

门静脉注射 OKT 9-ADM 偶联物治疗原发性肝癌^①

陈亚进^② 区庆嘉 陈积圣 罗葆明

(中山医科大学孙逸仙纪念医院外科; 广州, 510120)

摘要 用经门静脉注射转铁蛋白受体单抗-阿霉素(OKT 9-ADM)偶联物导向化疗结合肝动脉栓塞治疗 15 例不能切除的原发性肝癌患者(第一组), 同期另外 10 例患者行肝动脉栓塞+门静脉 ADM 化疗作对照(第二组)。结果显示: 第一组门静脉血内阿霉素浓度明显高于外周血和第二组门静脉血内阿霉素浓度。彩色多普勒超声引导癌栓穿刺活检显示, 经门静脉导向化疗后, 第一组有 2 例门静脉癌栓出现坏死, 临床观察提示: 经门静脉注射 OKT 9-ADM 偶联物对不能切除的肝癌的治疗是有效的, 尤其是对门静脉癌栓的治疗可能比门静脉 ADM 化疗更有效, 但其远期疗效需进一步随机对照研究来评价。

主题词 肝肿瘤/药物治疗; 抗体, 单克隆/治疗应用; 受体, 转铁蛋白/免疫学; 阿霉素/治疗应用

中图分类号 R 735.7

1994 年 9 月~1995 年 3 月, 作者对 15 例不能切除的原发性肝癌患者尝试经门静脉注射转铁蛋白受体单抗-阿霉素(OKT 9-ADM)偶联物结合肝动脉栓塞化疗的治疗方法, 对比同期 10 例行肝动脉栓塞+门静脉注射 ADM 治疗的肝癌, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

25 例手术及临床证实为不能切除的原发性肝癌分为第一组(15 例)、第二组(10 例), 临床资料见表 1。

表 1 一般临床资料

| | 第一组 | 第二组 |
|------------------------|----------------|-------------|
| 性别: 男 | 13 | 9 |
| 女 | 2 | 1 |
| 平均年龄(岁) | 49(35~68) | 51(40~70) |
| 平均肿瘤直径(cm) | 12.3(8.2~13.5) | 12(10~12.9) |
| AFP 升高(> 25 μ g/L) | 13(86.7%) | 9(90%) |
| 门静脉癌栓(例) | 8 | 4 |
| Child's B 级 | 10 | 7 |
| C 级 | 5 | 3 |

1.2 治疗方法

第一组: 15 例患者于肝动脉栓塞化疗 3 周后, 开腹经脐静脉门静脉插管或彩色超声多普勒检查引导下门静脉穿刺注射 OKT 9-ADM 偶联物, ADM

剂量按 50 mg/m² 给予。第二组: 10 例经门静脉给予 ADM, 余同第一组。门静脉给药前及给药后 3 周行彩色超声多普勒引导下门静脉癌栓穿刺活检术, 给药后 48 h 行门静脉穿刺抽血测门静脉血和外周血 ADM 浓度。血阿霉素浓度测定采用高效液相色谱法^[1], 由中山医科大学中心实验室测定。OKT 9-ADM 偶联物采用葡聚糖间接交联法, 其中抗体-葡聚糖-阿霉素克分子比为 1:2.5:64 以往的实验证明该方法交联物的抗体活性和药物活性均不受影响^[2]。OKT 9(美国, Ortho Raritan, NJ.)和 30% 氧化葡聚糖由同济医大肝病研究所提供。

用 Aloka SSD-2000 彩色超声多普勒诊断仪, 3.2 MHz 穿刺探头, 德国 18G 自动穿刺活检枪等进行静脉穿刺及癌栓活检术。

2 结果

2.1 AFP 改变

治疗后 8 周, 第一组有 4 例(28%)降至正常, 平均 AFP 下降率为 70%(8.3%~97.9%)。第二组无降至正常者, 平均 AFP 下降幅度为 58%。两组 AFP 下降率经卡方检验, $P > 0.05$, 无显著性差异。

2.2 肿瘤体积改变

根据 B 超及 CT 检查, 治疗后 3 个月, 第一组中有 4 例(26%)肿瘤缩小 > 50%, 平均缩小率为

① 博士点基金资助课题; ② 第一作者: 男, 1963 年出生, 博士, 讲师

30.5% (2.5% ~ 83.2%)。第二组中有 1 例(10%) 缩小超过 50%，另有 1 例肿瘤增大，平均缩小率 32.8%，两组肿瘤缩小率无明显差别 ($P > 0.05$)。两组治疗后均有一过性肝功能损害，白细胞下降，经护肝及对症治疗 2 个月基本恢复正常，两组治疗前后心电图未出现改变。

2.3 门静脉血和外周血 ADM 浓度测定

门静脉注射 OKT 9-ADM 或 ADM 48 h 后，门静脉血和外周血 ADM 浓度改变见表 2。

表 2 门静脉血和外周血 ADM 浓度($\mu\text{g/L}$)

| 项 目 | 第一组 | 第二组 |
|--------------------|---------------|-------------|
| 门静脉血 ¹⁾ | 60.45 ± 19.96 | 7.06 ± 1.71 |
| 外周血 ²⁾ | 9.09 ± 2.22 | 6.07 ± 2.63 |

1) 门静脉血第一组与第二组的 ADM 比较, $P < 0.01$; 2) 第一组门静脉血与外周血 ADM 比较, $P < 0.01$

由上述结果可知, 第一组门静脉 ADM 浓度明显高于第二组 ($P < 0.01$)。另外, 门静脉血 ADM 浓度明显高于外周血 ADM 浓度 ($P < 0.01$)。

2.4 门静脉癌栓穿刺病理检查

第一组 8 例有门静脉癌栓者, 门静脉给药后, 有 2 例活检证实癌栓内有坏死。第二组 4 例有门静脉癌栓者, 门脉给药后癌栓无明显改变。

2.5 近期疗效

第一组有 2 例患者获二期切除, 第二组中无二期切除。第一组有 2 例分别于治疗后 3 个月、4 个月死于肿瘤进展, 肝功能衰竭, 第二组有 1 例治疗后 4 个月死于上消化道大出血。其余患者全部存活超过 6 个月。

3 讨 论

在原发性肝癌的治疗中, 对经门静脉途径的治疗方法日益重视, 其原因是: ①肝癌的边缘、子瘤及其门静脉癌栓(TTPV)以门静脉供血为主, 而当肝动脉结扎、栓塞后, 门静脉供血更明显。②肝动脉造影少血管型者, 其门静脉造影血供丰富。③以门静脉癌栓为中介的肝动脉-门静脉瘘, 在肝动脉栓塞后可出现门静脉血向肝动脉倒流, 继续供应癌栓及肿瘤周边^[3]。④实验性肿瘤研究证明: 门静脉化疗的疗效与门静脉在肿瘤中所占比例有明显关系^[4]。⑤药物在低压、低速的门静脉血中缓慢流动, 增加了肿瘤细胞接触化疗药物的时间, 使药物在肿瘤局部停

留更久。

OKT 9 是转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFR)的单克隆抗体, 研究表明 TFR 在肝癌细胞中的表达具有高度的相对特异性, OKT 9-ADM 偶联物在动物及临床肝癌的应用中也显示出较好的生物导向治疗作用^[5,6]。因此, 我们认为, 由于 OKT 9-ADM 的生物导向性, 聚集在癌栓及肿瘤周边的 ADM 浓度比单纯 ADM 化疗时高, 经门静脉给药, 可直接到达癌栓、肿瘤边缘及子瘤, 避免了导向治疗中稀释, 非特异性吸附和生理屏障等影响因素, 结合肝动脉栓塞, 可能提高对 TTPV、肿瘤边缘及子瘤的治疗效应。

目前, 对于 TTPV 的治疗主要采用手术切除、术中取栓、肝动脉栓塞或选择性肝动脉门静脉双重栓塞化疗等措施, 但疗效均不满意。本组在应用 OKT 9-ADM 门静脉注射后 48 h 测门静脉血及外周血 ADM 浓度发现: 导向化疗组其门静脉血 ADM 浓度明显高于外周血和第二组的门静脉血 ADM 的浓度 ($P < 0.01$), 而单纯 ADM 门静脉给药, 其门静脉血与外周血的 ADM 浓度无差别 ($P > 0.05$), 说明导向化疗可以使肿瘤区聚集更多的 ADM, 彩超引导下癌栓穿刺活检证实门静脉导向化疗后有 2 例癌栓出现坏死, 而门静脉单纯给予 ADM 则对癌栓无影响, 因此, 经门静脉给予 OKT 9-ADM 偶联物对门静脉癌栓的治疗可能较单纯门静脉化疗更有效, 但其远期疗效需进一步随机对照研究来评价。

参 考 文 献

- 冯文周, 赵香兰. HPLC 法测定阿霉素及其代谢物阿霉素醇、阿霉素酮在肿瘤病人血浆、细胞内的药代动力学. 中国临床药理杂志, 1992, 8(2):92
- 林菊生, 李绍白, 汪芳裕, 等. 转铁蛋白受体单克隆抗体与阿霉素偶联物对肝细胞癌导向治疗的初步临床观察. 中华消化杂志, 1993, 13(1):25
- Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. Hepatology, 1992, 15(6):948
- Riemenschneider T. Arterial, portal or combined arterio-portal regional chemotherapy in experimental liver tumours? J Cancer Res Clin Oncol, 1992, 118(8):597
- 林菊生, 李绍白, 王家龙, 等. 肝细胞癌转铁蛋白受体的免疫组化研究. 中华医学杂志, 1992, 72(2):86
- Adrian B, Hamish N. Transferrin and its receptor: their roles in cell function. Hepatology, 1985, 5(5):870

(1997-03-13 收稿 1997-06-18 修回)

STUDY ON UNRESECTABLE HCC TREATED BY INTROPORTAL ADMINISTRATION OF OKT 9-ADM CONJUGATE IN COMBINATION WITH HAE

Chen Yajin Ou Qingja Chen Jishen Luo Baoming

(Sun Yat-sen Memory Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

Fifteen patients (group one) with surgically proven unresectable HCC were treated by introportal injection of OKT 9-ADM conjugate in combination with HAE. For the sake of contrast, ADM were administered intraportal-venously for another ten cases (group two). The results showed that the ADM concentration in the portal flow in group one was obviously higher than that in group two. Of two patients in group one tumor thrombus was found to be necrosis by the fine needle biopsies under color Doppler ultrasound guidance. Our observations suggested that introportal administration of OKT 9-ADM conjugate was safe and effective for unresectable HCC especially for treating tumor thrombi in the portal vein. The long term effect of this treatment has yet to be investigated by controlled studies.

Subject headings liver neoplasms/ drug therapy; antibodies monoclonal/ therapeutic use; receptors transferin/ immunology; doxorubicin/ therapeutic use

(上接第 215 页)

CLINICAL FEATURES, SUBTYPING AND GENETICS OF CHINESE PERONEAL MUSCULAR ATROPHY PATIENTS

Chen Rong Liang Xiuling

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

The clinical features of 52 patients from 46 families with peroneal muscular atrophy (Charcot-Marie-Tooth disease) were analysed. Among them, 25 patients (from 20 families) were hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) type I, 9 were type II. The average age-at-onset was 12.7 years with HMSN type I earlier than type II. All patients presented with predominant muscle weakness and wasting in the lower extremities. The sensory loss decreased or lost ankle tendon reflexes pes caves were found in 44.2%, 100%, 69.2% patients respectively. More HMSN II patients exhibited sensory loss than HMSN I. 42.3% patients had elevated serum muscle enzymes. Positive family history was found in 47.9% patients with 12 families inherited in autosomal dominant form, 4 families in autosomal recessive, 4 families in X-linked recessive.

Subject headings Charcot-Marie-Tooth disease; Neuropathies hereditary motor and sensory