

### •综述与译文•

## 骨转移癌治疗药物<sup>153</sup>Sm EDTMP辐射剂量研究

中国工程物理研究院核物理与化学研究所 罗顺忠 综述 唐 谨\*审  
华西医科大学附一院核医学科 邓侯富

**摘要:** <sup>153</sup>Sm-EDTMP (乙二胺四甲撑磷酸) 是一种可望用于骨转移癌缓解治疗的放射性药物。注入示踪量<sup>153</sup>Sm-EDTMP, 准确计算出红骨髓的吸收剂量, 是建立安全、有效的骨转移癌治疗方案的重要组成部分。本文介绍了计算吸收剂量的一般原理和方法, 并综述了近期在<sup>153</sup>Sm-EDTMP辐射剂量及其效应方面的研究进展。

<sup>153</sup>Sm-EDTMP是近几年来发展起来的、可望用于骨转移癌治疗的放射性药物, 与早期研究的<sup>32</sup>P-磷酸盐、<sup>90</sup>Sr以及<sup>131</sup>I-苯撑二磷酸相比, 具有以下显著优点:

1. <sup>153</sup>Sm发射的β粒子能量适中(E<sub>平均</sub> = 225keV), 在组织中射程短, 能向肿瘤部位释放很高的辐射剂量而对骨髓损伤极小。
2. <sup>153</sup>Sm的物理半衰期短(46.27小时), 能进行短间隔多次治疗。
3. <sup>153</sup>Sm-EDTMP的化学状态单一, 并具有很好的体外稳定性。
4. <sup>153</sup>Sm的γ光子(E<sub>γ</sub> = 103keV)非常适合γ显像。它不仅可以用于药物的体内分布研究, 方便地进行吸收剂量的计算, 而且有利于在治疗过程中监测病人的病情变化。

正是由于上述特点, <sup>153</sup>Sm-EDTMP问世<sup>[1]</sup>后, 很快引起放射性药物和临床核医学研究者的极大关注, 对该药物的生成化学、生物学性质、临床缓解治疗效果以及辐射剂量等作了大量的研究<sup>[2~3]</sup>。

作为骨转移癌治疗药物, 红骨髓接受的剂量是决定治疗用药量的关键因素。因此, 采用注入示踪量<sup>153</sup>Sm-EDTMP, 准确计算出红骨髓以及其它骨骼组织的吸收剂量, 是建立安全、有效的治疗方案的重要组成部分。也是探索剂量-响应关系的理论依据。

### 一、吸收剂量计算的基本原理

对于靶器官 $\gamma_k$ , 从源器官 $\gamma_h$ 接受的辐射剂量 $D(\gamma_k \leftarrow \gamma_h)$ 可表达为:

$$D(\gamma_k \leftarrow \gamma_h) = \tilde{A}_h \cdot S(\gamma_k \leftarrow \gamma_h) \tag{1}$$

当有多个源器官存在时, 靶器官的总吸收剂量 $D(\gamma_k)$ 为:

$$D(\gamma_k) = \sum_h \tilde{A}_h \cdot S(\gamma_k \leftarrow \gamma_h) \tag{2}$$

式中,  $\tilde{A}_h$ 为源器官的累积活度。 $S(\gamma_k \leftarrow \gamma_h)$ 为给定放射性核素和器官的条件下, 单位累积活度所致的吸收剂量(即S-因子), 由下式给出:

$$S(\gamma_k \leftarrow \gamma_h) = \sum_i \Delta_i \Phi(\gamma_k \leftarrow \gamma_h)_i \tag{3}$$

式中,  $\Delta_i$ 为第i种辐射单位累积活度所释放的平均能量,  $\Phi(\gamma_k \leftarrow \gamma_h)_i$ 为比吸收份额, 它完全依赖于核素的辐射类型、大小、形状以及源器官与靶器官的距离大小。与之有关的量, 吸收份额 $\phi(\gamma_k \leftarrow \gamma_h)_i$ 的定义为:

$$\phi(\gamma_k \leftarrow \gamma_h)_i = \Phi(\gamma_k \leftarrow \gamma_h)_i \cdot M_k \tag{4}$$

式中,  $M_k$ 为靶器官质量。从物理意义上讲, 吸收份额代表源器官所释放的第i种辐射的能量被靶器官吸收的份额。

\* 中国医学科学院肿瘤医院核医学科

上述(1)~(4)式中有关量的单位如下:

$$D(\gamma_k) \text{ 或 } D(\gamma_k \leftarrow \gamma_h) \text{—— Gy}$$

$$\tilde{A}_h \text{—— Bq} \cdot S$$

$$S(\gamma_k \leftarrow \gamma_h) \text{—— Gy} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{S}^{-1}$$

$$\Delta_i \text{—— kg} \cdot \text{Gy} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{S}^{-1}$$

$$M_k \text{—— kg}$$

计算吸收剂量的基本原理由图1给出。

对于<sup>153</sup>Sm, 除主要β衰变外, 还必须考虑X射线、γ射线和原子电子(俄歇和内转换)

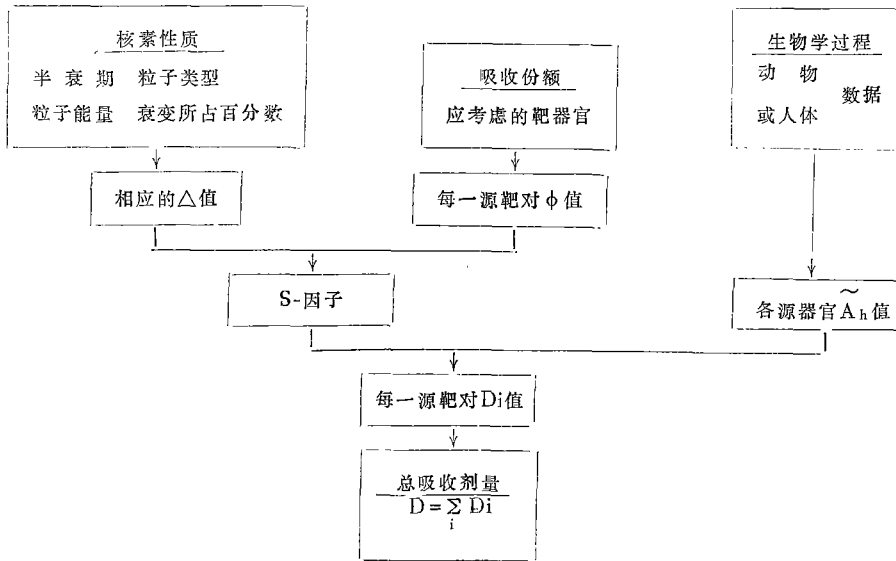


图1 计算吸收剂量的原理简图

对辐射剂量的贡献。表1列出了<sup>153</sup>Sm所有重要辐射及Δ值。

表1 <sup>153</sup>Sm的重要辐射

辐射类型	能量 (keV)	衰变所占百分数 (%)	Δ (kg·mGy/MBq·h)
β射线	225	100	0.12976
原子电子	7.4	49.4	0.00211
	21.0	24.5	0.00297
	59.4	60.9	0.02086
LX射线	6.3	10.4	0.00038
Kα2X射线	40.9	18.0	0.00424
Kα1X射线	41.5	32.4	0.00775
KβX射线	47.8	12.2	0.00336
γ射线	69.8	5.5	0.00221
γ射线	103.1	29.0	0.01724

## 二、<sup>153</sup>Sm-EDTMP的剂量研究进展

### 1. S-因子

从原理上讲, 利用核素的物理性质参数

和人体各组织的结构数据, 结合(3), (4)式, 便可求出相应的S-因子, 但具体计算过程十分繁杂, 所以MIRD(美国核医学内照射辐射剂量委员会)采用一定的解剖学剂量模型, 在经过一定假设的基础上, 通过计算列出了一系列核素的S-因子值, 以利于研究人员使用。对于<sup>153</sup>Sm, 目前尚未见完整的S-因子列表值。

继Logan等人[9]之后, Heggie通过计算<sup>153</sup>Sm在骨髓和骨内膜的表面分布及体积分布剂量因子和吸收份额, 给出了<sup>153</sup>Sm在70kg标准人骨骼关键部位的S-因子。表2列出了文献[9]和[10]所报道的结果。

### 2. <sup>153</sup>Sm-EDTMP的骨吸收剂量

在计算<sup>153</sup>Sm-EDTMP的骨吸收剂量时, 需要作以下假设:

(1)按照ICRP(国际放射防护委员会)规定, 物理半衰期小于15天的放射性核素在

表2 表面分布<sup>153</sup>Sm在骨关键部位的S-因子<sup>\*</sup>

靶器官	源器官			
	骨小梁		骨皮质	
	Logan等	Heggie	Logan等	Heggie
红骨髓	5.14E-2	4.36E-2	1.10E-3	1.05E-3
骨皮质	1.22E-3	1.14E-3	1.36E-1	3.20E-2
骨小梁	1.57E-1	5.44E-2	1.22E-3	1.14E-3
骨内膜	—	8.05E-2	—	5.87E-2

\*单位为mGy/MBq·h

骨骼中以表面沉积方式定位。<sup>153</sup>Sm的半衰期(46.27小时)远小于15天,因此可以认为,<sup>153</sup>Sm-EDTMP经静脉注入后,沉积于骨表面的骨内膜和骨膜细胞10μm厚的辐射敏感层中,离对辐射敏感的红骨髓最近。

(2)<sup>153</sup>Sm-EDTMP从血液 中快速消除后,长时间地均匀结合于骨表面而不改变位置。一旦与骨表面结合,用于剂量计算的有效半衰期为<sup>153</sup>Sm的物理半衰期。

(3)骨皮质与骨小梁作为源器官,表面分布活度比值为1:1。

动物体内的分布结果<sup>[2]</sup>表明:注入<sup>153</sup>Sm-EDTMP 6小时,尿排泄已基本完全,而且到120小时,骨摄取量保持不变。结合上述假说和表2数据,靶器官的吸收剂量可改写为:

$$D(\gamma_k) = 0.5 \tilde{A}_{sk} [S(\gamma_k\text{-cor}) + S(\gamma_k\text{-trab})] \quad (5)$$

式中,  $S(\gamma_k\text{-cor})$ 和 $S(\gamma_k\text{-trab})$ 分别为骨皮质和骨小梁作源器官的S-因子值,  $\tilde{A}_{sk} = \tilde{A}_1 + \tilde{A}_2$ ,  $\tilde{A}_1$ 为6小时内骨骼的累积活度,可通过骨摄取量-时间曲线求得。 $\tilde{A}_2$ 为6小时后的累积活度:  $\tilde{A}_2 = A_{SKF}/\lambda$  (6) 其中,  $A_{SKF}$ 为6小时时骨骼中的放射性活度,  $\lambda$ 为<sup>153</sup>Sm的衰变常数。

采用示踪剂量活度计算<sup>153</sup>Sm-EDTMP辐射剂量的步骤如下:

1. 注入示踪量(740MBq) <sup>153</sup>Sm-

EDTMP。

2. 收集6小时内的全部尿样。
3. 测定尿中放射性活度,并校正到注入时。
4. 计算骨骼摄取量( $A_{SK}$ ),  $A_{SK} =$  注入活度-尿中放射性活度。
5. 求出骨骼的累积活度( $\tilde{A}_{SK}$ )。
6. 利用公式(5)求出骨骼关键部位的辐射吸收剂量。
7. 列表归纳计算结果。

对于体重70kg的参考人,整个骨表面摄取1MBq<sup>153</sup>Sm-EDTMP时,骨骼关键部位的吸收剂量见表3。从表3中的数据可看出,对于红骨髓剂量,不同文献所给出的结果较为一致,而对于骨矿物相的吸收剂量,Heggie的结果显著低于其它文献值。是否考虑骨髓和骨矿物基质之间的“交叉火力(cross-fire)”是引起这一差异的主要原因。Heggie认为,除头顶骨外,其它骨的骨髓腔厚度都大大超过骨小梁厚度,所以这一过程完全可以忽略;Logan与Turner的结果差异则应归因于所选取病人的个体因素。

表3 <sup>153</sup>Sm-EDTMP的骨吸收剂量<sup>\*</sup>

靶器官( $\gamma_k$ )	Logan等 <sup>(3)</sup>	Turner等 <sup>(4)</sup>	Heggie <sup>(10)</sup>
红骨髓	1.33	1.57	1.33
骨皮质	4.97	6.46	0.86
骨小梁	5.32	7.47	2.32
骨内膜	—	—	4.87

\*单位为mGy/MBq

表3中所列数据是以体重为70kg的参考人给出,所以在治疗中,应根据病人的体重和注入的放射性活度进行校正,才能得出病人的实际吸收剂量。

3. 治疗用<sup>153</sup>Sm-EDTMP的安全注入活度

对于表面沉积型核素,治疗时注入的放射性活度安全与否完全取决于红骨髓所接受

的辐射剂量。因此,在制定临床治疗方案时,应限定红骨髓的最大允许吸收剂量 $\overline{D}_{\text{NOM}}$ ,然后根据下式计算出治疗用安全活度( $A_{\text{Th}}$ ):

$$A_{\text{Th}} = \frac{\overline{D}_{\text{NOM}}}{D_{\text{RM}}} \quad (7)$$

式中, $D_{\text{RM}}$ 为红骨髓的吸收剂量。例如:设 $\overline{D}_{\text{NOM}} = 2.85\text{Gy}$ [14],取 $D_{\text{RM}} = 1.36\text{mGy}$ [15],代入(7)式中,得出治疗用 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的安全活度为: $A_{\text{Th}} = 1.53\text{GBq}$ (41.4mCi)。此时,骨内膜的平均吸收剂量为7.5Gy。由于 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 在骨肿瘤部位的浓集是正常骨的20倍以上,所以骨肿瘤内膜层的吸收剂量实际上已经相当高了。

### 三、 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 治疗骨癌的剂量-响应关系研究

$^{131}\text{I}$ 治疗转移性甲状腺癌是放射性药物在肿瘤治疗中成功应用的例子之一,有关其辐射剂量与临床响应之间的关系早已有文献报道[11]。对于骨肿瘤治疗,虽已开始这方面的探索,但由于治疗后能否产生响应与骨转移肿瘤的类型、转移灶位置和大小及患者的个体差异等有很大关系,故到目前为止,尚未见到系统的研究报告和满意的结果。

转移性骨肿瘤治疗中的剂量-响应关系一般可用单次或重复治疗后疼痛缓解程度和持续期、治疗对生存期的影响以及病灶的控制或消失等指标来评价。Lattimer等[6]的研究表明,当转移病灶很小(直径 $<2.0\text{cm}$ ),且尚未穿透骨皮质并位于脊骨中,经治疗后可获得良好的响应。如果肿瘤位于骨膜中或者已经损坏骨皮质,则会出现 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的不均匀浓集,这类病变对治疗的响应远不如前一类那样明显。体积很大的非钙化骨膜肿瘤出现放射性冷区,所以这类肿瘤对 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的治疗不产生响应。对这一结果可作以下推论: $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 仅沉积于骨基质组成部位,因非成骨基质转移灶的直径大大超过 $^{153}\text{Sm}$   $\beta$ 粒子的最大射程(3mm),从

而避免了辐射剂量的明显沉积。钙化病灶即使体积很大,对治疗仍有良好的响应,则是上述推论的很好例证。

Turner等[4]发现,骨髓毒性与吸收剂量有很大关系:当骨髓剂量大于2.5Gy,大多数病人出现骨髓中毒;但是以疼痛缓解程度作为治疗响应指标,改变 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的注入活度,剂量与响应之间不存在明显的相关性。

一个接受骨吸收剂量仅为2.1Gy的病人经治疗后,观察到了溶解后的骨转移灶明显硬化。这应该是治疗响应的一个令人鼓舞的结果。然而,增加注入剂量,使骨吸收剂量达8.5Gy时,却没有观察到更好的响应。这一探索剂量-响应关系的失败也曾出现于对体外辐射治疗骨肿瘤的研究中。

### 参考文献

- 1 Geockeler WF et al. Nucl Med Biol, 1986; 13:479-482
- 2 Geockeler WF et al. J Nucl Med, 1987; 28:495-504
- 3 Holmes RA et al. J Nucl Med, 1988; 29: 775
- 4 Turner JH et al. Eur J Nucl Med, 1989; 15:784-795
- 5 Singh A et al. J Nucl Med, 1989; 30: 1814-1818
- 6 Lattimer JC et al. J Nucl Med, 1990; 31: 1316-1325
- 7 罗顺忠等.核化学与放射化学,1991; 13: 233-236
- 8 邓侯富等.中华核医学杂志,1992; 12: 27-28
- 9 Logan KW et al. J Nucl Med, 1987; 28:505-509
- 10 Heggie JCP. J Nucl Med, 1991; 32:840-844
- 11 Maxon HR et al. N Engl J Med, 1983; 309:937-941