

马蔺子素对¹⁵³Sm-EDTMP 治疗鼻咽癌骨转移瘤的影响^①

樊 卫 曾宗渊

(中山医科大学肿瘤医院; 广州, 510060)

摘 要 目的: 探讨马蔺子素提高钆-153 乙二胺四甲撑膦酸(¹⁵³Sm-EDTMP)治疗鼻咽癌(NPC)骨转移的可能性。方法: NPC 多发性骨转移瘤 40 例, 随机分为¹⁵³Sm-EDTMP 内照射治疗组和马蔺子素与¹⁵³Sm-EDTMP 联合治疗组各 20 例。结果: 单纯内放疗组显效率为 35%, 联合治疗组显效率为 75%; 肿瘤无进展生存时间分别为(3.8±2.0)月和(7.6±3.1)月, 2 组比较差异有显著性($P < 0.05$)。血液学毒性和外周血 T 淋巴细胞亚群值的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 马蔺子素可以提高¹⁵³Sm-EDTMP 治疗 NPC 骨转移的效果, 对内照射治疗有增敏作用。

主题词 马蔺子素^②; ¹⁵³Sm-EDTMP^②; 放射增敏药; 肿瘤, 骨组织/放射疗法; 鼻咽肿瘤/放射疗法

中图分类号 R 739.63

THE INFLUENCE OF ¹⁵³Sm-EDTMP TREATMENT OF NPC BONE METASTASES WITH IRISQUINONES

Fan Wei Zeng Zongyuan

(Tumor Hospital of Sun Yat-sen University of Medical Science, Guangzhou, 510060)

Abstract Objective: To assess the advantage of treating bone metastases of nasopharyngeal carcinoma (NPC) with ¹⁵³Sm-EDTMP and Irisquinones. **Methods:** 40 cases of bone metastases of NPC is randomly divided into 2 groups, and treated with either ¹⁵³Sm-EDTMP alone or ¹⁵³Sm-EDTMP plus irisquinones. **Results:** The effective rate of treatment with ¹⁵³Sm-EDTMP alone was 35%, that for the combination group was 75%. The TNPTs (tumor no progression time) after treatment of two groups were (3.8±2.0) months and (7.6±3.1) months respectively; these differences are very significant ($P < 0.05$). But the difference for the hematological toxicity and peripheral T lymphocyte subset in ¹⁵³Sm-EDTMP and combination group are not significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** Irisquinones could enhance the efficiency of internal radiotherapy with ¹⁵³Sm-EDTMP for NPC bone metastasis.

Subject headings irisquinones^②; ¹⁵³Sm-EDTMP^②; radiation-sensitizing agents; neoplasms, bone tissue/radiotherapy; nasopharyngeal neoplasms/radiotherapy

钆-153 乙二胺四甲撑膦酸(¹⁵³Sm-EDTMP)治疗恶性肿瘤的多发性骨转移瘤国内外均见报道^[1,2]。它在骨转移瘤病人骨痛的缓解和生活质量的改善以及控制病灶发展方面的作用受到广泛的关注。放射增敏剂马蔺子素(安卡, irisquinones)对放疗具有明显的增敏作用, 而对内照射治疗的影响未见报道。作者用马蔺子素与¹⁵³Sm-EDTMP 联

合治疗鼻咽癌(NPC)多发性骨转移瘤患者 40 例, 现总结如下。

1 资料和方法

1.1 资料收集

我院 1994 年 4 月至 1997 年 1 月 NPC 多发性

骨转移瘤患者 40 例, 随机分为 2 组, ^{153}Sm -EDTMP 内照射治疗组和马蔺子素与 ^{153}Sm -EDTMP 联合治疗组各 20 例。中位年龄 43 岁, 男女之比 8:1, 每例女性患者各 4 例。病理学确诊为低分化鳞癌, 不合并其它脏器转移。NPC 多发性骨转移灶的诊断根据全身骨显像和 X 线片结果及临床情况确诊。

1.2 治疗方法

马蔺子素胶囊(山东新华制药厂生产, 含主要成分马蔺子素甲和少量马蔺子素乙, $\text{LD}_{50}=2.591\text{ g/kg}$, 剂量 55 mg)每天 2 次, 每次 2 片, 内照射治疗开始前 1 d 服用, 持续 3 周为 1 疗程, 间隔 1 周重复 1 疗程, 连续 3 个疗程。内照射治疗药 ^{153}Sm -EDTMP 每次按 $18.5\times 10^6\text{ Bq/kg}\sim 29.6\times 10^6\text{ Bq/kg}$ 静注, 每月 1 次, 连续 3 个月。经过放疗或化疗的患者间隔 4 周以上方可做内照射治疗。外周血液中 T 淋巴细胞亚群值的测定采取免疫组化法, 单

抗试剂来自武汉生物制品研究所。

1.3 疗效判定

疗效根据患者疼痛和生活质量的变化进行判定, 标准参照文献^[3]; 还参考患者内照射治疗后肿瘤无发展生存时间(tumor no progression time, TNPT)。血液学毒性标准参照国际抗癌联盟(UICC)的规定。

2 结果

内照射治疗组显效率为 35%, 而联合治疗组显效率为 75%; 内照射治疗组和联合治疗组患者的 TNPT 分别为 (3.8 ± 2.0) 月和 (7.6 ± 3.1) 月, 2 组差别均有显著性 ($P<0.05$)。血液学毒性和外周血 T 淋巴细胞亚群值的差别无统计意义 ($P>0.05$)。

表 1 2 治疗组疗效和血液学毒性

Table 1 Therapeutic effectiveness and hematological toxicity (n/1)

N	Grade of curative effect			Grade of toxicity ²⁾				
	No	Tiny	Significant ¹⁾	0	1	2	3	
Internal radiotherapy	20	5	8	7	3	9	7	1
Combination therapy	20	2	3	15	5	9	6	0

Exact probability 1) $P=0.0110$ 2) $P=0.4292$

表 2 治疗组 TNPT 和外周血 T 淋巴细胞亚群的值

Table 2 TNPT and T lymphocyte subset in two treatment groups

N	TNPT ¹⁾ (month)	T subset			
		CD3 ⁺²⁾	CD4 ⁺³⁾	CD8 ⁺⁴⁾	
Internal radiotherapy	20	3.8 ± 2.0	0.60 ± 0.04	0.31 ± 0.05	0.29 ± 0.11
Combination therapy	20	7.6 ± 3.1	0.60 ± 0.09	0.31 ± 0.12	0.29 ± 0.10

Rank sum test; 1) $t=322, 0.01<P<0.02$; 2), 3), 4) $t=351, 343, 365$, the all $P>0.05$

3 讨论

^{153}Sm -EDTMP 内照射治疗鼻咽癌、乳腺癌和前列腺癌等恶性肿瘤的多发性骨转移瘤的疗效已得到肯定^[1, 2, 4]。原因在于 ^{153}Sm -EDTMP 的载体乙二胺四甲撑磷酸对骨转移灶有较强的亲合力和较高的特异性, 同时乙二胺四甲撑磷酸和骨磷一样

对骨肿瘤组织中的破骨细胞有抑制作用。 ^{153}Sm 发出 β 射线主要依靠在肿瘤组织中发生电离作用而产生的自由基间接地破坏 DNA 等生物大分子; 同时, β 射线也可直接对 DNA 等生物大分子产生破坏作用, 从而造成肿瘤细胞的死亡。

本组资料, ^{153}Sm -EDTMP 治疗 NPC 骨转移瘤患者的显效率仅达 35%, 其中可能与 NPC 的骨转移组

(下转第 149 页)

体内浸润淋巴细胞增加有关,但通常认为与肿瘤所致的免疫功能紊乱有关^[5]。本研究结果还显示 sIL-2R 水平变化与原发肝癌的临床分期及治疗反应密切相关,各期相比差异显著;手术后与手术前相比差异显著;提示肝癌患者细胞免疫功能降低,提高机体免疫功能将利于肝癌防治,同时也提示比较肝癌患者手术前后 sIL-2R 水平的变化可作为病情监测的一个重要的免疫学指标。

参 考 文 献

1 Rubin L A, Nelson D L. The soluble interleukin-2 receptor; biology, function, and clinical application. *Ann Intern Med*. 1990; 113(8): 619

2 Robb R J. Conversion of low-affinity interleukin 2 receptors to a high-affinity state following fusion of cell membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(11): 3992

3 Alberti A, Chemello L, Fattovich G, *et al*. Serum levels of soluble interleukin-2 receptors in acute and chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci*. 1989, 34(10): 1559

4 Yamaguchi S, Onji M, Ohta Y. Increased serum soluble interleukin 2 receptor levels in patients with viral liver diseases. *Hepato-gastroenterol*. 1988; 35(5): 245

5 Lai K N, Ho S, Leung J C K, *et al*. Soluble interleukin-2 receptors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 1991, 67(8): 2180

(1997-03-20 收稿 1997-11-03 修回)

(上接第 143 页)

织内存在乏氧细胞,对射线具有抵抗作用有关^[5]。马藜子素属脂溶性物质,可直接进入乏氧细胞内,参与细胞的生物氧化,损耗细胞内谷胱甘肽,保护自由基,促进 DNA 破坏^[6]。李德华^[7]等报道了马藜子素和外照射治疗结合,明显提高食道癌和肺癌的近期疗效。马藜子素和¹⁵³Sm-EDTMP 联合治疗 NPC 骨转移瘤的显效率为 75%,高于单纯内照射组;2 组患者肿瘤无发展生存时间分别为(7.6 ± 3.1)月和(3.8 ± 2.0)月,差别有显著性;它提示马藜子素对¹⁵³Sm-EDTMP 治疗 NPC 多发性骨转移瘤有增效作用。2 组患者治疗后外周血细胞和 T 淋巴细胞亚群差异无统计意义,说明马藜子素的增敏作用主要对肿瘤组织,这可能与它的特异性分布有关。少部分 NPC 患者治疗过程中出现腹泻、或恶心呕吐等消化道反应,须即时对症处理。考虑本组资料的例数不够多,马藜子素对¹⁵³Sm-EDTMP 治疗 NPC 骨转移疗效的影响尚需进一步研究。

参 考 文 献

1 邓候富,谭天秩,匡国安,等.新的骨显像和骨肿瘤治疗剂¹⁵³Sm-EDTMP 的初步应用. *中华核医学杂志*, 1992, 12(1): 27

2 Collins C, Eary I F, Dnalolson G, *et al*. Samarium-EDTMP in bone metastasis of hormone refractory prostate cancer: a phase I / II trial. *J Nucl Med*. 1993; 34(11): 1839

3 樊卫,曾宗渊.¹⁵³Sm-EDTMP 治疗鼻咽癌骨转移近期疗效分析. *癌症*, 1997, 16(4): 291

4 周建华,张清媛,陆海波,等.乳腺癌骨转移的综合治疗. *中华肿瘤学杂志*, 1997, 19(4): 284

5 谷铎之,殷蔚伯,刘泰福,等. *肿瘤放射治疗学*. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993, 261 ~ 268

6 李德华. Iq7611 的放射增敏研究. *中国药理学报*, 1981, 2(3): 131

7 李德华,王士贤,匡朴,等. 马藜子成份 Iq7611 的放射增敏研究. *肿瘤*, 1987, 7(3): 97

(1997-10-30 收稿 1998-03-02 修回)