

放射性药物内照射治疗恶性肿瘤的现状

江苏省肿瘤防治研究所 金稚奎综述 常国钧* 陈智周**审

摘 要: 根据近几年的资料, 阐述了放射性药物内照射治疗恶性肿瘤的进展和水平, 扼要介绍放射免疫治疗目前尚待克服的一些问题。

一、放射免疫治疗

Koprowski^[1]在第14届国际肿瘤会议上指出, 全球已用放射性标记单克隆抗体治疗500多例肿瘤病人, 并近半数有疗效, 可见放射免疫治疗的前景很广阔。

1. 肝癌

1981年以来, Order^[2]多次报告使用¹³¹I-抗铁蛋白抗体治疗肝癌并取得一定疗效, 静注抗体3.44~5.81 GBq (93~157 mCi), 肿瘤与正常组织的积聚为4.8:1, 肝、肿瘤和全身的有效半衰期相应为7.4天和3.6天, 肿瘤受照15~22 Gy, 肝区为4~16 Gy, 全身仅1.1~2.2 Gy。治疗后CT扫描显示肿瘤的缩小比常规化疗和放疗更显著。

Order比较了AFP(+)和(-)肝癌病人对¹³¹I-抗铁蛋白抗体的疗效。46例AFP(+)者中位数存活期为5个月, 其中25例先前未治, 也无转移灶, 最长存活期3.5年; 而59例AFP(-)者, 中位数存活期为7个月, 其中20名先前未治, 未治病人的中位数存活期为10.5个月, 最长存活5年8个月, 提示AFP(-)肝癌病人疗效优于(+)者。105例肝癌病人中的48%在治疗期缓解, 其中7%完全缓解, 41%部分缓解。治后79例经CT检查, 7%病人肿瘤消失, 43%缩小。主要副作用为血小板减少。

Liu等^[3]用¹³¹I-AFP抗体治疗11例晚期肝癌, 其中8例瘤体缩小2~8 cm, 4例

AFP下降, 其中1例降至正常水平, 治疗后存活期为10.8个月, 对照组仅2例瘤体缩小, AFP未下降, 治后存活期分别为2.8个月和4.6个月。Liu等自1985年来又治疗3例, AFP均有下降, 瘤体均缩小, 而对照组3例未见客观指标改善。

¹³¹I-AFP抗体治疗未发现过敏反应和免疫复合物的证据, 多数病人静注抗体后, 诉述肝区隐痛, 但很快消失。1986年上海国际肝癌与肝炎会议揭示: 以¹³¹I-AFP抗体和¹³¹I-铁蛋白抗体治疗, AFP下降占80%左右, 瘤体缩小约占50%以上, 病人均无显著消化道反应和骨髓抑制现象。

2. 黑色素瘤

Larson等^[4]报告, 1981~1985年间以治疗剂量¹³¹I-抗p97Fab治疗21例晚期黑色素瘤病人, 最初10例接受累积剂量>13.8 GBq (374 mCi)的3名病人中, 2名有效, 1名长期稳定。其后在国家卫生研究院(NIH)治疗的11例, 均无显著疗效, 其剂量(每周1次×3周)分别为3.7 GBq (100 mCi)×3 (3例)、5.55 GBq (150 mCi)×3 (3例)、7.4 GBq (200 mCi)×3 (2例), 另3例未完成治疗计划。其毒性反应为WBC和血小板一时性下降, 无肝肾损伤, 也无放射性标记抗体治疗引起的毒性反应。

3. ¹³¹I-抗基因型(抗id)抗体治疗B细胞淋巴瘤

病人被注射¹³¹I-抗id抗体8.58 GBq [232

*南京医学院一附院 **医科院肿瘤医院

mCi (1000mg)], 估计肿瘤受照剂量为600cGy, 全身为120cGy[5]。注射示踪量标记抗体后瘤体部分缩小, 且瘤体随血清基因型蛋白的清除而接近完全消失。此病人治疗后病情缓解了5个月。毒性副作用为治疗后30天发生严重骨髓抑制, 输注预先储存的自身骨髓后, WBC和血小板计数恢复正常。

4. 目前存在的问题

虽然标记单抗在放射免疫治疗中具有广泛发展的前景, 但仍有许多生物学及技术问题需待解决。

①标记单抗的化学稳定性: 电离辐射对标记抗体的稳定性和免疫反应性的效应是由于 ^{131}I 的内照射导致放射自分解所引起的。2%人血清白蛋白加入 ^{131}I -Ab能有效预防免疫反应性的丧失。

②释出射线的速率: 肿瘤对放疗的反应不仅取决于肿瘤的吸收总剂量, 也取决于射线释放的速率。许多作者认为, 必需用短寿命放射性核素治疗以提高疗效。目前有作者用 ^{100}Pd 、 ^{186}Re 及 ^{90}Y 的标记单抗[6]。

③循环肿瘤相关抗原(CTAA)竞争结合标记Ab: 为使标记McAb成为肿瘤的高效治疗剂, 循环中的TAA首先需被消除, 从而使标记Ab在运转过程中不发生竞争结合, 这也是使肝肾的过度照射量降至安全水平的唯一方法。

④继发于放射性标记过程中的Ab反应性改变: 有些作者报告, 标记过程中McAb的免疫反应性丧失达40%~70%, 因而引起Ab在非靶组织中如肝、脾、骨髓和肾的积聚[7, 8]。随着免疫反应性的丧失, 限制了 ^{131}I 抗黑色素Ab的使用。

⑤免疫原性和小鼠McAb的调变(Modulation): 肿瘤细胞被McAb调变的可能性是一个困难的(即使不是不可克服的)问题, 它尚未被实验或临床、体内或体外广泛研究。由于多克隆抗体(PcAb)仅需1次大剂量治疗肿瘤, PcAb又不易失活, 所以

是解决免疫原性和肿瘤调变问题的方向[9]。

二、放射性化合物治疗

1. ^{131}I 治疗分化良好的甲状腺癌详见有关综述[10]。

2. ^{131}I -MIBG治疗恶性嗜铬细胞瘤及其转移灶、神经母细胞瘤及其它神经内分泌肿瘤, 特别是有广泛骨转移引起严重骨痛者。

Sisson[11]于八十年代初率先用 ^{131}I -MIBG治疗嗜铬细胞瘤转移灶, 剂量 $>3.7\text{GBq}/5\text{mg}$ ($100\text{mCi}/5\text{mg}$), 治疗后2名有主观和客观反应。马寄晓[12]认为, 通常剂量可用 7.4GBq (200mCi) 静滴, 疗效不理想可重复治疗, 但总量不应 $>22.2\text{GBq}$ (600mCi)。治疗肾上腺髓质肿瘤时, 肿瘤与肝的放射性比率为680:1, 此种高比率允许使用 7.4GBq (200mCi) 治疗, 而全身仅受 $<0.5\text{Gy}$ 照射[13]。

Beierwaltes[14]认为, ^{131}I -MIBG治疗手术不能切除的嗜铬细胞瘤的目的是减轻症状, 降低血压, 减少儿茶酚胺分泌, 缩小瘤体。但马寄晓指出, 瘤体缩小并不明显。因此, 今后 ^{131}I -MIBG治疗恶性嗜铬细胞瘤的指征是控制高血压, 而并非缩小瘤体。Menensia首先用 $0.74\sim4.44\text{GBq}$ ($20\sim120\text{mCi}$) ^{131}I -MIBG治疗神经母细胞瘤, 6名年龄 >6 岁的骨转移(VI期)儿童中, 1名持续缓解2年余。Beierwaltes[15]发现, 某些病例用 ^{131}I -MIBG治疗比其它方法更有效, 3/11病人客观症状缓解(治疗前后CT扫描), 肿瘤生长减缓, 病人接受的最大剂量为 7.4GBq (200mCi) $\times 3$ 。作者对血清检查表明, 预后差的病人应首选 ^{131}I -MIBG治疗。

3. 肝癌

① ^{131}I -碘化油: ^{131}I -碘化油经肝动脉注入的生物学分布已被研究。按扫描图精确计算, ^{131}I -碘化油积聚于肿瘤、肝、脾, 肿瘤/肝 >10 [16]。

Bourguet等^[17]从¹³¹I-碘化油的生物学分布发现,肝和肺外放射性很少,注射剂量的74%~91%(中位数85%)被肝摄取,肿瘤/肝放射性比率为2.5~5(中位数4),有效半衰期为4~6.5天(中位数4.5天)。注射后的头8天,注射剂量的30%~50%(中位数42%)由尿排出。Park等^[18]研究¹³¹I-碘化油在肝细胞癌(HCC)的生物学分布表明:①¹³¹I-碘化油在体内性质稳定;②有效半衰期为4~6天;肿瘤/非肿瘤放射性比率为5:1~20:1;③注射剂量的5%~15%积聚于肿瘤;④无骨髓摄取。他们治疗60名大块型、多结节和散在型肝癌病人,各种类型肿瘤都有不同程度缩小,腹水消失以及客观症状改善,其中肿块小者疗效显著。

陆继珍等^[19]经肝动脉注射¹³¹I(或¹²⁵I)标记脂质造影剂(碘化油或碘苯脂)治疗20例原发性肝癌。放射性核素显像证实,该种脂质制剂集中滞留于肿瘤内,癌灶与正常肝放射性比值随治疗后时间延长而增高,最高值达7.4(治疗后第15天)。放射性标记碘化油在癌内有效半衰期比碘苯脂为长。临床结果可见,AFP下降占全组86.7%(13/15)。全组75.0%(15/20)的病人在短期内肿瘤得以缩小,肿瘤体积缩小的中位数为48.8%(18%~77.2%)。肿瘤缩小超过50.0%有6例,其中4例已获手术切除。

②⁹⁰Y微球:⁹⁰Y树脂微球(20~30μm)不溶于体液,犬兔动物试验证明其无毒性,生物学分布很好,灌注肝脏后,微球经血流运行,停留在肝实质的末梢毛细血管内。血管丰富的肿瘤接受比正常肝实质高4倍的照射量。Mantravadi等^[20]证明,除1例外,全身扫描证实肝外无核素积聚。15名病人中4名存活(随访期>6个月),全身情况良好。本法比外照射法好,只需进行一次动脉灌注即可。

⁹⁰Y微球治疗选择病人标准:④血管丰富的转移灶;⑤无肝外转移;⑥全身情况良

好;⑦原发癌位于结肠或胃。

Yuan等^[21]报告了19例(18例原发性肝细胞癌,1例转移性结肠癌)经肝动脉注射⁹⁰Y玻璃微球治疗的结果。辐射剂量自40~100Gy,治疗前,应用^{99m}Tc-MAA评价肝外分流是否存在。肿瘤与肝的平均比率为3.1(0.8~8),肿瘤最高吸收剂量为186Gy,平均剂量为85Gy。在治疗后2~6个月的随访期间,所有病人的疼痛均被缓解,3例瘤体缩小,50%病人的AFP水平下降。

③胶体Cr³²PO₄:³²P虽无γ线,但其韧致辐射可供γ相机显像,每克肝的吸收剂量为7.3Gy/37kBq(标准β线剂量公式计算),为预防结肠癌转移至肝,肝需受照45Gy,以达到亚临床杀死癌细胞的剂量,骨髓受照剂量≤6.17cGy,不致引起造血机能抑制,脾比骨髓更抗放射性,未出现任何脏器的形态或功能改变。Mantravadi等^[20]给8名结肠癌术后3个月的病人经导管在肠系膜上动脉注入Cr³²PO₄胶体,注入后核素迅速通过小肠壁进入肠系膜上静脉,然后进入门静脉,一旦胶体颗粒进入肝脏,它们迅速被枯氏细胞吞噬。此注射途径具有减少骨髓和脾摄取的优点。结果表明,³²P注入肝脏是安全、可靠、有效的方法。动脉血放射性<2%,尿排泄<1%。病人治疗后2年未见肝转移或放射性肝炎,但评价长期疗效则为时尚早。

4. 骨肿瘤

①¹⁵³Sm-乙二胺四亚甲基磷酸(¹⁵³Sm-EDTMP):某些作者研究了它缓解人转移性骨癌(原发癌为前列腺和肺癌)的可行性和药代学^[22]。骨肿瘤/正常骨、肿瘤/软组织、正常骨/软组织的比率相应为2.39±0.81、5.98±3.18、2.47±1.01,说明适当剂量的¹⁵³Sm-EDTMP能治疗转移灶引起的疼痛。鼠¹⁵³Sm-EDTMP放射自显影研究表明,在正常和代谢活跃部位骨表现显著的滞留,犬自发性骨肉瘤表现类似的长期滞留。此是产生良好治疗反应的基本因素^[23]。这些

研究结果表明, ^{153}Sm -EDTMP 治疗原发性骨癌的潜在疗效。对人, ^{153}Sm -EDTMP 象 Tc-HDP 一样, 选择性地积聚于转移灶, 从而缓解散在性骨转移灶的疼痛^[24]。

^{153}Sm 的物理性质极佳, 它为 β 发射体 [$E_{\max} = 640$ (30%), 710 (50%), 810 (20%) keV], $T_{1/2}$ 为 1.95 天, 衰变同时发射 103 keV 的 γ 线 (28%), 适合 γ 相机显像。Ketrin^[25] 已用 ^{153}Sm -EDTMP 74 MBq 治疗 5 名转移性骨癌, 均获疗效。

② ^{89}Sr : ^{89}Sr $T_{1/2}$ 为 50.5 天, 几乎为纯 β 粒子, 最大能量为 1.488 MeV, 有少量 γ 线。 ^{89}Sr 在转移灶中的有效半衰期 = $T_{1/2}$ 。Robinson 等^[26] 治疗 204 例转移性骨癌, 剂量为 1.11~1.48 MBq/kg (30~40 $\mu\text{Ci/kg}$), 抑制疼痛的有效率为 80%。毒性反应为血小板计数平均下降 15% (静注 ^{89}Sr 后第 5 周), 但仍在正常范围内。4% 病人发生严重骨髓抑制, 且常与骨髓受累程度与先前广泛外照射及化疗有关。有作者估算, 注射 2.22 MBq/kg 剂量治疗骨转移灶的吸收剂量仅 20~50 Gy, 因此, 预期在此范围内, 剂量越大疗效越佳。

Chen 等^[27] 报告了 ^{89}Sr 治疗转移性骨癌疼痛的经验, 他们静注 1480 MBq/kg (40 $\mu\text{Ci/kg}$) ^{89}Sr , 5 名在首次治疗后 3 个月接受第 2 次同样剂量的治疗。治疗后第 1 个月的镇痛有效率为 83.4%, 第 2 个月降至 77.0%, 第 3 个月再降至 61.6%。疼痛缓解发生于治疗后 1~4 周, 持续数月。1 次治疗剂量的平均有效期持续 4 个月, 而接受 2 次治疗剂量者持续 13 个月。WBC 比治疗前下降 76%, 在第 7 周时回升至 86%。血小板计数在治疗后 4 周降至治疗前的 86%, 7 周后回到原有水平。感兴趣的是 3 个月后再降至治疗前的 86%。 ^{89}Sr 治疗转移性骨癌疼痛很有效, 作者的结果类似 Robinson 的 80% 疗效, 且无显著血液学副作用。

③ ^{186}Re -1-羟基-2-叉-1, 1-二膦酸盐

(^{186}Re -HEDP): ^{186}Re 为反应堆生产, $T_{1/2}$ 为 90.64 小时, β 粒子能量为 1.07 MeV (77%), 0.934 MeV (23%)。主要 γ 线能量为 137 keV (9.2%), 适合 γ 相机显像。 ^{153}Sm 和 ^{186}Re 的膦酸螯合物均表现满意的生物学分布, 即血液清除迅速, 骨选择性摄取, 病灶亲和力高, 局部剂量高, 较短的有效半衰期允许以高剂量率释出辐射剂量, 可分次剂量治疗。用 ^{186}Re -HEDP 治疗能缓解骨转移灶的疼痛^[25]。

参 考 文 献

- 1 Selby P et al. Int Cancer News, 1986; 4: 7
- 2 Order SE et al. J Clin Oncol, 1985; 3 (12):1573-1582
- 3 Liu YK et al. Lancet, 1983; I (8323): 531-532
- 4 Larson SM et al. Nucl Med Biol, 1986; 13(2):207-213
- 5 Eary JE et al. J Nucl Med, 1987; 28: P692
- 6 Fawwaz RA et al. J Nucl Med, 1984; 25 (7):796-799
- 7 Fawwaz RA et al. J Nucl Med, 1985; 26(5):488-492
- 8 Larson SM et al. J Clin Invest, 1983; 72(6):2101-2114
- 9 Fawwaz RA et al. Nucl Med Biol, 1986; 13(4):429-436
- 10 金稚奎. 国外医学·放射医学核医学分册, 1988; 12(1):47-51
- 11 Sisson JC et al. J Nucl Med, 1984; 25 (2):197-206
- 12 马寄晓. 国外医学·放射医学核医学分册, 1988; 12(1):35-38
- 13 Engelstad BL et al. J Nucl Med, 1987; 28(4):P761
- 14 Beierwaltes WH. J Nucl Med, 1985; 26: 421-427
- 15 Beierwaltes WH. Nucl Med Biol, 1987; 14(3):183-190
- 16 Madsen MT et al. J Nucl Med, 1987; 28(4):P582
- 17 Bourguet GJ et al. J Nucl Med, 1987; 28(4):P707
- 18 Park CH et al. Clin Nucl Med, 1986; 11(7):514-517

19. 陆继珍等. 中华核医学杂志, 1991; 11:93
20. Mantravadi RVP et al. Radiology, 1982; 142(3):783-786
21. Yuan AN et al. Proceeding of The Second Sino-American Nuclear Medicine, Beijing, China, 1991; 74,
22. Singh A et al. J Nucl Med, 1987; 28(4):P708
23. Williams A et al. J Nucl Med, 1987; 28(4):P709
24. Singh A et al. J Nucl Med, 1987; 28: P762
25. Ketring AR. Nucl Med Biol, 1987; 14(3):223-232
26. Robinson RG et al. J Nucl Med, 1987; 28(4):P761
27. Chen DCP et al. Proceeding of The Second Sino-American Nuclear Medicine, Beijing, China, 1991; 30

放射性微球内放射治疗肝脏恶性肿瘤

上海中山医院核医学科 顾志平综述 赵惠扬 林 贵审

摘 要: 放射性微球内放射治疗是肝脏恶性肿瘤的一种有效可行的非手术疗法。目前理想的放射性核素为 ^{90}Y 及 ^{32}P , 其中 ^{90}Y 由于能量高, 半衰期较短, 一直为大家所采用。微球材料较有发展前途的是能将核素包在微球本身的生物不降解微球, 如玻璃微球, 其直径多为 $15\sim 35\mu$ 。 ^{90}Y 微球经肝动脉导管注入肝脏, 常用临床剂量以 $50\sim 100\text{Gy}$ 为全肝平均吸收剂量。肿瘤富血管者疗效好, 有胃肠道显像及明显肝-肺分流者为该疗法的禁忌症。

自Phillips(1960年)首次报道外放射治疗对肝脏恶性肿瘤有效后, 外放射治疗曾广泛地应用于临床, 并取得了一定的疗效。但人们很快就发现: 肝脏属外放射敏感脏器(仅次于性腺、骨髓、淋巴及肾脏), 大于 30Gy 的全肝照射很容易引起放射性肝炎, 局部照射也不能超过 50Gy , 而这只能缓解症状, 姑息病灶^[1]。

内放射治疗始于50年代, 方法较多。但目前最有希望的是放射性微球及标有放射性核素的单克隆抗体, 后者尽管在实验研究上取得满意效果, 但临床应用却尚未见效^[2]。

放射性微球是一类含有放射性核素的微粒, 常为球形, 直径在 $15\sim 100\mu$ 之间。它能嵌顿在相应脏器的毛细血管床内, 在局部形成放射栓塞作用(Radioembolization), 很少或不进入其它非靶器官^[3]。

1951年, Muller首先报道了用 ^{198}Au 放射性微球治疗肺癌的情况, 以后经不断实践, 终使放射性微球肝脏内放射治疗得以初

见规模。

一、放射性核素的选择

理想的局部内放射核素应符合如下条件: ①能产生纯 β 射线, 不含 γ 射线。为补偿由于分布不均匀及能使血循环达不到的肿瘤受到有效放射, 必须使用能量很强的核素^[4]; ②核素应为短半衰期型, 以使肿瘤在明显增大前受到绝大部分预计的辐射量^[4]; ③能和微球稳固结合。目前能产生纯 β 射线的核素仅有 ^{90}Y 及 ^{32}P , 前者更理想。 ^{90}Y 辐射纯 β 射线, 半衰期为64.5小时。组织内平均射程为 2.5mm , 最大射程为 10.3mm 。与微球结合较 ^{32}P 和 ^{198}Au 更牢固。其继发 γ 射线既能被体外测得又不会损害医护人员。且87%的能量可在8天内释放, 有效放射持续7个半衰期, 近乎3周。Klein比较 ^{90}Y 和 ^{131}I 标记克隆抗体对HepG2人肝母细胞瘤裸鼠模型的作用, 发现同剂量的 ^{90}Y 可释放7.3倍的 ^{131}I 能量至肿瘤内^[5]。而 ^{32}P 尽管也产生纯 β