

文章编号: 1001-098X(2005)02-0050-03

·核医学·

¹³¹I-MIBG 与化疗联合治疗神经母细胞瘤的研究现状

朱瑞森

摘要 神经母细胞瘤是一种侵犯儿童、恶性程度高、对射线敏感的肿瘤,近年来主要用¹³¹I-间碘苄胍(¹³¹I-MIBG)与化疗进行联合治疗,获得了良好的效果。主要综述¹³¹I-MIBG与化疗、免疫治疗等联合治疗神经母细胞瘤的几个不同方法和路径,并讨论了联合治疗的机制。

关键词 ¹³¹I-间碘苄胍;神经母细胞瘤;化疗

中图分类号 R730.5 文献标识码 A

The study status of ¹³¹I-MIBG concomitant use with chemotherapy in the therapy of neuroblastoma

ZHU Rui-sen

(Department of Nuclear Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

Abstract Neuroblastoma, a childhood radiosensitive tumor, is very aggressive and malignant. The combination of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine(¹³¹I-MIBG) with chemotherapy has recently been employed in the treatment of advanced stage neuroblastoma with encouraging results. In this paper, we reviewed results that several different ways are being assessed of treating neuroblastoma by combining ¹³¹I-MIBG with chemotherapy and immunotherapy and discussed about mechanism of combination therapy.

Key Words ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine; neuroblastoma; chemotherapy

神经母细胞瘤为交感神经系统的颅外恶性实体瘤,它多侵犯儿童,低于4岁的患者占75%,发病率为每年百万儿童中约有5人。由于该病发病隐匿,所以多数病例发现时已呈III或IV期,病情较重;另外,肿瘤恶性程度高,进展快,5年生存率低。对此病的治疗一直是一个难题。1984年国际上开始用¹³¹I-间碘苄胍(¹³¹I-metaiodobenzylguanidine, ¹³¹I-MIBG)治疗神经母细胞瘤,1986年的罗马会议小结了¹³¹I-MIBG治疗75例病例的经验^[1]。以后在欧洲成立了¹³¹I-MIBG治疗神经母细胞瘤的多中心研究机构。研究中发现,对于IV期患者,¹³¹I-MIBG的治疗效果不理想,其主要原因:瘤体大,而每克肿瘤接受辐射剂量不能超过10Gy;另外,多次治疗后肿瘤对射线的敏感性下降,摄碘率明显降低^[2,3],毒副作用增加;最主要的是由于¹³¹I-MIBG可选择性地与巨核细胞结合而引起血小板减少症^[8]。

神经母细胞瘤是所有肿瘤中对射线最敏感的一种,所以用放射治疗是很有希望的方法。有研究^[4,5]

报道,从数学模型的预测来看,¹³¹I-MIBG治疗小的恶性病灶是最有效的,用SK-H-BE(2C)细胞作体外实验证明,最理想的是含有10⁶细胞的瘤体,可被¹³¹I-MIBG完全杀死。然而对大的瘤体,化疗也许可充当“填补空缺”(fill the gap)的角色。

上世纪90年代开始,人们研究¹³¹I-MIBG联合化疗和免疫治疗,企图对神经母细胞瘤特别是IV期患者提高疗效和生存期进行研究,现小结如下。

1 ¹³¹I-MIBG 与化疗的联合治疗

1.1 ¹³¹I-MIBG 与化疗的联合治疗方案

¹³¹I-MIBG与化疗联合治疗神经母细胞瘤的方法有多家报道,其中使用的化疗药物及方法有所不同。现介绍其中疗效显著的几种方法。

Mastrangelo R等^[3]报道:第一日静脉注射顺铂50mg/m²,2日后静脉滴注¹³¹I-MIBG 3700~4810MBq,一周后再重复治疗一次。

美国Michigan大学的Yanik GA等^[6]报道:在静脉滴注¹³¹I-MIBG(剂量为444MBq/kg)后21日使

用卡铂(1500mg/m²)、依托泊甙(800mg/m²)和美法仑(210mg/m²)3日。

意大利 Catholic 大学的 Mastrangelo S 等^[7]采用两种治疗方案,第一种方案为第1日至第4日每日使用顺铂 20mg/m²治疗,第4日再加环磷酰胺 2g/m²,第10日静脉滴注 ¹³¹I-MIBG 7400MBq;第二种方案为第1日至第4日每日使用依托泊甙 50mg/m²,同时第1日和第6日再加静脉滴注长春新碱 1.5mg/m²,第10日静脉滴注 ¹³¹I-MIBG 7400MBq。

德国一个多中心研究机构^[8]报道:对11例IV期患者先用大剂量[(0.58±0.16)GBq/kg] ¹³¹I-MIBG 静脉滴注,6~7日后直接化疗,化疗方案为第1日至第4日静脉滴注美法仑,每日一次,总剂量 180mg/m²,第5日使用依托泊甙(40 mg/kg),第5日至第7日使用卡铂(总剂量 1500mg/m²,分3次使用),休息一日后做自体外周血干细胞移植,以免骨髓抑制。

Klingebliel T 等^[9]报道:47例IV期神经母细胞瘤患者在接受标准化疗后,用 ¹³¹I-MIBG 治疗 1~6次(每月一次),平均总剂量 14.4GBq。

1.2 联合治疗效果

疗效的评估均按 International Neuroblastoma Staging System (INSS)标准进行^[15]。

表1小结了上述几家报道的治疗效果。此效果与用单一 ¹³¹I-MIBG 治疗神经母细胞瘤相比有明显进步。单一 ¹³¹I-MIBG 治疗效果的典型报道是英国的 United Kingdom Children's Cancer Study Group

(UKCCSG)^[10],25例I、II期神经母细胞瘤患者经 ¹³¹I-MIBG 治疗后,8例部分缓解,9例病情稳定,7例无效,无一例完全缓解。

1.3 联合治疗机理研究

神经母细胞瘤是一种显型异质体(phenotypically heterogeneous),是不分化型细胞,类似于原始神经母细胞。Montalde PG 等^[12]在细胞实验中证明,神经母细胞能被化疗药物诱导分化,因此分化后细胞增加了对射线的敏感性,从而提高了 ¹³¹I-MIBG 摄取率和在细胞内的滞留时间。

Armour A 等^[13]报道,在用 BE(2)M17 细胞的体外实验中发现,细胞经顺铂和阿霉素处理后,使用逆转录聚合酶链反应技术证明可诱导人肾上腺素转运蛋白基因的转录,提高了人肾上腺素转运蛋白基因在细胞内的表达,使 ¹³¹I-MIBG 在细胞内积累增加。

1.4 联合治疗的毒副作用

Mastrangelo S 等^[7]对21例神经母细胞瘤患者施行联合治疗,未发现一例急性毒副作用,在治疗后第一周末嗜中性粒细胞平均下降至 0.5×10⁹/L(正常值为 1.5×10⁹/L~7.2×10⁹/L),血小板平均下降至 50×10⁹/L(正常值为 130×10⁹/L~350×10⁹/L),以后又逐渐回升,至第4周后均恢复正常,认为出现可逆性的血象下降是可接受的。

¹³¹I-MIBG 与化疗联合治疗的最主要毒副反应是血小板下降,有些作者报道有个别患者出现血小板减少症,因此提出接受化疗前先进行自体骨髓移

表1 ¹³¹I-MIBG 和化疗药物联合治疗神经母细胞瘤疗效小结

作者	¹³¹ I-MIBG 剂量	化疗药物	病例数	疗效			
				部分缓解	完全缓解	无效	病情稳定
Mastrangelo R, et al ^[3]	3 700~4 810MBq	顺铂	4	1	2	-	1
Yanik GA, et al ^[6]	444MBq/kg	卡铂 依托泊甙 美法仑	8	2	3	-	3
Mastrangelo S, et al ^[7] (第一组)	7400MBq	顺铂 环磷酰胺	9	6	1	-	2
Mastrangelo S, et al ^[7] (第二组)	7400MBq	长春新碱 依托泊甙	7	6	-	-	1
Klingebliel T, et al ^[8]	(0.58±0.16)GBq/kg	美法仑 卡铂 依托泊甙	11	5	4	2	-
Klingebliel T ^[9]	14.4GBq	标准化疗	47	13	9	4	21

植或自体外周血干细胞移植^[3,14], 以减轻和避免骨髓的重度抑制, 效果显著。

2 ¹³¹I-MIBG 与其他治疗的联合

Klingebl T 等^[9]认为, 单一用大剂量化疗治疗 IV 期神经母细胞瘤的效果很差, 所以他们尝试结合 ¹³¹I-MIBG 和单克隆抗体进行联合治疗, 获得了积极的效果: 患者在接受大剂量 ¹³¹I-MIBG 后作单抗治疗 5 日, 每日静脉滴注(8h 以上)人-鼠嵌合抗神经节甾脂(antiganglioside)GD2 单抗(ch14.18)20~40mg/m², 结果 11 例 IV 期患者中生存期 6 年者占 13%。

大的肿瘤中央区往往是乏氧肿瘤细胞, 这种细胞对射线的敏感性差, 为提高肿瘤对射线的敏感性, 荷兰的 Voute PA 等^[15]使用 ¹³¹I-MIBG 与高压氧联合治疗 IV 期神经母细胞瘤: 静脉滴注 ¹³¹I-MIBG 后 2~4 日, 进高压氧舱治疗, 每日 1h, 高压氧量为 5~8L/mlO₂, 治疗后 28 月随访, ¹³¹I-MIBG + 高压氧组生存率为 32%, 而单一 ¹³¹I-MIBG 治疗生存率为 12%, 疗效显著。

3 小结

神经母细胞瘤是人体肿瘤中对射线最敏感的一种, 所以用 ¹³¹I-MIBG 作放射靶向治疗是很理想的方法, 但是要达到每克肿瘤组织接受 10Gy 以上的辐射剂量, 对于大的肿瘤是很难实现的。因此, 采用与化疗或其他治疗方法的联合治疗是核素治疗策略上的一种改变, 是取长补短、提高疗效、降低毒副作用的积极方法, 也是核素治疗发展的一种趋向。

参 考 文 献

- 1 Hoefnagel CA. Radionuclide therapy revisited[J]. Eur J Nucl Med, 1991, 18(6): 408-431.
- 2 de Kraker J, Hoefnagel CA, Caron H, et al. First line targeted radiotherapy, a new concept in the treatment of advanced stage neuroblastoma[J]. Eur J Cancer, 1995, 31(4): 600-602.

- 3 Mastrangelo R, Tornesello A, Losorella A, et al. Optimal use of the ¹³¹I-MIBG and cisplatin combination in advanced neuroblastoma[J]. J Neuro Oncol, 1997, 31(1): 153-158.
- 4 Feldman JM, Frankel M, Coleman RE. Platelet uptake thepheochromocytoma—scanning agent ¹³¹I-MIBG[J]. Metabolism, 1984, 33(5): 397-399.
- 5 Meller S. Targeted radiotherapy for neuroblastoma[J]. Arch Dis Child, 1997, 77(5): 389-391.
- 6 Yanik GA, Levine JE, Matthay KK, et al. Pilot study of ¹³¹I-MIBG in combination with myelozblative chemotherapy and autologous stem-cell support for treatment of neuroblastoma [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(8): 2142-2149.
- 7 Mastrangelo S, Tornesello A, Diociaiuti L, et al. Treatment of advanced neuroblastoma: feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining ¹³¹I-MIBG and multiple drug chemotheraoy[J]. Br J Cancer, 2001, 84(4): 460-464.
- 8 Klingebiel T, Bader P, Bares R, et al. Treatment of neuroblastoma stage 4 with ¹³¹I-MIBG, high dose chemotherapy and immuno therapy. A pilot study[J]. Eur J Cancer, 1998, 34(9): 1398-1402.
- 9 Klingebiel T, Berthold F, Treuner J, et al. MIBG in the treatment of 47 patients with neuroblastoma: results of the German Neuroblastoma Trial[J]. Med Pediatr Oncol, 1991, 19(2): 84-88.
- 10 Lashford LS, Lewis IJ, Fielding SL, et al. Phase I / II study of iodine ¹³¹I-MIBG in Chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation[J]. J Clin Oncol, 1992, 10(12): 1889-1896.
- 11 Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revision of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment[J]. J Clin Oncol, 1993, 11(8): 1466-1477.
- 12 Montalde PG, Raffaghello L, Guarnaccia F, et al. Increase of MIBG uptake and intracellular half-life during differentiation of human neuroblastoma cells[J]. Int J Cancer, 1996, 67(1): 95-100.
- 13 Armour A, Cunningham SH, Gaze MN, et al. The effect of cisplatin pretreatment on the accumulation of MIBG by neuroblastoma cells in vitro[J]. Br J Cancer, 1997, 75(4): 470-476.
- 14 Klingebiel T, Handgretinger R, Herter M, et al. Peripheral stem cell transplantation in neuroblastoma stage 4 with the use of ¹³¹I-MIBG. Prog[J]. Clin Biol Res, 1994, 385: 309-317.
- 15 Voute PA, van de Kleij AJ, de kraker J, et al. Clinical experience with radiation enhancement by hyperbaric oxygen in children with recurrent neuroblastoma stage IV[J]. Eur J Cancer, 1995, 31A(4): 596-600.

(收稿日期: 2004-11-17)

本刊荣获卫生部“首届医药卫生优秀期刊奖”三等奖

本刊进入“中国科技论文统计源期刊”2003年扩刊版