

· 新型放射性治疗药物 ·

靶向 HER2 的¹⁷⁷Lu 标记亲和体核素药物的构建及其在荷瘤鼠中的评估

刘嘉月 郭晓轶 朱华 杨志

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科、国家药监局放射性药物研究与评价重点实验室、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142

通信作者:杨志, Email: pekyz@163.com

【摘要】 目的 制备一种基于亲和体的靶向人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的放射性核素治疗药物¹⁷⁷Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-HER2-BCH,初步评估其在 HER2 阳性肿瘤模型中的生物分布、治疗效果及安全性,探讨其用于 HER2 阳性肿瘤治疗的可行性。方法 采用盐酸-乙酸钠缓冲体系完成¹⁷⁷Lu 标记。采用放射性高效液相色谱对标记产物进行质量控制并监测体外稳定性。在 HER2 阳性 NCI-N87 荷瘤鼠模型中进行生物分布实验,以及¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 放射性核素治疗及曲妥珠单抗治疗(简称单抗)治疗。对治疗后小鼠正常器官行组织学分析。采用重复测量方差分析及 Bonferroni 法分析数据。结果 成功获得放射性标记产率>80%、放化纯>98%、体外稳定性良好的¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH。生物分布数据显示,¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 靶向性好,肿瘤摄取高且滞留时间长,注射后 4、24、48 和 96 h 的肿瘤摄取值分别为(11.93±0.46)、(8.65±0.40)、(5.89±0.69)和(3.26±0.36)每克组织百分注射剂量率(%ID/g)。治疗实验显示,¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 治疗可明显抑制肿瘤生长,治疗开始后第 3 天,肿瘤体积明显小于对照组[平均值差值 146.97 mm³; $F=4.02, P=0.016$ (Bonferroni 法校正)],随后 2 组间肿瘤体积的差异随着时间的延长而增大;在整个治疗过程中,¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 治疗组与曲妥珠单抗治疗组间肿瘤体积差异无统计学意义[F 值:0.05~61.21,均 $P>0.017$ (Bonferroni 法校正)]。治疗结束后,小鼠各器官病理检测结果均未见异常。结论 ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 放射性核素治疗在 HER2 阳性荷瘤鼠中表现出良好的抑制肿瘤生长的效果,有望成为 HER2 阳性肿瘤的可替代治疗方式。

【关键词】 胃肿瘤;基因, erbB-2;同位素标记;镓;曲妥珠单抗;小鼠,裸

基金项目:首都卫生发展科研专项(2022-2Z-2154)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240318-00106

Construction of ¹⁷⁷Lu-labeled affibody radiopharmaceutical targeting HER2 and its evaluation in tumor xenografts

Liu Jiayue, Guo Xiaoyi, Zhu Hua, Yang Zhi

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals (National Medical Products Administration), Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Yang Zhi, Email: pekyz@163.com

【Abstract】 Objective To prepare an affinity-based radionuclide therapeutic drug targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), named ¹⁷⁷Lu-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA)-HER2-BCH, and preliminarily evaluate its biodistribution, therapeutic efficacy, and safety in HER2-positive tumor models, in order to explore its feasibility as a radiopharmaceutical for treatment of HER2-positive tumor. **Methods** ¹⁷⁷Lu labeling was accomplished by using a hydrochloric acid-sodium acetate buffer system. The radiochemical purity and *in vitro* stability of the labeled products were analyzed by radio high performance liquid chromatography. Biodistribution, ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH radionuclide targeting therapy, and trastuzumab therapy were performed in the HER2-positive NCI-N87 tumor-bearing mice. Repeated measures analysis of variance and Bonferroni method were utilized to analyze data. **Results** ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH was obtained, with the radiolabeling yield >80%, radiochemical purity >98%, and good *in vitro* stability. Biodistribution data showed that ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH was well targeted, with high tumor uptake and high retention. The tumor uptake values at 4, 24, 72 and 96 h post-injection were (11.93±0.46), (8.65±0.40), (5.89±0.69) and (3.26±0.36) percentage activity of injection dose per gram of tissue (%ID/g), respectively. In the treatment experiment, ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH significantly inhibited tumor growth. On the 3rd day, the tumor volume of mice treated with ¹⁷⁷Lu-DOTA-

HER2-BCH was significantly smaller than that of the control group (mean difference 146.97 mm³; $F=4.02$, $P=0.016$ (Bonferroni correction method)), and then differences of tumor volume between the 2 groups increased with time. The differences of tumor volume between ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH and trastuzumab treatment groups were not statistically significant throughout the treatment process (F values: 0.05–61.21, all $P>0.017$ (Bonferroni correction method)). At the end of treatment, no histological abnormality was seen in all organs of the mice. **Conclusion** ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH radionuclide therapy demonstrates good tumor growth inhibition in HER2-positive tumor-bearing mice, which is expected to be an alternative treatment for HER2-positive tumors.

【Key words】 Stomach neoplasms; Genes, erbB-2; Isotope labeling; Lutetium; Trastuzumab; Mice, Nude

Fund program: Capital's Funds for Health Improvement and Research (2022-2Z-2154)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240318-00106

人表皮生长因子受体 2 (human epithelial growth factor receptor 2, HER2) 的过表达常与肿瘤的发生发展、复发转移和预后不良相关,使其成为肿瘤诊疗的重要靶点^[1-3]。近年来,多种靶向分子探针被研发用于 HER2 表达水平的检测^[4-6],其中 HER2 靶向亲和体探针具有亲和力高、相对分子质量小等优势,表现出良好的 HER2 肿瘤靶向性及特异性,其肿瘤摄取高、靶/非靶比值高,且非特异性摄取清除快^[7-10]。此外,以 HER2 亲和体为载体标记治疗型核素(如¹⁷⁷Lu、¹⁸⁸Re^[11]、¹⁸⁶Re^[12]等)所研发出的 HER2 靶向放射性核素治疗药物,有望实现对 HER2 过表达肿瘤精准、高效杀伤的目标。HER2 靶向亲和体受体放射性核素疗法的出现有望为 HER2 阳性肿瘤患者提供另一种治疗选择^[13]。本研究在前期 HER2 靶向亲和体分子探针的基础上^[9],设计合成了¹⁷⁷Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-HER2-BCH,对其在 HER2 阳性肿瘤模型中的生物分布、治疗效果及安全性进行初步评估,探讨其作为放射性核素药物用于 HER2 阳性肿瘤治疗的可行性。

材料与方法

一、实验材料与仪器

1. 实验试剂。HER2-BCH 的多肽序列为(AEEA)-VDNKFNKEMRNAYWEIALLPNLNNQQKR-AFIRSLYDDPSQSANLLAEAKKLNDAPK [(Acp)-

(Acp)], DOTA-HER2-BCH 前体由上海强耀生物科技有限公司合成,曲妥珠单抗抗体(简称单抗)购自上海罗氏制药有限公司。无水乙腈购自国药集团化学试剂北京有限公司,其他试剂均为国产分析纯。

2. 实验仪器。放射性高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪购自美国 Agilent 公司,ZORBAX Eclipse Plus C18 反向色谱柱(5.0 μm, 250 mm×4.6 mm)购自美国 Agilent 公司; Sep-C18 Light 柱购自美国 Waters 公司;γ 计数器购自美国 Perkin Elmer 公司;无菌滤膜过滤购自德国 Eppendorf 公司。

3. 实验动物。BALB/c 裸鼠(31 只,雌性,5~6 周龄,体质量 16~18 g)购自北京华阜康实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2020-0004。所有动物实验根据北京大学肿瘤医院动物护理和使用委员会批准的方案进行(批准号:EAEC 2022-01)。

二、实验方法

1. ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 的放射性标记。放射性标记过程见图 1。反应管中加入盐酸-乙酸钠缓冲液(pH=4.5)100 μl、前体 200 μg 及¹⁷⁷LuCl₃ 溶液(111~185 MBq),混匀后于 90 °C 下反应 15 min,产物通过 Sep-C18 Light 柱纯化,并用适量生理盐水稀释,经 0.22 μm 无菌滤膜过滤。

2. ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 的质量控制及体外稳定性实验。使用放射性 HPLC 检测纯化后放射性产物的放化纯,取 37~74 kBq 产物进样,以 ZORBAX Eclipse Plus C18 反向色谱柱为固定相,以含体积分

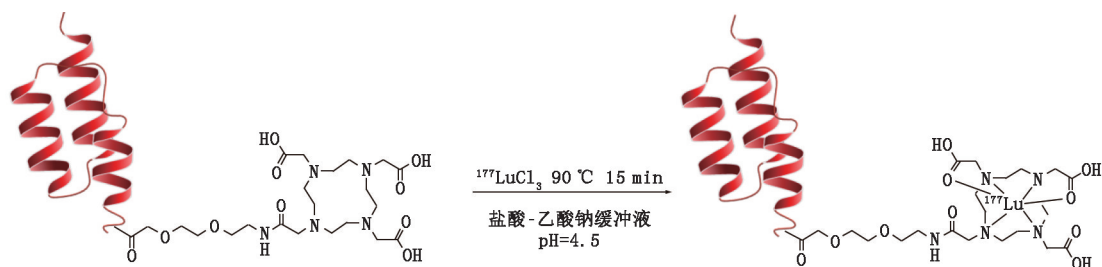


图 1 ¹⁷⁷Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-人表皮生长因子受体 2(HER2)-BCH 的放射性标记过程

数 0.1% 三氟乙酸的乙腈溶液 (A 液) 及含体积分数 0.1% 三氟乙酸的水溶液 (B 液) 为流动相, 流动梯度为: 0~20 min A 液由 15% 增加至 85%, B 液则由 85% 减少至 15%, 保持流速 1 ml/min。取 10 μ l 约含 1.85 MBq 的放射性产物加入到 500 μ l 生理盐水中, 室温下分别温育 2、8、24、48 和 72 h 后取出 37~74 kBq 样品于进样瓶中, 使用放射性 HPLC 检测产物在生理盐水中的放化纯。

3. 荷瘤鼠模型的构建。将处于对数生长期的人胃癌细胞系 NCI-N87 (国家实验细胞资源共享平台提供) 消化并配制成 1×10^8 /ml 细胞浓度的肿瘤细胞悬液, 于裸鼠右腋下进行皮下成瘤, 每只注射 100 μ l 细胞悬液, 待肿瘤体积至约 300 mm³ 时开始实验。

4. 荷瘤鼠的生物分布研究。取 16 只 NCI-N87 荷瘤鼠, 按随机数字表法分为 4 组 (每组 4 只)。每只小鼠经尾静脉注射 ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 1.11 MBq, 分别在注射后 4、24、48 和 96 h 处死, 收集目标脏器和组织, 包括血液、脑、心脏、肝、脾、肺、肾、胃、小肠、大肠、骨、肌肉和肿瘤, 测质量后使用 γ 计数器测定放射性计数, 计算每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)。

5. 荷瘤鼠的治疗实验。取 15 只 NCI-N87 荷瘤鼠, 按随机数字表法分为 3 组 (每组 5 只) 进行给药: (1) ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 组, 每只小鼠尾静脉注射 14.8 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH, 单次给药; (2) 曲妥珠单抗组, 每只小鼠尾静脉注射 500 μ g 曲妥珠单抗, 每 3 d 给药 1 次; (3) 对照组, 每只小鼠尾静脉注射 200 μ l 生理盐水, 单次给药。治疗后每 3~4 d 监测 1 次小鼠体质量及肿瘤体积, 当肿瘤体积超过 1 500 mm³ 或小鼠体质量下降超过原来的 20% 时进行安乐死。

6. 组织学分析。治疗实验结束后, 对各组小鼠进行解剖, 对主要器官 (心、肝、脾、肺、肾) 进行石蜡切片、HE 染色, 观察有无组织学改变。

7. 统计学分析。使用 IBM SPSS 26.0 及 GraphPad prism 9.0 软件进行统计学分析, 数据采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验, 符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用重复测量方差分析及 Bonferroni 法探讨治疗中肿瘤体积及体质量的变化。P<0.05 及 P<0.017 (Bonferroni 法校正) 被认为差异具有统计学意义。

结 果

1. 质量控制及体外稳定性。成功获得放射性标

记产率 > 80%, 放化纯 > 98% 的 ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH, 其比活度为 10.4~20.7 GBq/ μ mol, 产物保留时间为 7.094 min; 其在室温下生理盐水中温育 72 h 后, 放化纯仍高于 95%, 未见显著的游离放射性, 表明其具有良好的体外稳定性。

2. 在荷瘤鼠中的生物分布 (表 1)。¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 注射后 4 h, 肿瘤摄取最高, 摄取值达 (11.93 \pm 0.46) %ID/g; 随时间延长, 其在肿瘤中能够维持较高的摄取, 在注射后 24、48、96 h 仍有 (8.65 \pm 0.40)、(5.89 \pm 0.69)、(3.26 \pm 0.36) %ID/g。肾脏对 ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 的摄取最高, 是其主要排泄器官, 注射后 2 h, 肾脏即有明显摄取, 摄取值达 (194.16 \pm 12.76) %ID/g; 随时间的延长, 肾脏摄取降低, 在注射后 96 h, 摄取值降至 (69.94 \pm 10.27) %ID/g。¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 在其他正常器官的摄取均未超过 1.00 %ID/g, 维持在较低水平。

表 1 ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 注射后不同时间在 NCI-N87 荷瘤鼠中的生物分布 (%ID/g; $\bar{x} \pm s$)

脏器或肿瘤	4 h	24 h	48 h	96 h
血液	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
心	0.04 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00
肝	0.59 \pm 0.07	0.44 \pm 0.09	0.32 \pm 0.03	0.20 \pm 0.08
脾	0.17 \pm 0.03	0.16 \pm 0.02	0.12 \pm 0.10	0.09 \pm 0.02
肺	0.60 \pm 0.21	0.09 \pm 0.01	0.06 \pm 0.03	0.07 \pm 0.03
肾	194.16 \pm 12.76	158.46 \pm 16.02	119.11 \pm 8.33	69.94 \pm 10.27
胃	0.06 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01	0.02 \pm 0.00
小肠	0.11 \pm 0.05	0.12 \pm 0.03	0.06 \pm 0.03	0.04 \pm 0.02
大肠	0.12 \pm 0.02	0.11 \pm 0.02	0.08 \pm 0.02	0.05 \pm 0.02
肌肉	0.06 \pm 0.01	0.06 \pm 0.00	0.07 \pm 0.03	0.01 \pm 0.00
骨	0.17 \pm 0.04	0.23 \pm 0.03	0.19 \pm 0.05	0.11 \pm 0.08
脑	0.00 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
肿瘤	11.93 \pm 0.46	8.65 \pm 0.40	5.89 \pm 0.69	3.26 \pm 0.36

注: 每个时间点小鼠数为 4 只; %ID/g 为每克组织百分注射剂量率, DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸, HER2 为人表皮生长因子受体 2

3. 治疗实验结果 (图 2)。分组和时间的交互作用对肿瘤体积的影响有统计学意义 ($F = 59.54, P < 0.001$)。对照组肿瘤生长最迅速, 在治疗后第 21 天 2 只小鼠因肿瘤体积大于 1 500 mm³ 被施行安乐死; ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 治疗组及曲妥珠单抗治疗组均观察到肿瘤生长明显延缓。治疗后第 3 天, ¹⁷⁷Lu-DOTA-HER2-BCH 治疗组肿瘤体积小于对照组 [平均值差值 146.97 mm³; $F = 4.02, P = 0.016$ (Bonferroni 法校正)], 随后 2 组间肿瘤体积的差异随着时间的延长而增大; 治疗后第 7 天, 曲妥珠单抗治疗组肿瘤体积明显小于对照组 [平均值差值 294.10 mm³;

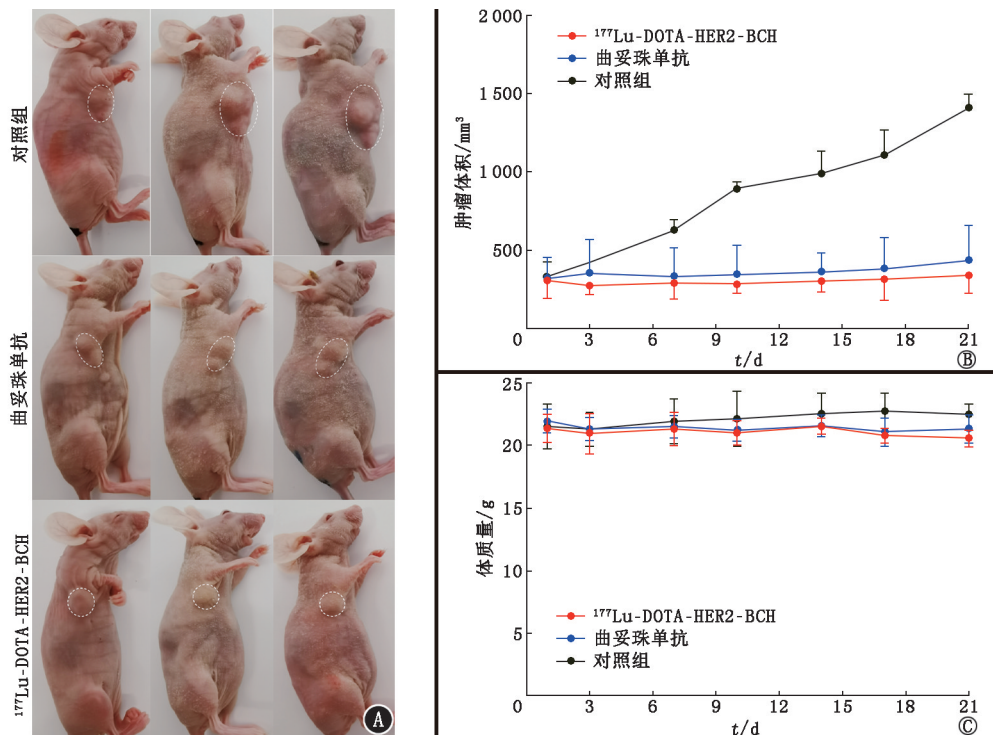


图 2 ^{177}Lu -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-人表皮生长因子受体 2(HER2)-BCH 对 NCI-N87 荷瘤鼠的疗效评估。A.不同治疗方案组中同一小鼠在治疗第 7、14、21 天(从左到右)的肿瘤大小照片(白色虚线圈示肿瘤部位),对照组肿瘤明显增大, ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH 治疗组及曲妥珠单抗治疗组肿瘤大小稳定;B.不同治疗方案组 NCI-N87 荷瘤鼠的肿瘤体积变化曲线,对照组肿瘤生长最迅速, ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH 治疗组及曲妥珠单抗治疗组肿瘤生长明显受抑制;C.不同治疗方案组 NCI-N87 荷瘤鼠的体质量变化曲线,各组小鼠体质量稳定,未见异常改变

$F = 8.05$, $P = 0.007$ (Bonferroni 法校正)], 随后 2 组间肿瘤体积的差异随着时间的延长而增大;在整个治疗过程中, ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH 治疗组与曲妥珠单抗治疗组间肿瘤体积的差异均无统计学意义 [F 值: $0.05 \sim 61.20$, 均 $P > 0.017$ (Bonferroni 法校正)], 但 ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH 治疗组治疗后 21 d 的肿瘤体积相较于最初仅增加了 34.87 mm^3 , 而曲妥珠单抗治疗组增加了 115.00 mm^3 。在整个治疗过程中,3 组小鼠均未观察到明显的体质量下降 (F 值: $0.56 \sim 6.20$, 均 $P > 0.05$)。

4.组织学分析(图 3)。对治疗结束后 3 组小鼠的主要器官进行 HE 染色分析,各组器官均未见组织结构异常,各组间也未见组织学差异。

讨 论

靶向放射性核素治疗已经成为肿瘤精准治疗领域一个极具吸引力的新型策略,放射性核素在病灶处特异性积聚,通过放射性核素产生的电离辐射诱导 DNA 断裂、产生活性氧等导致细胞死亡^[5,14]。 ^{177}Lu -DOTA-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (DOTA-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE)、 ^{177}Lu -

前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-617 等核素治疗药物在临床中的成功应用为 HER2 阳性肿瘤的治疗提供新的思路。HER2 在肿瘤组织中高表达而在正常组织中低或不表达,这为 HER2 靶向放射性核素治疗的可行性提供有力支撑。基于单抗合成的 ^{177}Lu -曲妥珠单抗、 ^{177}Lu -帕妥珠单抗在临床前研究中展现出一定的治疗效果,但存在血液清除慢、正常器官摄取高、肿瘤渗透力有限等不足,临床转化受限^[15-16]。HER2 亲和体相对分子质量小、亲和力高,能够快速外渗和穿透肿瘤,并能够与肿瘤 HER2 靶点强结合,而正常器官中非特异性结合少,具备向核素治疗药物发展的潜力。

^{177}Lu (半衰期 6.7 d) 是放射性核素治疗中临床应用最多的核素之一,其标记方法成熟、可发射 γ 光子,是诊疗一体的理想核素。基于此,本研究探究了 ^{177}Lu 标记 HER2 亲和体放射性核素治疗药物 ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH 的 HER2 靶向特异性及其在 HER2 阳性模型中的生物分布及治疗效果,并与标准 HER2 阳性肿瘤一线用药曲妥珠单抗的疗效进行对比评估。与 HER2 亲和体分子探针的生物分布相似, ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH 展现出良好的肿瘤靶向

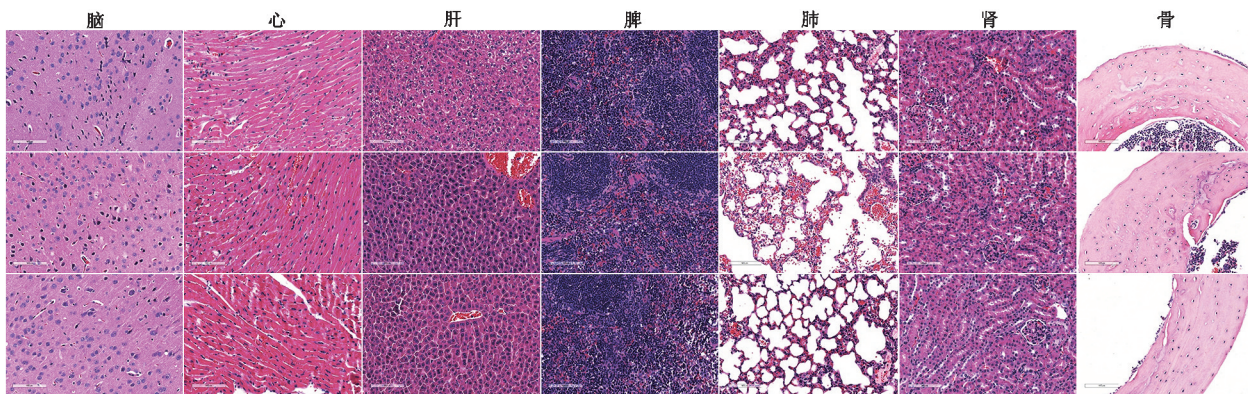


图3 ^{177}Lu -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-人表皮生长因子受体2(HER2)-BCH对NCI-N87荷瘤鼠治疗结束后,不同治疗方案组小鼠主要器官的HE染色图(20 \times ;第1排为 ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH治疗组,第2排为曲妥珠单抗治疗组,第3排为对照组)。结果示各组各器官均未见组织结构异常

性,在注射后4 h,其快速积聚在肿瘤部位,肿瘤摄取可达(11.93 \pm 0.46) %ID/g,而正常器官(除肾脏外)非特异性摄取低,一直维持在1.00 %ID/g以下。由此, ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH能够对肿瘤施加高辐射剂量的同时,使正常器官仅受到较低的电离辐射作用。需要注意的是,肾脏作为 ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH的主要排泄器官,具有较高的摄取,应着重注意肾脏毒性。经过14.8 MBq ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH的治疗后,肾脏组织结构未发生改变,可以认为在该给药剂量下,肾脏吸收剂量低于限值,放射性核素治疗安全性良好。亲和体分子具有排泄快的特点,随时间延长,肾脏对 ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH的摄取有明显降低(注射后96 h,肾脏摄取降为4 h的1/3),但摄取值仍处于较高水平,这使其成为放射性核素治疗的剂量限制器官。为避免肾脏吸收剂量超过限值,放射性核素治疗的应用剂量将会受到限制,这会影响肿瘤最终接受的辐射剂量,使治疗效果受限。因此,临床转化过程中需要探索抗肿瘤活性与适度肾毒性之间的治疗剂量范围和治疗方案(如低剂量分次给药、联合治疗)。除此之外,为预防肾脏毒性的出现,寻找能够在不影响肿瘤摄取的情况下降低肾脏摄取或加快药物从肾脏排泄的方法(如探针修饰、共注射氨基酸、使用利尿剂等)也至关重要。本团队下一步也在尝试进行亲和体结构的修饰,以期获得更具临床转化潜力的HER2靶向核素治疗药物。

对于HER2阳性肿瘤模型, ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH给药后第3天即可显示出明显的抑制肿瘤生长的效果,并且随着时间的延长,能够维持稳定的抑制效果,这与 ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH快速在肿瘤部位高度积聚且能在这肿瘤中有较好的放射性保留相

关。另外,治疗型核素 ^{177}Lu 具有半衰期长的特点(6.7 d),能够使肿瘤接受长时间的电离辐射。与曲妥珠单抗这一经典的HER2靶向治疗相比, ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH展现出不分伯仲的治疗效果。虽然在整个治疗过程中,2组间肿瘤体积的差异没有统计学意义,但 ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH治疗组治疗后21 d的肿瘤体积相较于最初仅增加了34.87 mm³(曲妥珠单抗治疗组增加了115.00 mm³),有望表现出更大的肿瘤治疗潜力,但需要进一步验证及探索。HER2亲和体与曲妥珠单抗的HER2结合位点不同,这为 ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH放射性核素联合曲妥珠单抗治疗提供依据,未来需要对此联合治疗方案的可行性及效果进行研究。

本研究存在以下不足:(1)未进行 ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH在肿瘤模型中的SPECT显像,只进行了生物分布研究该药物在体内的分布特点及肿瘤摄取情况;(2)未进行 ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH在肿瘤模型中的吸收剂量计算,未能直接反映肿瘤及肾脏等重要器官吸收剂量的多少,未来需要收集基础及临床数据进一步验证。

综上所述,本研究结果初步表明基于亲和体的HER2靶向放射性核素治疗药物 ^{177}Lu -DOTA-HER2-BCH在HER2阳性肿瘤模型中显示出良好的抑制肿瘤生长的疗效,且具有较好的安全性,有望为HER2阳性肿瘤治疗提供一种有前景的治疗方法。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘嘉月:研究实施、论文撰写;郭晓轶:研究实施、统计学分析;朱华:研究指导、论文修改;杨志:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast

- cancer: advances and future directions[J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(2): 101-126. DOI:10.1038/s41573-022-00579-0.
- [2] Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies—a role beyond breast cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(1): 33-48. DOI:10.1038/s41571-019-0268-3.
- [3] Zhu Y, Zhu X, Wei X, et al. HER2-targeted therapies in gastric cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876(1): 188549. DOI:10.1016/j.bbcan.2021.188549.
- [4] 石岱,曹庆辉,张颖颖,等. ^{89}Zr 标记 EGFR 及 HER2 抗体用于胃黏液腺癌的 microPET 显像研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(10): 597-601. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210701-00217.
- Shi D, Cao QH, Zhang YY, et al. MicroPET imaging studies of ^{89}Zr -labeled EGFR and HER2 antibodies in gastric mucinous adenocarcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(10): 597-601. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210701-00217.
- [5] Altunay B, Morgenroth A, Beheshti M, et al. HER2-directed antibodies, affibodies and nanobodies as drug-delivery vehicles in breast cancer with a specific focus on radioimmunotherapy and radioimmunodiagnosis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5): 1371-1389. DOI:10.1007/s00259-020-05094-1.
- [6] Tolmachev V, Orlova A, Sörensen J. The emerging role of radionuclide molecular imaging of HER2 expression in breast cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 72: 185-197. DOI:10.1016/j.semcancer.2020.10.005.
- [7] 王立振,徐宇平,潘栋辉,等. ^{68}Ga 标记 HER2 亲和体显像剂的 microPET 显像及生物分布[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(9): 538-544. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191011-00221.
- Wang LZ, Xu YP, Pan DH, et al. MicroPET and biodistribution of ^{68}Ga -labeled human epidermal growth factor receptor 2 binding affibody imaging probe[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(9): 538-544. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191011-00221.
- [8] Zhou N, Guo X, Yang M, et al. ^{68}Ga -ZHER2 PET/CT reveals HER2-positive metastatic gastric cancer with better image quality than ^{18}F -FDG[J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(2): e101-e102. DOI:10.1097/RLU.0000000000002859.
- [9] Liu J, Guo X, Wen L, et al. Comparison of renal clearance of [^{18}F] AIF-RESCA-HER2-BCH and [^{18}F] AIF-NOTA-HER2-BCH in mice and breast cancer patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(9): 2775-2786. DOI:10.1007/s00259-023-06232-1.
- [10] Zhou N, Liu C, Guo X, et al. Impact of ^{68}Ga -NOTA-MAL-MZHER2 PET imaging in advanced gastric cancer patients and therapeutic response monitoring[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(1): 161-175. DOI:10.1007/s00259-020-04898-5.
- [11] Liu Y, Vorobyeva A, Orlova A, et al. Experimental therapy of HER2-expressing xenografts using the second-generation HER2-targeting affibody molecule ^{188}Re -ZHER2:41071[J]. Pharmaceuticals, 2022, 14(5): 1092. DOI:10.3390/pharmaceutics14051092.
- [12] Orlova A, Tran TA, Ekblad T, et al. ^{186}Re -maSGS-Z (HER2:342), a potential Affibody conjugate for systemic therapy of HER2-expressing tumours[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(2): 260-269. DOI:10.1007/s00259-009-1268-9.
- [13] Zhu H, Guo X, Meng X, et al. Is it possible to target HER2 using affibody receptor radionuclide therapy? [M] // Prasad V. Beyond becquerel and biology to precision radiomolecular oncology: festschrift in honor of Richard P. Baum. Berlin: Springer, 2024: 375-380. DOI:10.1007/978-3-031-33533-4_38.
- [14] Sun J, Huangfu Z, Yang J, et al. Imaging-guided targeted radionuclide tumor therapy: from concept to clinical translation[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2022, 190: 114538. DOI:10.1016/j.addr.2022.114538.
- [15] Ray GL, Baidoo KE, Keller LM, et al. Pre-clinical assessment of Lu-labeled trastuzumab targeting HER2 for treatment and management of cancer patients with disseminated intraperitoneal disease [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2011, 5(1): 1-15. DOI:10.3390/ph5010001.
- [16] Persson M, Gedda L, Lundqvist H, et al. [^{177}Lu]pertuzumab: experimental therapy of HER-2-expressing xenografts [J]. Cancer Res, 2007, 67(1): 326-331. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-2363.

(收稿日期:2024-03-18)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书;当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了国家和国家有关实验动物管理和使用的规定,如获得审查批准,应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

本刊编辑部