

中国肿瘤靶向治疗技术进展

责任编辑：张积仁 胡逸民



Pioneer Bioscience Publishing Co. (HK)

中国肿瘤靶向治疗技术进展

(第一届中国肿瘤靶向治疗技术大会)

责任编辑：张积仁 胡逸民

主要编写人员：

胡逸民	于金明	王洪武	张中柱	夏廷毅	梁 军	李 平	席 宁	廖遇平	李安民
钱国军	吴胜沛	汪森明	彭秋平	朱伟良	陈长才	安永辉	宋华志	田华琴	武 清
张积仁	张世忠	宋 谦	张富同	刘吉福	张广恩	朱海云	张 燕	姜良进	徐克成
汪 栋	郭 志	邓晓军	郭德鸿	徐克成	何卫兵	牛立志	郭子倩	杨小华	李秀莉
赵国江	周 青	李安民	康德智	林章雅	张剑宁	梁军潮	秦明筠	邓跃飞	韩 富
刘灵慧	周清华	郑燕芳	江泽飞	罗荣城	徐建明	尤长宣	朱运峰	赵立军	范建中
刘端祺	刘爱琴	刘宝瑞	钱晓萍	吴开俊	章岳山	汪 伟	邹志强	许若才	江世臣
贺晓东	赵夏夏	史秋生	高庆军	彭德清	杨 兖	刘爱国	张 亚	万圣云	任 军
李桂芳	杨 阳	张木根	刘安重	张超元	王季坤	何续逊			

责任编辑：孙海,李鹏,周媛

出版公司：Pioneer Bioscience Publishing Co(HK)

中国肿瘤靶向治疗技术进展

Progress on Tumor Targeted Therapeutics Techniques in China

图书在版编目(CIP)数据

中国肿瘤靶向治疗技术进展/张积仁,胡逸民责任主编.

Pioneer Bioscience Publishing Co, 2003, ISBN 988-97127-7-6

I. 中国肿瘤... II. 张积仁, 胡逸民 III. 肿瘤治疗技术 IV. R730.5

Copyright ©2003 By Targeted Therapeutics Techniques Committee, China Society for Biological medicine and Engineering&Pioneer Bioscience Publishing Co. All right reserved. No part of this book may be reproduced or used in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher. Inquiries should be addressed to the Pioneer Bioscience Publishing Co., Champion Building, 287-291 Des Voeux Road Central, Hong Kong.

中国肿瘤靶向治疗技术进展

责任主编: 张积仁, 胡逸民

责任编辑: 孙海, 李鹏, 周媛

出版社: Pioneer Bioscience Publishing Co.

2003年10月第一版 开本: 887 X 1194 1/16

2003年10月第一次印刷 印数: 3000册

字数: 413980字 ISBN 988-97127-7-6

祝靶向治疗技术
在我国结出硕果

刘德培

2003.10.8

(中国工程院副院长, 中国医学科学院院长刘德培院士题词)

腫瘤靶向治療技術
為廣大患者帶來
福音

吳孟超

二〇〇三年十月

(国际著名肝胆外科专家, 中国科学院吴孟超院士题词)

预祝《第一屆腫瘤靶向治療技術學術會議》
圓滿成功

促進腫瘤靶向治療技術不斷發展，綜合
治療優選組合，為克服腫瘤作出新貢獻。

劉玉清

二〇〇三年十月

(著名影像學專家，中國工程院劉玉清院士題詞)

前言

目前肿瘤治疗仍然是以手术,化疗,放疗和免疫基因治疗等传统治疗手段为主。由于肿瘤的临床分期和病人的身体状况,70%以上的肿瘤患者就诊时已发展为中晚期,失去了手术根治性切除的机会。常规外科手术受到很大限制,即使根治手术治疗的病人,如何提高根治手术切除率,降低残留率,防止手术后复发和转移?如何避免对正常组织功能的损伤和快速消除肿瘤负荷?仍然是外科肿瘤学家面对的临床难题。放射物理治疗以现代放射治疗仪器设备发展为主流。X-刀, R-刀, 中子刀, 质子刀等放疗技术的发展,为放射物理靶向治疗技术在临床治疗中的应用奠定了基础。但如何防止正常组织的放射损伤?如何根据肿瘤细胞生物学和分子生物学改变,制定放射治疗计划和评价放射敏感性?如何开展超选择靶向放疗及其细胞和分子靶向放疗?是对放射肿瘤专家的挑战。传统肿瘤化疗的临床进展主要是药物的进展。新一代抗肿瘤药物的临床使用为肿瘤患者化学治疗带来了希望,规范化化疗成为临床内科治疗的主流。但如何提高药物的敏感性;降低药物的耐药性;克服和预防药物的毒副作用?积极开展精确的,科学的,个体化靶向化学治疗是临床对内科肿瘤医师的时代要求。

面对肿瘤患者的呼唤和要求,面对肿瘤临床的挑战,做为临床肿瘤科医生,掌握疗效确切的肿瘤治疗技术,快速减轻中晚期癌症患者的痛苦和提高生存质量是我们目前最现实的希望和追求。近年来以局部肿瘤靶细胞灭活为主的综合治疗技术的发展成为临床治疗的热点。影像学技术,数字化技术,电子计算机技术,生物工程技术,细胞免疫及分子生物学技术的发展带来了肿瘤治疗方法的临床变革,临床肿瘤学与生物医学工程技术及细胞分子生物学技术的结合在已成为近年来临床肿瘤学进步的直接动力。计算机导航技术,适形监控技术,等体积靶向消融技术已越来越引起外科肿瘤学家的重视。并不断形成新的肿瘤微创外科领域,激光,微波,射频,超声波,毫米波,电磁波,液氮,CO₂,氩氦刀等物理治疗技术的广泛开展,改变了传统外科手术治疗的观念。局部靶区消融技术的应用要求外科医生越来越紧密地和内科,介入,影像,放射,计算机及临床肿瘤细胞生物学家紧密结合,并提出一些新的外科学概念,如激光外科,超声外科,放射外科,立体定向外科,冷冻外科,免疫外科,分子外科,机器人外科等。肿瘤局部酒精,乙酸,热盐水,生物调节剂,药物注射等选择性局部灭活技术,正影响着传统的治疗方式。局部肿瘤靶区治疗技术的选择,设计,引导,适形监测,疗效评价及其细胞生物学研究为肿瘤靶向治疗技术(Tumor Targeted Therapeutics Techniques)的应用提出了新的研究课题。肿瘤细胞靶向治疗生物技术的研究拓宽临床肿瘤学的研究领域。基因靶向,药物靶向,细胞靶向,分子靶向治疗的进步为肿瘤的生物靶向治疗技术的发展提出了更高的要求。细胞凋亡,信号传导,细胞因子及受体等研究为肿瘤细胞靶向治疗提供了新的靶点。以细胞靶向治疗研究为基础的抗原调变,单克隆抗体,基因转染,细胞克隆移植等研究技术,以增加局部靶区药物浓度为主的磁导向,热导向,电导向,生物导向,计算机导航控制等技术,为肿瘤细胞靶向治疗的发展奠定了基础。激光药物,纳米药物,热敏光敏药物等靶向药物的不断出现,NEU 基因相关蛋白靶向药物,生长因子受体靶向药物的临床应用,为肿瘤细胞分子靶点的检测和评价为临床肿瘤精确治疗提出了新的研究重点。使传统的治疗面临的挑战更加迫切。如何规范和开展新技术的临床应用?如何合理选择靶向治疗技术?如何使肿瘤患者在医院里能够得到更精确和更合理的综合治疗?中国生物医学工程学会肿瘤靶向治疗技术分会的发起和成立,将为肿瘤靶向治疗理念更新,学术争鸣,临床规范化使用,多学科及多中心协作和技术交流提供学术平台。将促进肿瘤科学化精确治疗和综合治疗的进步和发展。

在中国生物医学工程学会理事长中国医学科学院院长刘德培院士，中国科学院吴孟超院士，中国工程院刘玉清院士，学会秘书长胡逸民教授和王金新老师的关心和支持下，2002年初张积仁、吴开俊教授，张中柱、杨义春高级工程师等开始了中国生物医学工程学会肿瘤靶向治疗工作委员会的筹组工作。2002年10月在北京张积仁教授、张中柱秘书长等主持召开了第一届北京国际肿瘤靶向治疗论坛，来自美国，加拿大，日本，英国，香港，大陆等地100多名代表对肿瘤靶向治疗技术进行了广泛的交流，并成立了国际氩氦靶向治疗专业中国协作委员会，为中国生物医学工程学会肿瘤靶向治疗技术委员会的发展奠定了基础。2003年春天肿瘤靶向治疗技术委员会全体常务筹备委员在京召开肿瘤靶向治疗技术研讨并向中国生物医学工程学会常务理事会议汇报了我国靶向治疗技术的进展情况。经中国生物医学工程学会常务理事会议批准成立中国生物医学工程肿瘤靶向治疗技术分会并上报中国科协审批，并同意成立外科导航，靶向放疗，靶向热疗，低温靶向，生物靶向治疗等专业组。同时定于2003年11月在海南三亚召开中国第一届肿瘤靶向治疗技术大会和中国生物医学工程肿瘤靶向治疗技术分会筹备委员和协作委员会议。为全国肿瘤靶向治疗技术的发展，广泛交流和综合肿瘤治疗技术的协作提供了学术平台和园地。

中国的肿瘤靶向治疗技术发展迅速，经验丰富，人才辈出，并不断规范。由于时间短，本书仅仅对第一届中国肿瘤靶向治疗技术大会的论文进行编辑整理，论文代表了中国目前肿瘤靶向治疗技术的临床进展和基本使用情况。由于不同作者使用的治疗技术不同，同一种治疗技术的生产厂家及型号不同，不同技术的临床规范，病例选择和评价标准差异较大，一些技术尚缺乏多中心临床协作报告，论文的观点和结论难免存在片面性和局限性。本书中的论文代表著者的个人观点，研究经验和临床体会，仅为肿瘤生物医学工程技术人员和从事肿瘤靶向治疗技术的医生提供临床参考。

最后，我们也向支持和帮助本书出版的Pioneer Bioscience Publishing Co，为第一届中国肿瘤靶向治疗技术大会召开和论文集编辑出版作出贡献的第一军医大学珠江医院全军肿瘤中心和中国生物医学工程肿瘤靶向治疗技术分会秘书处工作人员表示感谢！并以此论文集向热情支持、关心和指导肿瘤靶向治疗技术发展的刘德培院士、吴孟超院士、刘玉清院士表示衷心的感谢和敬意！肿瘤靶向治疗技术的硕果，必将为肿瘤患者带来福音。

张积仁，胡逸民
第一届中国肿瘤靶向治疗技术大会主席
2003年10月

第一章

放射靶向肿瘤治疗技术

目 录

第一章 放射靶向肿瘤治疗技术

肿瘤靶向放射治疗-放射治疗的新方向-----	胡逸民	1
功能性影像与生物适形调强放射治疗-----	于金明, 邢力刚	6
放射治疗设备的质量保证-----	张中柱	10
肿瘤靶向放射治疗-----	夏廷毅	13
立体定向放射治疗胃肠肿瘤肝转移的近期疗效观察-----	梁军, 管文贤	16
血管靶向及抗血管生成联合放射治疗的研究进展-----	李平, 王国庆	19
基因治疗与放射治疗联合治疗肿瘤的研究进展-----	席宁	23
肿瘤靶向毁损治疗的现状与进展-----	廖遇平	27
单克隆抗体标载的 ¹³¹ I治疗恶性脑胶质瘤Ⅱ期临床试验的三种给药途径的研究-----	李安民	32

第二章 氩氦靶向肿瘤治疗技术

美国Cryocare™氩氦刀靶向治疗技术-----	张积仁, 汪森明	35
经皮穿刺氩氦刀冷冻联合肝动脉栓塞化疗(TACE)治疗肝脏恶性肿瘤(附34例临床报告)-----	钱国军, 陈汉	58
经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肺部恶性肿瘤(附7例报告)-----	钱国军, 陈汉	64
经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌31例-----	钱国军, 吴胜佩	67
经皮肝穿刺氩氦刀冷冻术治疗肝癌42例副反应和并发症-----	吴胜沛, 钱国军	71
冻融的肺癌细胞对骨髓树突状细胞的免疫调节作用-----	王洪武, 黄友章	74
CT引导下经皮肺穿刺氩氦靶向治疗肺转移癌-----	王洪武	81
CT引导下经皮穿刺氩氦靶向治疗肺癌的临床应用-----	王洪武	86
经皮穿刺氩氦超导靶向治疗头面部肿瘤-----	王洪武, 冯华松	95
氩氦靶向治疗肺癌对大血管的影响-----	王洪武, 段蕴铀	99
经皮氩氦靶向冷冻联合动脉栓塞化疗治疗肝癌的临床观察-----	汪森明, 张健	104
影响氩氦刀冷冻疗效因素及提高疗效的研究-----	彭秋平, 汪森明	108
经皮氩氦刀靶向冷冻联合动脉介入化疗治疗肺癌-----	汪森明, 赵燕	112
美国氩氦刀治疗体表肿瘤18例临床观察-----	朱伟良, 张健	115
美国氩氦刀在难治性脑膜瘤中的应用-----	陈长才, 汪求精	117
90例肺癌患者经皮穿刺氩氦靶向冷冻治疗的临床对照性研究-----	安永辉, 张富同	119
美国氩氦刀治疗肝癌(附97例报告)-----	宋华志, 易峰涛	126
美国氩氦刀+中药肝积方对肝癌患者CD3/HLA-DR、CD62P的影响-----	田华琴, 陈卫军	129
立体定向引导氩氦靶向冷冻治疗脑胶质瘤-----	张世忠, 张积仁	132
CT引导下经皮氩氦刀靶向治疗肝癌-----	宋 谦, 李露嘉	136
氩氦靶向冷冻消融术在晚期胰头癌中的应用—附9例报告-----	武清, 张宗成	138

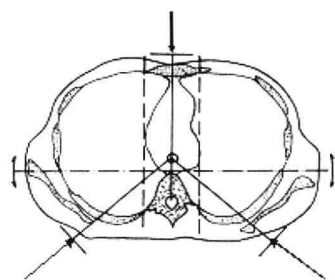
经皮穿刺氩氦刀靶向治疗原发性肝癌的对比性研究-----	张富同, 安永辉	141
美国氩氦刀治疗恶性肿瘤临床总结(附14例次报告)-----	刘吉福, 王昆	148
手术联合氩氦靶向冷冻治疗恶性肿瘤20例的临床观察-----	张广恩, 安永辉	151
肝癌氩氦刀冷冻治疗后磁共振表现-----	朱海云, 王莉	154
氩氦刀靶向冷冻消融治疗盆腔转移性肿瘤30例分析-----	武清, 张宗成	158
氩氦刀联合全身化疗治疗中、晚期非小细胞肺癌的临床研究-----	张燕, 安永辉	161
B超引导经皮氩氦刀靶向治疗子宫肌瘤-----	姜良进, 陈世伟	169
非手术综合疗法治愈一例颈部巨大恶性畸胎瘤-----	徐克成, 左建生	172
氩氦刀治疗前列腺增生(附23例报告)-----	宋华志, 张玉星	174
经皮冷消融联合酒精注射治疗不能切除性肝细胞癌-----	徐克成, 牛立志	177
氩氦靶向治疗肺癌的初步探讨-----	汪栋, 王松林	181
12例巨块型肝癌TACE联合氩氦刀介入治疗-----	郭志, 邢文阁	183
氩氦刀联合肝动脉门静脉置泵双灌注治疗肝癌合并门静脉癌栓-----	邓晓军, 黄一成	184
氩氦冷冻技术在脑胶质瘤切除术中的应用: 28例报告-----	郭德鸿, 吴念曾	186
化学栓塞-冷消融-酒精注射序贯治疗不能手术切除性肝细胞癌-----	徐克成, 牛立志	188
经腹介入性冷消融治疗子宫肌瘤: 初步观察-----	何卫兵, 牛立志	191
氩氦刀在难治性脑膜瘤术中的应用-----	陈长才, 汪求精	193
冷消融治疗恶性软组织肿瘤: 36例随访结果-----	牛立志, 何卫兵	195
氩氦消融术治疗膀胱癌两例-----	郭子倩, 牛立志	197
CT引导经皮氩氦靶向冷冻治疗肺癌的护理-----	杨小华, 胡丽娟	198
156例肺癌患者经皮穿刺氩氦靶向治疗的临床护理-----	李秀莉	201
Targeted Cryoablation Therapy In America (靶向冷冻消融技术在美国的主要技术中心)-----	赵国江	204

第三章 外科导航肿瘤治疗技术

辅助立体定向导航治疗脑肿瘤-----	张世忠	207
恶性脑胶质瘤 ¹³¹ I-chTNT (COTARA) 靶向治疗的临床总结-----	周青, 张世忠	213
恶性脑肿瘤磁导向化疗的实验研究 I 磁导向下磁性化疗药物脑内定位分布-----	李安民	216
恶性脑肿瘤磁导向化疗的实验研究 II 磁导向下磁性化疗药物对肝、肾及骨髓的影响-----	李安民	219
脑肿瘤立体定向靶向微创手术的临床应用-----	康德智, 林章雅	222
脑肿瘤立体定向活检手术的临床应用-----	林章雅, 康德智	225
导向显微神经外科手术治疗颅内病变-----	张剑宁, 章翔	227
听神经瘤的立体定向放射手术-----	梁军潮, 王伟民	230
全身性肌张力障碍的立体定向手术治疗-----	秦明筠, 李勇杰	233
颈内动脉灌注治疗恶性脑瘤的研究进展-----	邓跃飞, 林吉惠	238
立体定向Ommaya管置入术、 ³² P内放疗治疗颅咽管瘤的临床研究-----	韩富, 隋立森	240

丘脑中央中核毁损治疗癌症顽固性疼痛的实验及临床应用-----	刘 灵 慧， 陈 善 成	242
 第四章 生物靶向肿瘤治疗技术		
肺癌靶向治疗研究进展-----	周 清 华	245
肿瘤的靶向基因治疗-----	郑 燕 芳， 张 积 仁	256
乳腺癌分子靶向治疗临床研究进展-----	江 泽 飞， 宋 三 泰	266
肿瘤生物治疗新进展-----	罗 荣 城， 尤 长 宣	269
EGFR-TK靶向药物与化疗的联合需要合理的研究评价-----	徐 建 明	275
Herceptin治疗Her-2过度表达的转移性乳腺癌初步报告-----	罗 荣 城， 李 爱 民	278
基因转移制备树突状细胞的实验研究-----	尤 长 宣， 罗 荣 城	282
A ribosomal protein S3a with its function beyond structure protein can be up-regulated by EGF in tumor transformation cell model - JB6-----	Zhu Yunfeng,Luo Jia	286
乳腺癌组织特异性自杀基因治疗实验研究-----	赵 立 军， 李 强	294
 第五章 热靶向肿瘤治疗技术		
肿瘤热疗技术-----	范 建 中， 刘 国 龙	299
肿瘤激光治疗技术-----	刘 端 祺	306
激光光动力疗法治疗晚期食管癌69例临床观察-----	刘 爱 琴， 刘 端 祺	328
肿瘤热化疗的基础与临床研究进展-----	刘 宝 瑞， 钱 晓 萍	331
抗血管生成热化疗靶向治疗转移性肝胆系肿瘤的初步临床研究-----	钱 晓 萍， 刘 宝 瑞	336
射频热疗现况和将来-----	吴 开 俊	340
大功率微波区域性/全身加温联合化疗治疗肺癌的临床观察-----	章 岳 山， 张 红 梅	342
大功率微波区域性加温对全身温度的影响-----	章 岳 山， 孙 映 辉	345
高强聚焦超声联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床应用-----	汪 伟， 周 洁 敏	348
模拟定位机引导下经皮穿刺射频治疗肺癌-----	邹 志 强， 卢 兆 桐	351
多弹头射频治疗肝脏恶性肿瘤65例临床观察-----	许 若 才， 何 凯	354
激光诱导间质热疗方法的离体模拟实验研究-----	江 世 臣， 马 宁	360
RF容性加温模体内热场分布之研究-----	贺 晓 东， 叶 影	364
超声引导经皮射频治疗小肝癌的价值-----	赵 夏 夏， 柴 福 录	369
多电极射频联合肝动脉栓塞化疗治疗肝癌的应用研究-----	史 秋 生， 冯 笑 山	371
术中应用射频消融治疗胰腺癌-----	高 庆 军， 窦 剑	373
影响高能射频毁损治疗肝癌远期效果因素的观察-----	彭 德 清， 付 木 昌	375
热敏脂质体介导下的肿瘤靶向热化疗-----	杨 觅， 丁 义 涛	377
 第六章 其它肿瘤靶向治疗技术		
抗血管生成化疗：肿瘤化疗的新方向-----	钱 晓 萍， 刘 宝 瑞	381

缓释植入化疗药物的临床研究进展-----	刘爱国，梅蔚德	385
植入用缓释氟尿嘧啶治疗乳腺癌的初步研究-----	张亚，张长乐	391
直肠粘膜下植入5-Fu缓释剂对大肠癌新辅助化疗的研究-----	万圣云，刘弋	394
缓释氟尿嘧啶在进展期胃癌术中腹腔内植入临床研究-----	刘爱国，鲁令传	399
实体瘤大剂量化疗联合造血干细胞移植81例-----	任军，张燕军	402
胃镜引导下光动力学、微波及化疗治疗上消化道恶性肿瘤的临床研究-----	李桂芳，廖辉	406
载体红细胞及其靶向化疗应用研究进展-----	杨阳，刘宝瑞	408
经皮细针吸取细胞学方法的改进-----	张木根，李华良	412
肝动脉分支的解剖学特点对术中选择肝动脉插管部位的影响-----	刘安重，冯毓灵	413
矢状窦旁脑膜瘤的显微外科治疗-----	张超元	415
RF2000型及RF3000型射频治疗仪的实验对比-----	王季坤，杜锡林	417
腔内介入电化疗治疗食管癌吻合口狭窄的探讨-----	何续逊	417

**放疗优点:**

- ✦ 剂量和几何位置的高精度
- ✦ 可以治疗任何部位
- ✦ 不会产生辐射耐受性

不足之处:

- ✦ 被照射肿瘤必须可见($>\phi 1\text{cm}$)
- ✦ 正常组织和肿瘤组织的放射敏感性的差异很小(特异性很差)

图1 现行放射治疗的优缺点

三. 靶向放射治疗 (Targeted Radiotherapy)

为克服上述放射治疗的两大不足,近年来发展建立起一种新的放射治疗方法,即靶向放射治疗(Targeted Radiotherapy)。靶向放射治疗的基本思想是:放射性核素附着于(通过化学方法)亲肿瘤药物载体(tumor-seeking targeting agents)上,给肿瘤细胞一个很高的辐射剂量。靶向放射治疗的关键是寻找有很高特异性的亲肿瘤药物。例如,碘离子为亲甲状腺特异性高的载体,用 Na^{131}I 可成功治疗甲状腺肿瘤。

与现行放射治疗的区别是,靶向放射治疗是利用肿瘤细胞的生物学特性,而不是利用肿瘤组织的物理位置进行放射治疗。靶向放射治疗利用肿瘤靶向载体(亲肿瘤药物)将放射性核素送到肿瘤细胞。显然,靶向放射治疗的特异性取决于肿瘤靶向载体的特异性。靶向放射治疗对细胞的杀伤力,决定于靶向载体穿透肿瘤组织的能力,以及“携带”的放射性核素的活度。

与现行肿瘤药物治疗相比,靶向放射治疗的优点是,利用放射线在肿瘤细胞内的射线交火(radiation cross-fire)现象,产生射线交融效应(radiological bystander effect)(图2),弥补了肿瘤药物治疗时,肿瘤药物在肿瘤细胞内分布的不均匀,和药物不能进入细胞膜内的不足。如图2所示,虽然亲肿瘤药物已到达肿瘤细胞群内若干个局部细胞,但由于射线的交火现象产生的交融效应(图2(b)),几乎能破坏大多数肿瘤细胞。

上世纪70年代,由于单克隆抗体(monoclonal antibody technology)的发展,曾给靶向放射治疗带来一线前景,因为单克隆抗体作为靶向载体有区别的到达肿瘤细胞和正常组织细胞的细胞表面。虽经20多年的努力,但因为存在下述问题,治疗效果令人失望:a)对多数肿瘤来说,找不到合适的放射性核素标记的单克隆抗体;b)肿瘤细胞和正常组织间的差异性不太大;c)肿瘤组织内吸收的抗体总数少;d)抗体在肿瘤组织内分布极不均匀,同时较难穿过实体肿瘤。一个例外的情况是,用核素标记的抗体治疗B细胞非何淋巴瘤(B-NHL)取得成功。对化疗抗拒的B-NHL的患者,经大剂量或分次小剂量的碘-131标记的,B-细胞单克隆抗体的靶向放疗,取得鼓舞人心的临床效果。

近年来,用放射性核素标记的药物MIBG(meta-iodo-benzyl guanidine)治疗儿童神经母细胞瘤(neuroblastoma)取得成功,推动了靶向放射治疗的发展。MIBG不是抗体而是一种小分子-----一种儿茶酚胺(邻苯二酚胺)的类似分子,它与肾上腺素神经阻断药物胍乙啶和苄二甲胍有紧密关键,后者易于被交感神经细胞和源于神经内分泌细胞肿瘤(如神经母细胞瘤和褐色素肿瘤)吸收。虽然神经母细胞瘤对放、化疗都很敏感,但它易于播散和易于产生抗药性,放、化疗长期效果仍然很差。一些临床肿瘤中心的研究表明,MIBG靶向放疗可以改进临床疗效。但要使 ^{131}I -MIBG治疗神经母细胞瘤转入临床应用,还要寻找提升 ^{131}I -MIBG到达肿瘤剂量的方法。目前对MIBG被吸收的主要途径已经清楚,而且MIBG在神经母细胞瘤中的吸收很大程度与NAT(Noradrenaline Transporter)基因的表达有关。它们间的关系目前正在进行临床研究。对分子基因的进一步了解,将会为

MIBG 靶向治疗神经母细胞瘤、甚至其他肿瘤开辟新的可能性。

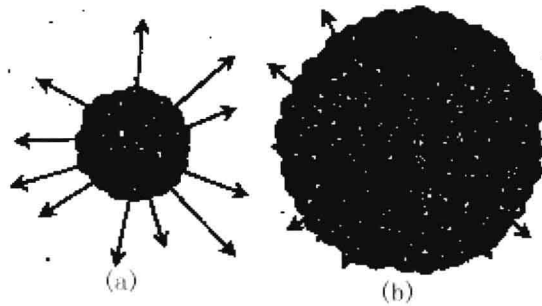


图2 示意射线交火 (radiation cross-fire) 现象产生射线交融效应 (radiological bystander effect)。

四. 放射性核素的选择

靶向放射治疗主要是通过放射性核素衰变过程中产生的次级粒子如 α , β 粒子和 Auger 电子, 破坏 DNA 杀伤肿瘤细胞, 而 γ 光子引起 DNA 损伤的份额较少。表 1 列出了靶向放射治疗中, 可做核素标记的放射性核素的半衰期、发射粒子类型和在组织中穿射的射程。如上述, 靶向放疗是利用粒子交火现象产生射线交融效应, 即放射性核素产生的次级粒子既可以直接穿透细胞, 也可以间接进入这个细胞。表 1 中所列的放射性核素的发射粒子的射程很小, 约为细胞直径的量级, 极易产生上述的交火现象, 造成微观剂量

(Microdosimetry) 升高。为充分利用粒子交火现象的这一特点, 根据相应肿瘤的大小 (肿瘤直径), 选择恰当射程的放射性核素进行治疗。对微小转移灶 (Micrometastases) 的肿瘤, 如果它的直径小于发射粒子射程, 如图 2 (a) 所示, 放射线的能量不能完全被肿瘤细胞吸收, 有一部分射线能量沉积到肿瘤组织之外。这意味着, 与粒子射程相比, 体积非常小的肿瘤 (微小转移灶), 因肿瘤直径小于发射粒子的射程, 其疗效要比体积稍大的肿瘤的疗效要差; 随着肿瘤体积的增大, 射线能量被肿瘤细胞吸收的份额增多, 疗效增加; 但当肿瘤直径大于发射粒子的射程时, 被吸收的射线能量相对不变, 而疗效会随肿瘤体积增大而减低。对 β 发射体的核素的数学模拟表明, 最佳的放射性核素的发射粒子的平均射程应略小于肿瘤组织的直径。如表 2 所示, 对 2cm 直径的肿瘤, 应使用 Y-90 核素, 碘-131 治疗 2mm 直径的肿瘤最合适。由于亲肿瘤药物 (核素载体) 在肿瘤组织内的分布的均匀性会随肿瘤体积的增大而变劣, 它也会影响靶向放射治疗的效果。

表 1 可用于靶向放射治疗的放射性核素

核素	半衰期	发射的粒子	平均粒子射程
^{90}Y	2.7 天	β	5mm
^{131}I	8 天	β	0.8mm
^{67}Cu	2.5 天	β	0.6mm
^{199}Au	3.1 天	β	0.3mm
^{211}At	7 小时	α	0.05mm
^{212}Bi	1 小时	α	0.05mm
^{213}Bi	46 分钟	α	0.075mm
^{125}I	60 天	Auger	$\sim 1\mu\text{m}$
^{77}Br	2.4 天	Auger	$\sim 1\mu\text{m}$

表 2 放射性核素与对应的肿瘤的大小（模型推算的）

核素	肿瘤直径	所含细胞数
^{90}Y	~2cm	$\sim 10^{10}$
^{131}I	~2cm	$\sim 10^6$
^{211}At	~60 μm	$\sim 10^1$
$^{125}\text{I}, ^{123}\text{I}(\text{Auger})$	~1 μm	~1

五. 综合治疗的重要性

研究分析表明，发射中等射程粒子的核素，如 ^{131}I 等最适合治疗毫米级至厘米级大小的肿瘤，即最适合治疗目前影像工具不能显像的肿瘤组织。对小于毫米级的极微小的病灶（Small Micrometastases），或对较大体积的肿瘤病灶（Larger Macroscopic Tumors），靶向放射治疗的疗效也会减低。因此一个理想的治疗模式是(图 3)：对大体积的肿瘤，使用肿瘤手术和体外放射治疗；对极微小的肿瘤转移灶或分散的肿瘤细胞，使用化学治疗或化学治疗加全身体外放射治疗；对亚临床转移病灶（Subclinical Micrometastases），建议使用靶向放射治疗。图 4，图 5 给出用 $\text{I-}^{131}\text{MIBG}$ 靶向治疗晚期神经母细胞瘤和脑胶质瘤的综合治疗方案。

六. 靶向放射治疗的前景

尽管靶向放射治疗在某些肿瘤的治疗上取得了一定的成功，但它仍然没有成为肿瘤治疗的主要手段之一。由于亲肿瘤药物（核素载体）的有限选择性，在肿瘤组织内积聚的有限数量，和穿过实体肿瘤的有限能力，靶向放射治疗目前只限于少数几种肿瘤的治疗。随着生物技术（Biotechnology）和肿瘤分子基因技术的进展，将会推动靶向放射治疗的发展和开辟靶向放射治疗的新途径。



图 3 肿瘤的综合治疗

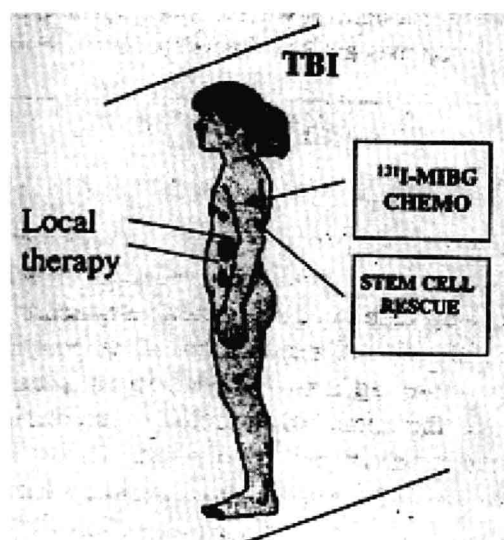


图4 综合治疗举例（一）

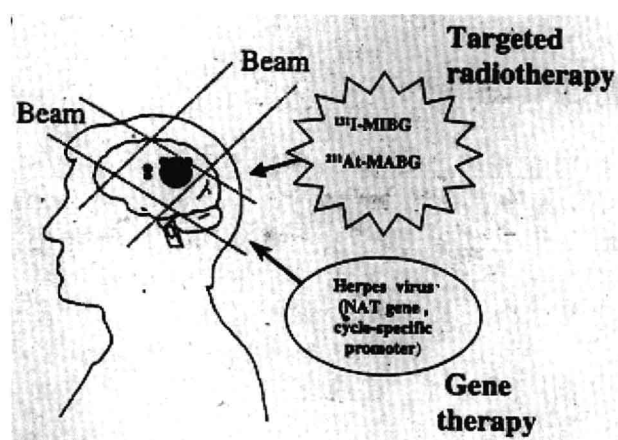


图5 综合治疗举例（二）