kinase inhibitors labeled with ¹¹C. PET is used to visualize EGFR expression and mutations *in vivo*, which can noninvasively screen patients suitable for targeting treatment and evaluate efficacy. This paper reviews the clinical researches and trials of these probes, and summarizes the clinical value of imaging methods, hoping to provide the evidence for clinical translation and application in the future.

【Key words】 Receptor, epidermal growth factor; Isotope labeling; Antibodies, monoclonal; Protein-tyrosine kinases; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81630049, 82030052)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201207-00436

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)与肿瘤的发生、转移和血管化等过程密切相关^[1],在多种恶性肿瘤中过表达或突变,已成为靶向治疗的重要靶点之一,相关靶向阻断 EGFR 的抗癌药物发展迅速。然而,并非所有肿瘤患者对 EGFR 分子靶向治疗显示出较好的疗效,治疗效果和耐药的产生与其表达水平高低及突变状态有关^[2]。核素标记靶向 EGFR 显像的主要目的是诊断筛选 EGFR 异常表达及突变患者,从而指导 EGFR 靶向治疗。本综述回顾已开展的临床研究和临床试验的核素标记靶向 EGFR 分子探针,总结目前临床应用状况、程度和效果,对有临床应用前景的分子探针进行横向和纵向比较,为临床转化和应用提供依据。

一、靶向 EGFR 分子探针概述

靶向 EGFR 分子探针研发思路主要有:(1)靶向细胞外配体结构域的单克隆抗体(简称单抗);(2)靶向细胞内酪氨酸激酶结构域的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI);(3)亲合体及其余小分子靶向剂。利用放射性核素标记的靶向 EGFR 进行显像的临床研究见表 1,注册临床试验

见表 2。

二、核素标记 EGFR 单抗

1. 西妥昔单抗。西妥昔单抗是 1 种人鼠嵌合免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G1 单抗,是首个(2004 年)经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的 EGFR 单抗,用于头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)和转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的治疗。

Even 等^[5]对 17 例局部晚期 HNSCC 患者进行⁸⁹Zr-西妥昔单抗 PET/CT 显像发现,EGFR 低表达与高表达组之间 SUV_{mean}(2.1 与 3.0)和 SUV 峰值(peak of SUV, SUV_{peak}; 3.2 与 4.7)存在显著差异。van Loon 等^[7]进一步确定肿瘤对药物的高摄取能力及较好安全性;但⁸⁹Zr-西妥昔单抗的图像质量低,与¹⁸F-FDG 及免疫组织化学结果间一致性较低。有研究认为⁸⁹Zr-西妥昔单抗显像可筛选适合西妥昔单抗治疗的 Kirsten 大鼠肉瘤型三磷酸鸟苷酶家族(Kirsten rat sarcoma GTPase family, KRAS)野生型 mCRC 患者^[4]。但 van Helden

表 1 核素标记 EGFR 显像的临床研究

药物	疾病	核素	剂量 (MBq)	例数	年份	文献
单克隆抗体 (简称单抗)						
西妥昔单抗	结直肠癌	⁸⁹ Zr	36.9±0.8	7	2015	[3]
西妥昔单抗	结直肠癌	⁸⁹ Zr	37±1	10	2015	[4]
西妥昔单抗	结直肠癌	⁸⁹ Zr	54.5±9.6	17	2017	[5]
西妥昔单抗	头颈部鳞状细胞癌	⁸⁹ Zr	37	37	2020	[6]
西妥昔单抗	头颈部鳞状细胞癌	⁸⁹ Zr	60,120	9	2017	[7]
帕尼单抗	结直肠癌	⁸⁹ Zr	37	3	2017	[8]
MAb425	神经胶质瘤	¹¹¹ In	81.4	28	1994	[9]
酪氨酸激酶抑制剂						
厄洛替尼	非小细胞肺癌	¹¹ C	433	1	2011	[10]
厄洛替尼	非小细胞肺癌	¹¹ C	500±50	13	2011	[11]
厄洛替尼	非小细胞肺癌	¹¹ C	256±53	10	2013	[12]
厄洛替尼	非小细胞肺癌	¹¹ C	256±53	17	2016	[13]
厄洛替尼	非小细胞肺癌	¹¹ C	349±46	13	2016	[14]
奥希替尼	健康受试者	¹¹ C	347±51	8	2020	[15]
PD153035	健康受试者	¹¹ C	329.3±77.8	9	2009	[16]
PD153035	非小细胞肺癌	¹¹ C	280.3±113.6	21	2011	[17]
PD153035	神经胶质瘤	¹¹ C	592±37	11	2014	[18]
小分子						
IRS	非小细胞肺癌	¹⁸ F	222	3	2017	[19]
MPG	非小细胞肺癌	¹⁸ F	259	75	2018	[20]

注:EGFR 为表皮生长因子受体,IRS 为 *N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-(2-(2-(4-氟)乙氧基)乙氧基)-乙氧基)-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺,MAb425 为单克隆抗体 425,MPG 为 *N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-(2-(2-(¹⁸F-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺,PD153035 为 4-(3-溴苯氨基)-6,7-二甲氧喹唑啉

表 2 核素标记靶向 EGFR 显像的注册临床试验

药物	疾病	核素	入组 (例)	阶段	状态	注册号	文献
单克隆抗体 (简称单抗)							
西妥昔单抗	头颈部鳞状细胞癌	⁸⁹ Zr	9	I	完成	NCT00691548	[7]
西妥昔单抗	转移性结直肠癌	⁸⁹ Zr	85	I	招募中	NCT02117466	[4]
帕尼单抗	头颈部鳞状细胞癌	⁸⁹ Zr	14	I	进行中	NCT03733210	
帕尼单抗	转移性结直肠癌	⁸⁹ Zr	10	I / II	招募中	NCT03764137	
帕尼单抗	转移性结直肠癌	⁸⁹ Zr	51	II	完成	NCT00326495	[21]
尼妥珠单抗	肺癌/结直肠癌	⁸⁹ Zr	14	I / II	招募中	NCT04235114	
ABT-806	晚期实体肿瘤	¹¹¹ In	18	I	完成	NCT01472003	[22]
ABT-806	神经胶质瘤	⁸⁹ Zr	40	I	未知	NCT03058198	
酪氨酸激酶抑制剂							
厄洛替尼	非小细胞肺癌	¹¹ C	4	N.A	提前终止	NCT01889212	
厄洛替尼	转移恶性肿瘤	¹¹ C	8	N.A	完成	NCT02111889	[12]
奥希替尼	非小细胞肺癌伴脑转移	¹¹ C	8	I	完成	NCT03463525	
ODS2004436	非小细胞肺癌	¹⁸ F	20	0/1	完成	NCT02847377	[23]
亲合体							
Z _{EGFR:1907}	非小细胞肺癌	⁶⁸ Ga	100	I	未知	NCT02916329	
小分子							
MPG	非小细胞肺癌	¹⁸ F	100	I	未知	NCT02717221	
IRS	非小细胞肺癌	¹⁸ F	10	I	完成	NCT03031522	[19]

注:ABT-806 为人源化单克隆抗体 806,N.A 为暂无数据

等^[6]对 37 例预先接受西妥昔单抗治疗的大鼠肉瘤型三磷酸鸟苷酶家族 (rat sarcoma type GTPase family, RAS) 野生型 mCRC 患者 1 周后进行⁸⁹Zr-西妥昔单抗显像,显像阳性组 ($n = 21$) 继续接受西妥昔单抗治疗,仅 52% 表现出治疗获益,而阴性组 ($n = 10$) 中,80% 患者从提高剂量的西妥昔单抗治疗中获益;肿瘤 SUV 与肿瘤大小和无进展生存 (progression-free

survival, PFS) 均无关,提示⁸⁹Zr-西妥昔单抗 PET/CT 显像可能不适合用于指导相关治疗。

2. 人源化单抗 806 (ABT-806)。EGFR III 型突变 (EGFRv III) 是 EGFR 的 1 种常见突变类型,基于鼠源单抗 ch806 改造的重组 ABT-806 可与 EGFRv III 特异性结合, I 期临床试验 (NCT01255657) 验证了其安全性^[24]。对 18 例不同晚期实体

肿瘤患者使用¹¹¹In-ABT-806 分子探针 (ABT-806i) 的临床试验 (NCT01472003) 显示出其在人体内稳定性较好, 正常组织器官内的吸收剂量处于可接受的范围, 对肿瘤组织有良好的靶向性^[22]。

三、核素标记 TKI

1. 厄洛替尼。厄洛替尼于 2004 年经美国 FDA 批准, 是治疗非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 与胰腺癌的第 1 代 EGFR-TKI, 对 EGFR 突变型 (外显子 19 缺失与外显子 21 点突变) 有较好亲和力。

Bahce 等^[12] 对试验前 30 d 内未服用相关 TKI 类药物的 10 例 NSCLC 患者 (5 例携带 EGFR 外显子 19 缺失, 5 例野生型) 行¹¹C-厄洛替尼显像, 突变组肿瘤分布体积定量 [1.76 (1.25~2.93)] 高于野生组 [1.06 (0.67~1.22)], 表明¹¹C-厄洛替尼对 EGFR 外显子 19 缺失突变个体的显像较好。

由于 EGFR 突变个体采用 TKI 治疗后, 发生疾病进展可能性较高, 是否继续厄洛替尼治疗, 需确认患者体内药物敏感的肿瘤组织。Bahce 等^[14] 评估了厄洛替尼药物治疗的 13 例 NSCLC 患者肿瘤对¹¹C-厄洛替尼的摄取, 治疗组肿瘤分布体积 [1.17 (0.53~1.74)] 低于未治疗组 [1.61 (0.77~3.01)]。经治疗后的¹¹C-厄洛替尼肿瘤分布体积较治疗前下降越多, 反映厄洛替尼疗效越好; 但下降数值与预后未发现明确关系。治疗前可进行¹¹C-厄洛替尼显像; 而治疗后¹¹C-厄洛替尼分布下降变化幅度较大 (17%~58%), 且与预后的相关性不明确, 令治疗后显像的必要性大打折扣。

2. 奥希替尼。EGFR-TKI 第 3 代产品奥希替尼对 EGFR 突变型亲和力和特异性明显提高, 对 EGFR 野生型作用极弱, 是首个获美国 FDA 批准用于 EGFR T790M 突变的转移性 NSCLC 患者的药物^[25]; 可有效穿越血-脑屏障, 对脑胶质瘤 (glioblastoma, GBM) 或颅内肿瘤转移灶有治疗潜力^[26]。Varrone 等^[15] 在健康受试者中发现, ¹¹C-奥希替尼可迅速分布到大脑, 灰质摄取高于白质, 表明其可穿透完整的血-脑屏障, 有望显示 EGFR 突变阳性的 NSCLC 脑转移灶。

3. 4-(3-溴苯氨基)-6,7-二甲氧喹唑啉 [N-(3-bromophenyl)-6,7-dimethoxyquinazolin-4-amine, PD153035]。PD153035 是未上市的第 1 代 EGFR-TKI, ¹¹C-PD153035 在动物实验中显示出对 EGFR 的高亲和力与选择性^[27-28], 是目前研究较为深入的 EGFR-TKI 分子探针。

Liu 等^[16] 评估了¹¹C-PD153035 在健康受试者体内分布, 发现其在肺、骨髓和肌肉中摄取很少, 胸部背景干扰低。Meng 等^[17] 对 21 例晚期化疗难治性 NSCLC 患者接受 EGFR-TKI 治疗的研究发现, 基线 SUV_{max} 与总生存期和 PFS 密切相关; SUV_{max} 较高患者的存活时间是 SUV_{max} 较低患者的 2 倍以上。Sun 等^[18] 募集 11 例 GBM 患者, 研究¹¹C-PD153035 的积累与 EGFR 表达水平的关系, 结果显示¹¹C-PD153035 PET/CT 显像可清楚显示 6 例 GBM 患者, SUV_{max} 与免疫组织化学和蛋白印迹的结果均呈高度正相关。

4. ODS2004436。¹⁸F-ODS2004436 是 1 种新型 PET 显像 EGFR-TKI 试剂。0/1 期临床试验 (NCT02847377) 显示¹⁸F-ODS2004436 在所有 EGFR 突变患者 (n=8) 中其肿瘤摄取显著 (肿瘤/本底>1.4), 可观察脑转移, 较¹⁸F-FDG 可提供更多信息^[23]。但目前仍需进一步研究验证其与 EGFR 表达的关系。

四、核素标记靶向 EGFR 小分子

1. Z_{EGFR,1907}。亲合体是基于葡萄球菌蛋白 A (staphylococcal protein A, SPA) 的 Z 结构域 (IgG 结合 B 结构域的模拟区) 人工合成的蛋白质分子, 具有易制备、相对分子质量小、血液清除率高、结构稳定和高亲和力等优势^[29-30]。Z_{EGFR,1907} 是第 2 代靶向 EGFR 胞体外结构域的亲合体分子, 临床试验 (NCT02916329) 使用⁶⁸Ga-1-(1,3-羧丙基)-4,7-羧甲基-1,4,7-三氮杂环壬烷 [1-(1,3-carboxypropyl)-4,7-carboxymethyl-1,4,7-triazacyclononane, NODAGA]-乙酰化 (acetylyze, Ac)-半胱氨酸 (Cys)-Z_{EGFR,1907} 作为新型 PET/CT 分子探针, 探究其在 EGFR 表达状态不同的成年 NSCLC 患者显像中的应用, 目前暂无临床报告发表。

2. ¹⁸F-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-(2-(2-(4-氟)乙氧基)乙氧基)-乙氧基)-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺 [¹⁸F-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(2-(2-(2-(4-fluorine) ethoxy) ethoxy)-ethoxy)-6-(3-morpholinopropoxy) quinazolin-4-amine, IRS]。IRS 基于第 1 代 EGFR-TKI 吉非替尼研制, 与 EGFR 外显子 19 缺失突变结合^[31]。Song 等^[19] 开发的¹⁸F-IRS 分子探针在离体细胞、动物实验中均显示其高稳定性和与 EGFR 外显子 19 缺失突变结合的高特异性; 对 3 例携带有外显子 19 缺失的 NSCLC 患者显像结果显示¹⁸F-IRS 安全性良好, 其主要通过肾脏与肝胆排泄, 肺部背景摄取少, 肿瘤部位显示清晰。临床试验 (NCT03031522) 在具有不同 EGFR 突变状态的原发性和转移性 NSCLC 成年患者中进行¹⁸F-IRS PET/CT 显像, 旨在监测 EGFR 激活突变状态并确定 EGFR-TKI 治疗使 NSCLC 患者受益的程度。

3. N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(2-(2-(2-(¹⁸F-氟乙氧基)乙氧基)乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺) [N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(2-(2-(2-(¹⁸F-fluoroethoxy) ethoxy) ethoxy) ethoxy)-6-methoxyquinazolin-4-amine, MPG]。Sun 等^[20] 研制出基于 PD153035 的新型高度特异性靶向 EGFR 突变型的 MPG。在 75 例 NSCLC 患者中, ¹⁸F-MPG PET/CT 检测 EGFR 突变与活检组织检查之间的一致性达 84.29%。当 SUV_{max} ≥ 2.23 (与<2.23) 时, 患者 EGFR-TKI 治疗获益明显 (中位 PFS: 348 与 183 d)。研究表明¹⁸F-MPG PET/CT 是 1 种精确判断 NSCLC 患者 EGFR 突变状态的有效方法, 可无创识别对 EGFR-TKI 敏感的患者和预后判断。基于其较好的表现, 未来仍需多中心大样本临床试验; 鉴于其肝脏摄取较 FDG 高, 应进一步加强探针水溶性; 进一步探索剂量、显像时间等参数。

五、总结与展望

目前, 各种靶向 EGFR 核素显像的临床研究和临床试验方兴未艾, 获批上市还需要更多前瞻性、多中心临床试验。⁸⁹Zr-西妥昔单抗研究较多, 但临床转化前景不明朗; ¹¹¹In-ABT-806 有望成为筛选 EGFRv III 型突变神经胶质瘤患者的方法; ¹¹C-厄洛替尼或可用于治疗前显像, 但对预后评估显像必要性不足; ¹¹C-PD153035 对 EGFR 突变型靶向性好, 适合进一步转化; 奥希替尼与 ODS2004436 尚需进一步临床试验。国内团队开发的¹⁸F-IRS 和¹⁸F-MPG 显示出与 EGFR 突变型结合的显像优势, 前景较好。

在总结上述临床试验和研究基础上, 笔者发现 EGFR 突变及肿瘤异质性造成传统单抗类和酶类药物显像和治疗

效果不佳。缺乏大样本临床研究、与现有显像手段及实验室检查难以自洽、如何确定图像采集参数和流程规范、何种定量指标能准确真实描述肿瘤的生物学信息仍不明确等制约着其进一步临床转化。对此或可从现有临床应用与研究较为深入的¹⁸F-FDG 中加以借鉴：一方面，¹⁸F-FDG 作为肿瘤显像中的经典探针，对肿瘤 CT 与 PET 图像进行多模态的影像组学分析后，已初步显示其在预测 EGFR 突变类型上的临床价值^[32-33]；此外，可利用¹⁸F-FDG 或其他肿瘤生物标志物联合判断，从多维度真实反映肿瘤 EGFR 表达和突变情况^[34]。

尽管如此，开发特异性更强、灵敏度更高、具有良好体内代谢动力学特征的核素显像剂对 EGFR 靶向进行精准预测和评估是十分重要。基于 EGFR 在肿瘤发生发展中较为确切的机制，其核素显像仍将是研究热点，需要更多基础、临床研究和转化，以及多中心临床试验。期待靶向 EGFR 核素显像能早日获批成为临床用药，为患者的精准诊疗带来益处。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 宋祥铭：研究实施、论文撰写；兰晓莉：研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Wang Z. ErbB receptors and cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1652: 3-35. DOI:10.1007/978-1-4939-7219-7_1.
- [2] Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(3): 282-303. DOI:10.1016/j.ccr.2014.02.025.
- [3] Makris NE, Boellaard R, van Lingem A, et al. PET/CT-derived whole-body and bone marrow dosimetry of ⁸⁹Zr-cetuximab[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(2): 249-254. DOI:10.2967/jnumed.114.147819.
- [4] Menke-van der Houven van Oordt CW, Gootjes EC, Huisman MC, et al. ⁸⁹Zr-cetuximab PET imaging in patients with advanced colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 30384-30393. DOI:10.18632/oncotarget.4672.
- [5] Even AJ, Hamming-Vriese O, van Elmpt W, et al. Quantitative assessment of Zirconium-89 labeled cetuximab using PET/CT imaging in patients with advanced head and neck cancer: a theraagnostic approach[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 3870-3880. DOI:10.18632/oncotarget.13910.
- [6] van Helden EJ, Elias SG, Gerritse SL, et al. [⁸⁹Zr]Zr-cetuximab PET/CT as biomarker for cetuximab monotherapy in patients with RAS wild-type advanced colorectal cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(4): 849-859. DOI:10.1007/s00259-019-04555-6.
- [7] van Loon J, Even A, Aerts H, et al. PET imaging of zirconium-89 labelled cetuximab: a phase I trial in patients with head and neck and lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 122(2): 267-273. DOI:10.1016/j.radonc.2016.11.020.
- [8] Lindenberg L, Adler S, Turkbey IB, et al. Dosimetry and first human experience with ⁸⁹Zr-panitumumab[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 7(4): 195-203.
- [9] Dadparvar S, Krishna L, Miyamoto C, et al. Indium-111-labeled anti-EGFr-425 scintigraphy in the detection of malignant gliomas[J]. *Cancer*, 1994, 73(3 Suppl): 884-889. DOI:10.1002/1097-0142(19940201)73:3+<884::aid-cnrcr2820731320>3.0.co;2-u.

- [10] Weber B, Winterdahl M, Memon A, et al. Erlotinib accumulation in brain metastases from non-small cell lung cancer: visualization by positron emission tomography in a patient harboring a mutation in the epidermal growth factor receptor[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(7): 1287-1289. DOI:10.1097/JTO.0b013e318219ab87.
- [11] 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. DOI:10.1038/bjc.2011.493.
- [12] Bahce I, Smit EF, Lubberink M, et al. Development of [¹¹C]erlotinib positron emission tomography for *in vivo* evaluation of EGF receptor mutational status[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(1): 183-193. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0289.
- [13] Yaqub M, Bahce I, Voorhoeve C, et al. Quantitative and simplified analysis of ¹¹C-erlotinib studies[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(6): 861-866. DOI:10.2967/jnumed.115.165225.
- [14] Bahce I, Yaqub M, Errami H, et al. Effects of erlotinib therapy on [¹¹C]erlotinib uptake in EGFR mutated, advanced NSCLC[J]. *EJNMMI Res*, 2016, 6(1): 10. DOI:10.1186/s13550-016-0169-8.
- [15] Varrone A, Varnäs K, Jucaite A, et al. A PET study in healthy subjects of brain exposure of ¹¹C-labelled osimertinib—a drug intended for treatment of brain metastases in non-small cell lung cancer[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(4): 799-807. DOI:10.1177/0271678X19843776.
- [16] Liu N, Li M, Li X, et al. PET-based biodistribution and radiation dosimetry of epidermal growth factor receptor-selective tracer ¹¹C-PD153035 in humans[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(2): 303-308. DOI:10.2967/jnumed.108.056556.
- [17] Meng X, Loo BW Jr, Ma L, et al. Molecular imaging with ¹¹C-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. DOI:10.2967/jnumed.111.092874.
- [18] Sun J, Cai L, Zhang K, et al. A pilot study on EGFR-targeted molecular imaging of PET/CT with ¹¹C-PD153035 in human gliomas[J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(1): e20-e26. DOI:10.1097/RLU.0b013e3182a23b73.
- [19] Song Y, Xiao Z, Wang K, et al. Development and evaluation of ¹⁸F-IRS for molecular imaging mutant EGF receptors in NSCLC[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3121. DOI:10.1038/s41598-017-01443-7.
- [20] Sun X, Xiao Z, Chen G, et al. A PET imaging approach for determining EGFR mutation status for improved lung cancer patient management[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(431): ean8840. DOI:10.1126/scitranslmed.aan8840.
- [21] Do K, Cao L, Kang Z, et al. A phase II study of sorafenib combined with cetuximab in EGFR-expressing, KRAS-mutated metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(3): 154-161. DOI:10.1016/j.clcc.2015.02.007.
- [22] Gan HK, Burge ME, Solomon BJ, et al. A phase I and biodistribution study of ABT-806i, an ¹¹¹Indium-labeled conjugate of the tumor-specific anti-EGFR antibody ABT-806[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(15_suppl): 2520. DOI:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.2520.
- [23] Cochet A, Isambert N, Foucher P, et al. Phase 0/1 of positron emission tomography (PET) imaging agent [¹⁸F]-ODS2004436 as a marker of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): e24184. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e24184.
- [24] Cleary JM, Reardon DA, Azad N, et al. A phase 1 study of ABT-

- 806 in subjects with advanced solid tumors[J]. Invest New Drugs, 2015, 33(3): 671-678. DOI:10.1007/s10637-015-0234-6.
- [25] Jia Y, Yun CH, Park E, et al. Overcoming EGFR (T790M) and EGFR (C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors [J]. Nature, 2016, 534 (7605): 129-132. DOI: 10.1038/nature17960.
- [26] An Z, Aksoy O, Zheng T, et al. Epidermal growth factor receptor and EGFRv III in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies[J]. Oncogene, 2018, 37 (12): 1561-1575. DOI: 10.1038/s41388-017-0045-7.
- [27] Johnström P, Fredriksson A, Thorell J, et al. Synthesis of [methoxy-¹¹C]PD153035, a selective EGF receptor tyrosine kinase inhibitor[J]. J Labelled Compd Radiopharm, 1998, 41 (7): 623-629. DOI:10.1002/(SICI)1099-1344(199807)41:7<623::AID-JLCR120>3.0.CO;2-Q.
- [28] Dai D, Li XF, Wang J, et al. Predictive efficacy of ¹¹C-PD153035 PET imaging for EGFR-tyrosine kinase inhibitor sensitivity in non-small cell lung cancer patients[J]. Int J Cancer, 2016, 138(4): 1003-1012. DOI:10.1002/ijc.29832.
- [29] Nord K, Nilsson J, Nilsson B, et al. A combinatorial library of an alpha-helical bacterial receptor domain[J]. Protein Eng, 1995, 8 (6): 601-608. DOI:10.1093/protein/8.6.601.
- [30] Ståhl S, Gräslund T, Eriksson Karlström A, et al. Affibody molecules in biotechnological and medical applications [J]. Trends Biotechnol, 2017, 35(8): 691-712. DOI:10.1016/j.tibtech.2017.04.007.
- [31] Xiao Z, Song Y, Wang K, et al. One-step radiosynthesis of ¹⁸F-IRS: a novel radiotracer targeting mutant EGFR in NSCLC for PET/CT imaging[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(24): 5985-5988. DOI:10.1016/j.bmcl.2016.10.084.
- [32] 郭虹霞,任筱璐,张俊萍. ¹⁸F-FDG PET/CT 对肺腺癌患者 EGFR 突变的预测价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(8): 475-479. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200113-00017. Guo HX, Ren XL, Zhang JP. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT for EGFR mutations in patients with lung adenocarcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(8): 475-479. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200113-00017.
- [33] 杨天红,张胤,李淑仪,等. ¹⁸F-FDG PET/CT 影像组学在预测肺腺癌患者 EGFR 突变中的价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(2): 65-70. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-2019-1108-00255. Yang TH, Zhang Y, Li SY, et al. Ability of ¹⁸F-FDG PET/CT radiomic features to differentiate EGFR mutation status in patients with lung adenocarcinoma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(2): 65-70. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191108-00255.
- [34] 丁重阳,李天女,孙晋,等. ¹⁸F-FDG 摄取与甲状腺转录因子-1 表达预测肺腺癌患者表皮生长因子受体突变的价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(2): 92-96. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.004. Ding CY, Li TN, Sun J, et al. Values of ¹⁸F-FDG uptake and thyroid transcription factor-1 expression to predict the mutations of epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(2): 92-96. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.004.

(收稿日期:2020-12-07)

甲状腺癌患者健康相关生活质量研究进展

明慧 余辉 陈援浩

鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)核医学科,黄石 435000

通信作者:陈援浩, Email: 308658502@qq.com

【摘要】 随着全球甲状腺癌(TC)发病率的升高,患者的健康相关生活质量(HRQoL)评估势在必行。由于TC一般预后良好,常被认为是“幸福”的癌症。这种印象常常忽略了患者HRQoL的下降。目前已有不少可用于评价TC患者HRQoL的方法。该文对TC患者HRQoL的影响因素进行梳理(包括手术、放射性碘治疗和内分泌治疗),并对目前的评价工具予以综述,为临床提供参考。

【关键词】 甲状腺肿瘤;生活质量;影响因素分析;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201231-00465

Research progress on health-related quality of life in patients with thyroid cancer

Ming Hui, Yu Hui, Chen Yuanhao

Department of Nuclear Medicine, Huangshi Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, China

Corresponding author: Chen Yuanhao, Email: 308658502@qq.com

【Abstract】 With the increase of global thyroid cancer (TC) incidence, it is imperative to assess these patients' health-related quality of life (HRQoL). Due to the general good prognosis of TC, it is often considered a "good" cancer, but this impression overlooks the associated morbidity. In recent years, various studies have evaluated the HRQoL of TC patients. In this paper, the relevant factors of HRQoL in patients with TC are summarized, including surgery, radioactive iodine therapy and endocrine therapy, and the current assessment tools are also summarized to provide clinical reference.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Quality of life; Root cause analysis; Trends

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201231-00465