

- |   |   |
|---|---|
| 19:248-257  | 34E   |
| 20 Iskandrian AS et al. Am J Cardiol, 1990;<br>66:807-811     | 24 Cuocolo A et al. J Nucl Med, 1992; 33:<br>505-511                |
| 21 Abreu A et al. J Am Coll Cardiol, 1991;<br>18:730-735      | 25 Iskandrian AS. J Nucl Med, 1993; 34(5):<br>743-746               |
| 22 Pennell DJ et al. J Am Coll Cardiol, 1991;<br>18:1471-1479 | 26 Maublant JC et al. Am Heart J, 1993; 125<br>(2, Part 1): 330-335 |
| 23 Wackers FJ. Am J Cardiol, 1992; 70: 30E-                   |   |

## 中子俘获治疗核素—— $^{157}\text{Gd}$

上海中山医院核医学研究室 曾 骏 王凤琴综述 赵惠扬审核

**摘 要:**近10年来 BNCT 研究取得了较大进展,临床研究结果令人乐观,但 BNCT 最大的缺点在于其 T/B 比值不高。 $^{157}\text{Gd}$  作为 NCT 核素具有许多优点,如俘获反应有效截面是 $^{10}\text{B}$ 的66倍;它是一种顺磁性物质,可作为 MRI 的对比剂;在肿瘤组织中浓聚高、T/N 及 T/B 比值高等。 $\text{GdNCT}$  的剂量分布与 BNCT 相似。 $\text{GdNCT}$  有可能被用于脑肿瘤、骨肿瘤及肝癌的治疗,并且可将 Gd 制成针或种子插植某些肿瘤中,这使 NIB 成为现实。

中子俘获治疗(NCT)是将无放射性的化合物引入体内并聚集在肿瘤组织中,然后用中子束辐射肿瘤,使化合物中的某一核素吸收中子后引起俘获反应,并产生次级杀伤性的辐射,从而达到治疗目的的一种治疗方法。其最大的优点是治疗剂量几乎局限于肿瘤组织内,对周围正常组织的影响甚微。 $^{10}\text{B}$ 、 $^3\text{H}$  及  $^6\text{Li}$  均可作为 NCT 的核素<sup>[1]</sup>,其中对 $^{10}\text{B}$  BNCT 已做了大量研究。近年来一种新的 NCT 核素—— $^{157}\text{Gd}$  开始引起了人们的重视,现将 $^{157}\text{GdNCT}$  简要加以介绍。

### 一、NCT 的进展概况

1936年 Locher 等首先提出 NCT 设想,但直到50年代才有试用 NCT 的报道。早期 NCT 主要用于脑胶质瘤治疗,因为 $^{10}\text{B}$  化合物不能通过血脑屏障进入正常脑组织,但能进入并聚集在脑肿瘤中。早期 NCT 主要存在两个问题:①虽然 B 化合物的脑肿瘤浓度

/正常脑组织浓度(T/N)比值较高,但肿瘤/血液浓度(T/B)比值低,以至毛细血管接受较高的辐射剂量而受到损伤;②热中子在到达较深处肿瘤前已在头皮、颅骨中大大衰减,肿瘤接受的剂量远远低于头皮。由于 NCT 缺乏令人满意的结果,美国于六十年代中断了有关研究,但日本仍继续从事这方面研究。

近年来, NCT 研究有了较大的进展,主要体现在三个方面,①放射源:热中子的半值层约2cm,解决热中子组织衰减问题在于发展超热中子流。超热中子在被靶核素俘获前首先被衰减为热中子,即热中子将在一定的深度中产生。典型的峰流量在距离组织浅表的2~3cm 深处,并且超热中子束峰流量和随后的热中子流量也比热中子束高得多<sup>[2,3]</sup>;②新型 B 和 Gd 化合物的合成,旨在提高 T/N、T/B 比值及对肿瘤的特异性。具代表性的有 BSH( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ )<sup>[4]</sup>、BPA(B 标酪氨酸类似物)<sup>[5]</sup>、DTPA<sup>[6]</sup> 及它们标记的单克隆抗体<sup>[7,8]</sup>;③寻找新的、可替代 $^{10}\text{B}$  的靶核素。

最近的 NCT 临床研究取得了令人可喜的成果, Hatanaka 等<sup>[9]</sup>报道 40 例 III ~ IV 级脑胶质瘤<sup>10</sup>BNCT 结果, 5 年和 10 年生存率分别为 58% 和 29%; 而传统外科治疗、放疗和化疗, I ~ IV 级脑胶质瘤的 5 年生存率分别为 58%, 25%, 25% 和 5%<sup>[10]</sup>。虽然 BNCT 的报道结果是乐观的, 但 BNCT 仍存在一些未完全解决的问题: ① T/B 比值低。如大、小动物 (BSH) T/B 比值分别约为 0.5 和 1<sup>[11]</sup>。血液中<sup>10</sup>B 的浓度常大于肿瘤, 结果导致大脑微血管损伤, 同时限制了肿瘤的剂量; ② 分布在细胞间液中的<sup>10</sup>B 原子, 俘获反应后释放的  $\alpha$  粒子的射程约 10 $\mu$ m, 可能达不到一些邻近细胞的核, 如果太多的肿瘤细胞未被杀死, 则肿瘤的复发率将增高。要使<sup>10</sup>B 原子附着在细胞核上是困难的<sup>[12]</sup>; ③ 动物实验提示, BNCT 治疗后, 正常脑组织摄取<sup>10</sup>B 有增加的趋势, 故分次治疗有可能增加正常脑组织的损伤<sup>[13]</sup>, 并且正常组织受到高 LET 的  $\alpha$  粒子和<sup>6</sup>Li 损伤后不易恢复<sup>[12]</sup>。

## 二、<sup>157</sup>Gd 作为 NCT 的靶核素

<sup>157</sup>Gd 中子俘获反应式:  $^{157}\text{Gd} + n_{\text{th}} \rightarrow ^{158}\text{Gd} + \gamma, S, Q \approx 7.94\text{MeV}$ 。Gd 中子俘获反应伴随短暂的  $\gamma$  射线、X 射线、内转换电子及俄歇电子及 Coster Konig 电子<sup>[14, 15]</sup>, 释放最大能量约 7.94MeV。<sup>157</sup>Gd 作为 NCT 的靶核素具有以下特性:

1. <sup>157</sup>Gd 的热中子核反应有效截面为 255 000b, 是<sup>10</sup>B 的 66 倍<sup>[16]</sup>, 因此减少了放射性分布空间。虽然长射程的  $\gamma$  射线降低了 NCT 的局限效应, 但也增加了杀伤肿瘤细胞的机会, 同时使中子诱导短距离治疗 (NIB) 成为可能 (见下述)。 $\gamma$  射线和电子是低 LET 辐射, 暴露在低 LET 辐射的正常组织损伤易恢复<sup>[12]</sup>。俄歇电子有增加局部  $\gamma$  剂量和加强疗效的作用<sup>[12]</sup>。俄歇电子和 Coster Kronig 电子可使 DNA 双螺旋结构破坏, 加强杀伤

肿瘤细胞的能力<sup>[17]</sup>。反应后的产物是非放射性的, 故安全。

2. <sup>157</sup>Gd 是一种顺磁物质, 故常作为 MRI 的对比剂<sup>[18]</sup>。虽然 Gd<sup>3+</sup> 离子毒性高, 但它的螯合物毒性非常低。另外, 如 Gd-DTPA 可在循环中迅速清除, 这不仅提高了安全性, 而且改善了 T/B 比值。在 MRI 领域中, Gd 化学和生理研究将促进 Gd 肿瘤化合物的发展, 它们有可能被用于 NCT。目前这些化合物有 EDTA, DTPA, NOTA, DOTA, TETA, EDTMP 及 HAM 等<sup>[12]</sup>。

3. Gd 在肿瘤组织中浓聚多, T/N 及 T/B 比值高。据估计按 0.5mmole/kg 体重静脉注射 Gd-DTPA 后, 每克人脑肿瘤组织能浓聚约 300 $\mu$ g 的 Gd, T/N 比值很高、T/B 比值约 38<sup>[6]</sup>。Brugger 和 Shih<sup>[19]</sup>指出, 与主要的放疗的方法比较, 如果每克肿瘤组织能浓聚 50 ~ 200 $\mu$ g 的<sup>157</sup>Gd, 则 GdNCT 是一种有益的方法。如每克肿瘤组织能浓聚 250 $\mu$ g 的<sup>157</sup>Gd, 则<sup>157</sup>Gd(n,  $\gamma$ ) 反应对于 2cm 直径或更大的肿瘤至少能释放 2000cGy 的局部  $\gamma$  剂量。

4. 其它: ① Gd-DTPA 和<sup>99m</sup>Tc-DTPA 在体内的分布情况极为相似, 如将这两种化合物混合注入体内, 则 Gd 在体内的分布、浓聚情况可通过显像测定<sup>[20]</sup>。② DTPA 是一种强的配体, 可被共价地连接在 McAb 上, 这使 Gd 标记 McAb 成为可能<sup>[8]</sup>。③ 在有血脑屏障损伤区域, Gd-DTPA 和 Gd-DOTA 能引起组织葡萄糖代谢改变<sup>[21]</sup>, 这对肿瘤治疗会有什么影响, 有待探讨。

## 三、<sup>157</sup>GdNCT 的剂量分布

Matsumoto 等<sup>[22]</sup>用 3cm  $\times$  3cm  $\times$  3cm 肿瘤模型, 含 0 ~ 5 000ppm Gd (最大值 5 000ppm Gd 含 785ppm <sup>157</sup>Gd, 相当于 50ppm<sup>10</sup>B), 对热中子束、超热中子束的中子俘获反应剂量分布做了分析, 并与<sup>10</sup>B 的剂量分布作了比较。当用  $1.5 \times 10^9 \text{cm}^{-2} \text{S}^{-1}$  的热中

子束辐射浅表的肿瘤时,随着 Gd 浓度增加,通过浅表组织和肿瘤的热中子通量率降低,而俘获  $\gamma$  射线剂量率增高。在 5 000ppm Gd 时, $\gamma$  剂量率增加到  $10\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}$ ,比 0ppm Gd 时高 5 倍。但 Gd 浓度增加与  $\gamma$  剂量增加无线性关系,因为高浓度 Gd 可使热中子通量率降低。当肿瘤在 2~5cm 深处时,浅表组织的热中子通量率几乎不受 Gd 浓度影响。使用  $3\times 10^9\text{cm}^{-2}\text{S}^{-1}$  通量率的热中子束的情况与上述相似,但 T/N 剂量比值要比热中子束高。另外,在 2~5cm 深的肿瘤处(含 5 000ppm Gd),能产生  $2\times 10^9\text{cm}^{-2}\text{S}^{-1}$  通量率的热中子,局部  $\gamma$  剂量可达  $15\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}$ 。与 BNCT 剂量分布比较,GdNCT 的肿瘤与正常组织交界处的辐射剂量下降斜率小。

Shih 和 Brugger<sup>[12]</sup> 报道了 Missouri 大学的研究结果,并比较了 Gd 和 B 的 NCT 剂量分布情况:3.5cm 和 1cm 直径的肿瘤模型,含 162.5ppm  $^{157}\text{Gd}$  (据估计,用通常剂量的 Gd-DTPA,脑肿瘤能摄取 300ppm Gd<sup>[19]</sup>),肿瘤中心处热中子通量分别为  $5.17\times 10^{10}\text{n}/\text{cm}^2$  和  $1.03\times 10^{11}\text{n}/\text{cm}^2$ 。结果表明,俄歇电子可使局部  $\gamma$  剂量增加 10%,并且其效应在距离肿瘤中心 1.75cm (3.5cm 直径肿瘤模型) 和 0.5cm (1cm 直径肿瘤模型) 处急剧下降。短暂的  $\gamma$  剂量受肿瘤大小的影响,大的肿瘤  $\gamma$  剂量大,小的肿瘤则相反。所以,用 GdNCT 治疗较小的肿瘤时,要求肿瘤组织有更高的 Gd 浓聚。俄歇电子剂量不受肿瘤大小影响,而只与 Gd 浓度有关。另外,两个 4cm 直径的肿瘤模型,分别含 150ppm  $^{157}\text{Gd}$  和 30ppm  $^{10}\text{B}$ ,中子通量为  $5\times 10^{12}\text{n}/\text{cm}^2$ 。GdNCT 的肿瘤吸收剂量  $> 3 000\text{cGy}$  (未包括俄歇效应),BNCT 的肿瘤吸收剂量  $> 2 000\text{cGy}$ 。这两种方法的 T/N 剂量比值和 T、N 交界处的剂量下降斜率基本相当。

#### 四、 $^{157}\text{GdNCT}$ 的临床前期研究与设想

1. 脑肿瘤:如上所述,Gd 在脑肿瘤内浓

聚高,T/N 及 T/B 比值高,局部治疗剂量至少  $2 000\text{cGy}$ 。Takagaki<sup>[23]</sup> 报道,GdNCT 对培养的  $\text{T}_{98}\text{G}$  脑肿瘤细胞有理想的细胞毒效应。给患 9L 脑肿瘤的实验鼠注射 Gd-DTPA,并用中子治疗可延长实验鼠的生存时间。

2. 骨肿瘤:Gd-EDTMP 是一种很强的骨亲和剂,静脉注射  $100\mu\text{mol}/\text{kg}$  的 Gd-EDTMP 后,20% 的 Gd-EDTMP 将被骨骼摄取<sup>[24]</sup>,即相当于每克骨组织浓聚  $31.4\mu\text{g}$  的  $^{157}\text{Gd}$ 。若 Gd-EDTMP 在骨肿瘤中的浓聚与 Sm-EDTMP 相似(T/N=20)<sup>[25]</sup>,则每克骨肿瘤中的  $^{157}\text{Gd}$  含量为  $628\mu\text{g}$ 。如肿瘤处热中子量为  $5\times 10^{12}\text{n}/\text{cm}^2$ ,则能释放  $4 000\text{cGy}$  的  $\gamma$  剂量到 2cm 直径或更大的肿瘤。

3. 肝癌:用  $^{90}\text{Y}$  制成的微胶体证明,其经肝动脉直接注入时,几乎全部进入肝脏。根据这一结果,将  $^{157}\text{Gd}_2\text{O}_3$  用于微胶体合成来替代  $^{90}\text{Y}$ ,则每克肝组织浓聚  $^{157}\text{Gd}$  的量可达  $35.7\mu\text{g}$ ,肝癌的浓聚量为正常肝组织的 4 倍,对于 3.4 的半径的肿瘤(肿瘤处热中子流量为  $5\times 10^{12}\text{n}/\text{cm}^2$ ),可接收  $5000\text{cGy}$  的  $\gamma$  剂量,正常组织则接受  $2000\text{cGy}$ <sup>[12]</sup>。

4. Gd-DTPA 标记 McAb: DTPA 是一种较强的配体,并能与 McAb 共价结合,每 mol 的抗体能结合 42.5mol 的 DTPA,并且在体处 McAb 能保持 90% 的活性<sup>[6]</sup>。据报道,注射 Gd 标记抗体,即使 0.1% 的抗体定位于移植肿瘤细胞上,移植肿瘤细胞的 Gd 浓聚量为  $1\times 10^{-5}\text{mol}/\text{L}$ <sup>[26]</sup>。但有人认为,目前 Gd 标记 McAb 还不大可能被用于 GdNCT<sup>[12]</sup>。

5. NIB:短距离治疗是治疗前列腺、乳房、子宫颈、阴道及头颈部肿瘤的一种主要治疗方法。在美国,估计每年有 50 000 人进行短距离治疗,但短距离治疗有其局限性,如个人剂量大、病人需要隔离、剂量受到了限制、分阶段治疗受限制。将 Gd 制成针或种子植入肿瘤中,结合 GdNCT 诱导插植治疗,可以弥补插植治疗的缺陷,提高治疗效果。Shih

和 Brugger 报道<sup>[27]</sup>,用 9-Gd 针法 NIB(9 根 Gd 针平行排列植入肿瘤中),体表超热中子量为  $5 \times 10^{12} \text{n/cm}^2$ ,可释放  $> 5000 \text{cGy}$  的  $\gamma$  剂量到  $40 \text{cm}^3$  的治疗体积,并且正常组织衰减与  $^{60}\text{Co}$  插植治疗一样好。

总之, $^{157}\text{Gd}$  作为 NCT 核素具有许多优点,但也存在有待解决的问题,如① $^{157}\text{Gd}$  俘获反应的  $\gamma$  线射程长,能释放能量到周围正常组织,高的 T/N 比值可使正常组织剂量减少;②Gd 在肿瘤中的具体剂量仍不清楚,需要进一步论证 Gd 在肿瘤中的剂量分布,这对治疗估计很重要;③低 LET 的  $\gamma$  线在缺氧组织中的疗效略差, $\alpha$  粒子和  $^6\text{Li}$  无此“氧效应”<sup>[12]</sup>;④要使 McAb 结合大量的 Gd 并不改变其活性以满足 NCT 治疗的要求仍有困难,解决方法之一是使 Gd 以“簇”的形式结合在 McAb 上<sup>[12]</sup>。另外,有人建议采用 BNCT 和 GdNCT 结合的方法,以弥补它们各自不足并能提供一种更好的治疗模式。

#### 参 考 文 献

- 1 赵惠扬等.核医学.第一版.上海:上海科学技术出版社,1981:900
- 2 Perks CA et al. Br J Radiol,1988;61:1115-1126
- 3 Fairchild RG et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1985;11:831-840
- 4 Hatanaka H et al. Boron-Neutron Capture Therapy for Tumours, Japan; Nishimura, 1986:77-106
- 5 Mishima Y et al. Boron-Neutron Captutr Therapy for Tumours, Japan: Nishimura, 1986:429-440
- 6 Weinmann HJ et al. Physiol Chem Phys Med NMR,1984;16:167-172
- 7 Pettersson ML et al. J Immunol Methods, 1990;126:95-102
- 8 Manabe YLC et al. Biochim Biophys Acta, 1986;883:460-467
- 9 Hatanaka H et al. Proceedings of the 2nd International Symposium on Neutron Caprure Therapy, Japan; Nishimura, 1986: 447-449
- 10 McDonald JV et al. In Clinical Oncology. 6th, Atlanta GA: American Cancer Society,1983:262-278
- 11 Dewit L et al. Eur J Cancer,1990;26:912-914
- 12 Shih JA and Brugger RM. Med Phys, 1992;19:733-744
- 13 Hatanaka H et al. Acta Oncol,1991;30: 375-378
- 14 Greenwook RC et al. Nuclear Physics, 1978;A304:372-428
- 15 Allen BJ et al. Strahlenther Onkol,1989; 165:156-158
- 16 Garber DI and Kinsey RR. Neutron Cross Sections Report BNL-325,3rd edn. 1976
- 17 Martin RF et al. Int J Radiat Biol,1988; 54:205-208
- 18 Runge VM et al. Invest Radiol,1984;19: 408-415
- 19 Brugger RM and Shih JA. Strahlenther Onkol,1989;165:153-156
- 20 Wolf GL et al. Magn Reson Annual,1985; 231-266
- 21 Morris TW et al. Radiology,1991;12: 1087-1090
- 22 Matsumoto T. Phys Med Biol,1992;37: 155-162
- 23 Takagaki M et al. Kyoto Daigaku Genshiro Jikkensho, [Tech Rep]1991, KURRI-TR- 353.78(Japan)
- 24 Adzamli IK et al. J Med Chem,1989;32: 139-149
- 25 Ketring AR. Nucl Med Biol,1987;14: 23-232
- 26 Unger EC et al. Invest Radiol,1958;20: 639-700
- 27 Shih JA and Brugger RM. Med Phys, 1992;19:369-375