

瘤中是否存在高转移潜能的细胞可以通过体外 γ 相机显像和病理切片,这对于肿瘤的分期和转移潜能的估计具有十分重要的临床意义。

Kaneda等^[3]报道,将YIGSR与聚乙二醇偶联,比单纯的YIGSR具有更好的抗肿瘤转移能力,其原因是YIGSR与聚乙二醇偶联后具有更高的体内稳定性。可以预期,这种形式的肽或者其它形式的肽可以获得更清晰的显像结果。

用^{99m}Tc标记YIGSR的可能性也值得探讨。Zamora等人(1993年)报道了YIGSR可以用^{99m}Tc进行有效的标记。在种植B16黑色素瘤的裸鼠实验中发现,^{99m}Tc-YIGSR与肿瘤细胞没有结合,其原因是种植于T细胞缺乏动物(如裸鼠)的肿瘤,由于裸鼠体内有大量的自然杀伤细胞存在,可对抗转移细胞株

的生长,从而使肿瘤细胞失去转移能力。

3 结语

目前的国内外关于层粘素及其受体的研究表明,YIGSR可能发展成为一种具有受体特异性的放射性药物,用于在活体内估计肿瘤的转移潜能。这种放射性药物在癌症的分期和预后判断方面都将具有十分重要的作用。

参考文献

- 1 Iwamoto Y et al. Br J Cancer, 1996; 73: 589~595
- 2 Koiakos G et al. J Nucl Med, 1997; 38: 1940~1944
- 3 Kaneda Y et al. Invasion Metastasis, 1995; 15: 156~162

(收稿日期: 1999-09-01)

¹³¹I-MIBG治疗神经母细胞瘤的机制、原理和现状

上海第二医科大学附属新华医院核医学科(上海, 200092)傅宏亮 李佳宁编译 吴靖川审校

摘要: 对于神经母细胞瘤复发或顽症而其它治疗手段又无效的患者,¹³¹I-MIBG(¹³¹I间碘苄胍)曾作为一种缓解性治疗手段。因其治疗效果颇佳,就产生了将它与其它治疗手段联用,或作为首期治疗(up-front treatment)的想法。目前的研究结果表明,¹³¹I-MIBG的辐射效应与化疗的协同作用将会成为最佳的临床治疗手段,可避免采用那些更具毒性和侵袭性的治疗方法。

关键词: 神经母细胞瘤 儿童恶性肿瘤 ¹³¹I-MIBG 化疗 高压氧

间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)是一种胍乙啶衍生物,结构上类似于去甲肾上腺素,后者在交感神经组织和神经嵴来源肿瘤中多见。放射性碘标记的肾上腺阻滞剂起先被用来作为肾上腺髓质显像剂,应用于成人嗜铬细胞瘤和儿童神经母细胞瘤的研究。1984年以来,¹³¹I-MIBG即被成功应用于神经嵴肿瘤的放射性核素治疗。1986年的罗马会议上,首创者提供了75例¹³¹I-MIBG治疗的经验,作为一种缓解剂,它的价

值引人注目。从那时起,各种治疗修改方案被反复评估,以求提高治愈率。

1 治疗机制和原理

放射性碘标记的MIBG被神经嵴来源的组织和肿瘤所摄取和滞留的机制受到广泛研究。肾上腺髓质细胞和神经母细胞瘤对于去甲肾上腺素和MIBG的摄取和滞留是通过以下两种机制:特异性主动摄取和非特异性被动扩散。主动摄取是通过去甲肾上腺素

跨膜转运蛋白运输的过程,具有高亲和力和饱和性,而且是能量和温度依赖性的,该主动摄取对哇巴因(ouabain)敏感,并可被拟交感神经药物竞争性阻滞,如丙咪嗪(imipramine)。相反,非特异性摄取是非能量依赖性的,对哇巴因不敏感,而且在浓度小于 5mmol/L 时不会饱和。神经母细胞瘤细胞株并非都拥有主动运输机制,但在人类SK-N-SH神经母细胞瘤细胞株中,当浓度为 10nmol/L 时,特异性摄取可达到95%,即使在饱和浓度下也可达到80%;在给予治疗剂量、血浆MIBG浓度 $<0.1\mu\text{mol/L}$ 时,很可能是主动转运在MIBG摄取系统中占优。神经母细胞瘤的摄取部位位于胞浆(粒外),而嗜铬细胞瘤细胞株(PC-12)正相反,其摄取部位位于丰富的神经分泌颗粒中。SK-N-SH细胞中的MIBG可被主动摄取抑制剂(imipramine)所清除,提示MIBG的滞留是由于被动扩散到细胞外的MIBG被重摄取所致。

由于 ^{131}I -MIBG可在神经母细胞瘤病变区域浓集,因此就可能将大量的辐射剂量选择性地传递到神经母细胞瘤的原发灶或转移灶。个体细胞的放射剂量主要来自于相邻细胞(半径 $800\mu\text{m}$ 内)所摄入的 ^{131}I -MIBG发射的 β 粒子,称“交叉火力效应”(cross-fire effect),粒子能量范围刚好达到发射粒子的细胞的外围。孤立细胞接受的剂量要小于集丛细胞和肉眼肿瘤。假设 ^{131}I 摄取是均匀的,达到 ^{131}I 治疗剂量的最佳距离则为 2nm 。因此,微小肿瘤并不比稍大的肿瘤更易治疗,因为微小肿瘤的吸收剂量相对较差,被坏死肿瘤细胞包围之活力细胞尽管也能摄取 ^{131}I -MIBG,但对其治疗剂量相当于对孤立细胞,治疗效果比被有活力的集丛细胞包围的差。这与其它治疗时段时小肿瘤比大肿瘤更易治疗的情况正相反。放射治疗所产生的获得性耐药要比化疗来得小。个别细胞的耐药可能导致该细胞对 ^{131}I -MIBG摄取的下降,但该细胞仍然可以从“交叉火力效应”中得到照

射。

以往只有当其它治疗手段都无效时,才会使用 ^{131}I -MIBG。但近来,它已作为一种一线治疗方法,或被独立或被联合应用。在1991年欧美核医学的有关 ^{131}I 治疗会议上,报道了许多中心的治疗经验:共276例神经母细胞瘤病例(主要是儿童患者),对治疗有反应率为35%,这些患者大多数处于第IV期、进展期,或者用过其它治疗手段,或者在其它治疗手段无效时才使用 ^{131}I -MIBG,结果显示MIBG治疗为患者缓解了病情,同时也提高了生活质量。

当 ^{131}I -MIBG用于治疗时,其比放射性浓度必须高达 $0.74\sim 2.2\text{GBq/mg}$ 。诊断用 ^{131}I -MIBG的比放射性浓度则要低得多,一般在 $37\sim 185\text{MBq/mg}$ 。目前有几种合成高比放射性浓度(无载体加入) ^{131}I -MIBG的方法,实验研究提示,用这些方法制备的 ^{131}I -MIBG在治疗上的优点是较少恶心、呕吐、高血压的副反应。

目前主要有四种方法来确定治疗剂量。

第一种,在 ^{131}I -MIBG诊断检查几天后,从测定 ^{131}I -MIBG的消除率来推断全身、血及肿瘤的剂量。治疗剂量可根据病人个体情况调整,以限制可能产生的血小板减少症或白细胞减少症的严重程度。考虑到不可逆骨髓抑制的风险,要求全身吸收剂量不应超过 $2\sim 2.5\text{Gy}$ 。在一些成功病例中,肿瘤吸收剂量超过了 50Gy ,而其全身吸收剂量却小于 2Gy ,仅产生轻度的造血功能抑制。

第二种,计算剂量时考虑体重因素。儿童体重小于15公斤者,剂量范围在 $2.5\sim 3.7\text{GBq}$ ($67\sim 10\text{mCi}$);体重在15~20公斤者,剂量范围在 $3.7\sim 4.7\text{GBq}$ ($100\sim 127\text{mCi}$);体重超过20公斤者,剂量范围在 $4.7\sim 5.5\text{GBq}$ ($127\sim 154\text{mCi}$)。

第三种,主张采用固定剂量,在 $3.7\sim 11.1\text{GBq}$ ($199\sim 300\text{mCi}$)范围,0.5~4小时内输入。

另外,据报道有一种剂量升级方法,以求改善进展期神经母细胞瘤的治疗效果。但必须先采集自身的造血组织,以用于随后的骨髓移植。

2 与其它方法协同治疗

^{131}I -MIBG治疗对于直径 $\leq 0.2\text{mm}$ 的肿瘤非常难治,而对于细胞数 $> 10^6$ 的肿瘤又存在复发可能。然而,稍大的肿瘤却可以被手术切除,稍小的肿瘤则对化疗和放疗更敏感。因此,有几种方法被尝试用来将 ^{131}I -MIBG引入正规的神经母细胞瘤治疗中,目前这些方法正被评估。

在化疗(达到细胞减少)和手术后引入 ^{131}I -MIBG治疗,可以将毫米级大小的亚临床肿瘤消灭。一般,局部治疗方法(手术或局限性放疗)可以治疗肉眼所见肿瘤,而系统治疗方法(化疗或全身性照射治疗)能消灭微小肿瘤或单细胞肿瘤。为了达到这一目的, ^{131}I -MIBG被引入到联合治疗中来,即大剂量化疗加 ^{131}I -MIBG,辅以骨髓移植或外周干细胞重输入。近几年来,有过数例采用这种治疗方法的报道,例如,Corbett等人治疗病情复发或顽固的患者,Gaze等人治疗3例病情缓解患者和2例有残余灶和复发的患者。研究结果令人满意,从而证明了该方法的可行性。

另一种方法是将 ^{131}I -MIBG作为首期治疗,即在新诊断的神经母细胞瘤患者中,其先于传统的化疗和手术使用。这种方案在理论上很有说服力,因为此时 ^{131}I -MIBG在各种大小的、有代谢活性的肿瘤中的摄取和吸收剂量都是最大的,诱导肿瘤退化导致肿瘤缩小,使肿瘤中的克隆细胞更少(包括更少的化疗耐药突变),并使存活的重组细胞的生长分数增加,使其更适合化疗。采用这种方法的先驱是Amsterdam小组,他们采用单一的 ^{131}I -MIBG温和剂量的多次给药,每次给药间隔长达几周。有人认为,这种剂量方案还不是最佳的,因为它可能在治疗间期或治疗前助长

肿瘤的生长。在对新诊断、预后差的患者所进行的研究中,有人采用了一个 ^{131}I -MIBG提升剂量以寻找最大耐受剂量,一次性给药,随后给予传统化疗,目的在于建立一套IV期神经母细胞瘤的全国性随机试验,用以将它与现行的、最有效的化疗的缓解率进行比较。在手术前使用 ^{131}I -MIBG的目的在于缩小肿瘤的体积,使手术能够充分、彻底,还在于减小毒性,避免产生早期耐药,化疗在这种方法中只是保留在手术后使用,以治疗小的残余灶。结果显示, ^{131}I -MIBG诱导效果可与化疗方法相媲美,但相比而言, ^{131}I -MIBG毒性更小,并且可以在治疗后短期内手术。

罗马的一个研究小组介绍了一种采用 ^{131}I -MIBG和cisplatin联用的疗法。cisplatin作为一种放射致敏剂首先被使用,它能导致去甲肾上腺素转运蛋白的上调,并增强对MIBG的摄取。cisplatin对于神经母细胞瘤具有高度对抗活性,它的骨髓毒性小,而且和 ^{131}I -MIBG放射治疗有协同作用。初步的试验结果显示,它在治疗后严重复发的进展期病人中可达到快速、高效的疗效反应。另外,在一例新诊断的IV期神经母细胞瘤中也有效。但是,血液毒性却始终是一个重要的限制性因素。

骨髓抑制,主要是血小板减少症,是 ^{131}I -MIBG治疗的最严重副反应,据认为这和 ^{131}I -MIBG对于巨核细胞的选择性结合有关。血小板减少症的严重性与以前治疗的持续时间、给药次数以及是否存在大范围骨髓浸润有关。骨髓对诊断剂量的 ^{131}I -MIBG的明显摄取是骨髓抑制的一个预示。以前有过骨髓抑制的患者也容易受累,有人报道,它的轻度毒副反应包括口腔粘膜炎症、涎腺炎、恶心、呕吐、短暂的轻度肝酶上升,II期高血压、口腔干燥和胸部疼痛,在个别病例还发生了甲状腺功能减退。但尚未发现有长期的副反应产生。

由于 β 粒子的射程相对较长,在理论上

它存在将能量释放到摄取细胞外的缺点,因此有人考虑将其它放射性核素用于治疗,它们是 ^{125}I -MIBG和 ^{211}At -MABG(^{211}At 间砒芾胍)。在研究它们的细胞毒性作用后发现, ^{125}I 具有一个约 $1\mu\text{m}$ 的超短粒子射程,它不像 ^{131}I 那样具有交叉火力效应。当存在骨髓浸润时,由于造血细胞稀少, ^{125}I 不易杀伤造血细胞。美国密执安大学的初步研究显示,每给予 37MBq (1mCi)的 ^{125}I -MIBG,将传递 $1/4$ 的 ^{131}I -MIBG的辐射剂量至全身,在细胞毒性出现极限前,剂量可以超过 14800MBq (400mCi),并传递 100cCi 以上的吸收剂量至全身,即使在儿童中。Weber等所作的实验性研究表明,对于 $100\mu\text{m}$ 以下直径的肿瘤, ^{125}I -MIBG比 ^{131}I -MIBG能得到更高的剂量平均率,当用 ^{131}I -MIBG治疗 $100\sim 250\mu\text{m}$ 直径范围的肿瘤时,对肿瘤生长的抑制在稍大的肿瘤中比稍小的肿瘤更明显,但是 ^{125}I -MIBG对肿瘤的抑制与肿瘤的直径大小无关。根据此项研究, ^{125}I -MIBG作为单一用药在治疗转移性神经母细胞瘤时并不能替代 ^{131}I -MIBG,但联合使用 ^{125}I -MIBG和 ^{131}I -MIBG治疗,效果会比单独使用 ^{131}I -MIBG更佳。

发射 α 射线的 ^{211}At -MABG被发现可以诱导对SK-N-SH的细胞毒性,且比发射 β 射线的 ^{131}I -MIBG更有效。 ^{211}At α 粒子的射程约 $60\mu\text{m}$,数倍于细胞直径,也可导致交叉火力效应。近来,有一种新药 ^{211}At -FIBG(氟芾胍),它在SK-N-SH细胞中对去甲肾上腺素转运蛋白有更高的亲和力,同时在正常鼠体

内肿瘤有更高的摄取。但是, ^{211}At -FIBG由于脱卤作用,它要比 ^{211}At -MABG更不稳定,而且物理半衰期短($T_{1/2} = 7.2\text{h}$)。回旋加速器生产的特点限制了 ^{211}At 的应用。

Amsterdam小组正在采用另外一些技术以改善高度恶性神经母细胞瘤患者的治疗效果,那就是使用高压氧。可将高压氧看作放射疗法的改良,以克服肿瘤缺氧,并把它与 ^{131}I -MIBG联合应用。这样,生存率由 12% (单独用 ^{131}I -MIBG治疗)上升到 32% (高压氧与 ^{131}I -MIBG联合应用)。

3 结语

很明显,应用 ^{131}I -MIBG治疗神经母细胞瘤尚有很大潜力。以前使用 ^{131}I -MIBG是为了缓解IV期神经母细胞瘤,而目前的研究目标主要是如何使它更有效。 ^{131}I -MIBG的辐射效应和化疗药物的生化效应的协同作用将会成为最佳的临床治疗手段。使用这种联合疗法将有可能治愈早期或进展期的神经母细胞瘤患者,而不必采用那些更具毒性和侵袭性的治疗方法。

参 考 文 献

- 1 Tepmongkol S, Heyman S. *Med Pediatr Oncol*, 1999; 32: 427-431
- 2 Corbett R et al. *J Nucl Biol Med*, 1991; 21: 1587-1594
- 3 Gaze MN et al. *Eur J Cancer*, 1995; 31A: 252-256
- 4 Weber W et al. *Cancer Res*, 1996; 56: 5428-5434

(收稿日期: 1999-08-16)