

¹⁵³Sm-EDTMP: 有效地治疗骨癌疼痛

Richard AH

摘要: ¹⁵³Sm-EDTMP用于转移性骨癌疼痛病人的治疗, 估计65.4%的病人疼痛可得到缓解, 且只有轻度和短暂的骨髓毒性。为使¹⁵³Sm-EDTMP获得临床应用, 必须进一步研究证明其作为止痛剂的功效, 以排除“配体止痛作用”。

三种最常见成人肿瘤——肺癌、乳腺癌和前列腺癌的病人, 50%以上将发生骨转移而导致进行性疼痛加重。利用静脉给予放射性治疗药物以减轻骨转移疼痛已有几十年历史, 如³²P, ¹⁸⁶Re, ⁹⁰Y和¹³¹I, 但均无理想的临床性质或化学性质。

O'Mara早期研究证明, ¹⁵³Sm的碱性氧化物可与羟基乙二胺三乙酸(HEDTA)形成稳定的络合物, 注射到兔子体内后, 表现出良好的骨摄取。基于这一点, Goeckeler成功地将¹⁵³Sm与各种膦酸盐配体络合。在最佳条件下, 所有被研究的配体都与¹⁵³Sm形成高收率络合物, 其中¹⁵³Sm-EDTMP不仅收率高, 而且在动物实验中具有最高的骨摄取率。本文报道¹⁵³Sm-EDTMP有效治疗转移性骨癌的进展。

放射性药物

放射性核素

用中子(流量 $1 \times 10^{14} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$)照射含量为99.06%的¹⁵²Sm₂O₃ 50~60小时, 则产生比活性为37~48.1TBq/g (1000~1300Ci/g)的¹⁵³Sm。摇控加入1~4mol/L HCl, 溶解已被照射的Sm₂O₃, 然后用水将溶液稀释到适当的体积, 通过注射器将它转移到一个干净的玻璃血浆小瓶中, 作为制备络合物的贮备溶液。

¹⁵³Sm发射β射线($E_{\text{max}} + 640; 710$ 和 810 keV)的物理半衰期为46.3h, 在水中穿

透范围为0.83nm, 还发射103.2keV γ粒子, 丰度为28%。其放化学纯实际为100%。配体

EDTMP(见图1)是用市售前体通过Moedritzer和Irani方法合成的, 由于它能有效地与Ca⁺⁺, Mg⁺⁺络合, 故制备的新型络合剂含有钙盐(称Ca/Na型), 该络合剂用小鼠进行评价, 发现其Ca/Na配体的半数致死量有明显改进。

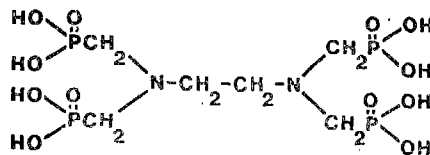


图1 EDTMP-分子水化物化学式: $[\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2)_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (原化学式有误——编者注), 分子量为454.15D

络合物

¹⁵³Sm与EDTMP的络合是将¹⁵³Sm 0.1 mol/L HCl溶液加入冻干的无菌无热源的EDTMP制剂中, 通过一步反应完成。用离子交换层析和高压液相层析分析¹⁵³Sm-EDTMP溶液, 证明只有单一的络合物存在, 其金属:配体的比率为1:1, 被络合的¹⁵³Sm总是超过99%, 表明具有优良的化学稳定性, 至少络合后48小时没有测到分解。

生物学分布

静脉注射¹⁵³Sm-EDTMP后的生物学分

布已通过兔和犬进行了研究。注射后2~3小时,给药量的50%~60%聚集在骨中,33%~55%在尿中。当综合考虑排泄时,则有更大部分给药剂量的沉积在骨中。不到2%的放射活性存在于非骨组织中,其最显著的器官是肝脏。正常犬的放射自显影研究表明, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 倾向于浓集在骨小梁而不是骨皮质。实验性骨病变/正常骨放射活性比估计为4:1~17:1。在一系列正常犬实验中,当 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的放射剂量为74MBq/kg(2.0mCi/kg)时,观察到可完全恢复的暂时性骨髓毒性。Applebaum等给正常犬高达1110MBq/kg(30mCi/kg)以测定是否产生永久性骨髓发育不全。但是意外地发现,其中11只犬骨髓自发恢复,研究者认为是 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 在整个骨骼中不均匀分布所致。

动物和人的研究

犬的肿瘤

Lattimer等给原发性骨肉瘤的犬一次或隔周两次静注 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 进行治疗,每次注射量为370Bq(1.0mCi)/kg,40只骨肉瘤犬中73%表现出疼痛减轻,对骨肉瘤长在四肢或颌上者,运动和吞咽明显改善。有7只犬痊愈,其中5只犬单独用 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$,另2只犬与截肢联合治疗。在25只犬中观察到肿瘤肿块消散,8只犬(一般有较大肿瘤和晚期疾病)对放疗无反应。对放疗无反应的肿瘤犬平均存活0.7个月,而有反应犬平均存活27个月,部分有反应犬平均为5个月。

癌症病人和放射性药物动力学

Singh等给5例转移性骨癌病人74mBq(2.0mCi)的 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$,发现其 γ 闪烁影像与 $^{99\text{m}}\text{Tc-HDP}$ 骨显像者相同。比较病变骨与正常骨的放射活性,两种放射性核素给出的比率非常相似。53%的 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 在注射后,头8小时从肾脏排泄。

增加剂量和骨髓毒性

Farhangi等在有组织学证明并经允许的癌症病人中进行了逐渐增加剂量的研究,以评价伴疼痛性转移的癌症病人的剂量反应。 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 剂量范围为7.4~37MBq/kg(0.2~1.0mCi/kg),每组大约5个病人,接受静脉注射量为12.95,18.5,28MBq(0.35,0.5和0.75mCi)/kg,尽管疼痛的减轻不是研究的最初目的,但36个可评价的病人中,有17个(55.4%)感受到疼痛减轻。疼痛的减轻是从1个月到11个月,平均为3.8个月,仅有轻微或暂短的骨髓毒性(6~8周恢复到基线),一般仅局限于血小板计数降低。令人惊奇的是,暂时的血小板减少发生在中等剂量12.95~18.5MBq/kg(0.35~0.5mCi/kg),而不是最高剂量37MBq/kg(1.0mCi/kg)。虽然某些接受28MBq/kg(0.75mCi/kg)的病人可见暂时白细胞降低,但6~8周白细胞即恢复到放疗前水平。呈现骨髓毒性的病人分布图表明,治疗前他们的血小板和白细胞数较低,但仍在正常范围内,他们中的大多数有广泛的成骨前列腺癌。有4个前列腺病人在 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 治疗后2~3天疼痛有暂时性加重,并持续3~4天。这种“瞬息”反应仅在前列腺癌转移病人中观察到。

剂量学

$^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 对红骨髓的辐射吸收剂量根据美国核医学内照射剂量(MIRD)委员会提供的公式计算。Logan等和Turner等利用了 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 在实验动物中的生物学分布以及对描述各靶器官辐射剂量,作为累积放射性或S-因子的函数有效期的计算,S-因子包括Sm的发射性质和在MIRD推荐的成人体模中的吸收和衰减特征。这样就可以根据注射剂量计算出骨吸收剂量,但不能对正常骨或骨转移的放射性进行绝对定量,因为相对于总的含骨髓的骨骼来说,转移灶对总骨髓的贡献,除广泛转移者外,是

很小的，故精确的剂量测定是极不可能的。

发展前景

为了将¹⁵³Sm-EDTMP应用于临床，研究证明，它的止痛功效必须排除“配体止痛作用”。利用¹⁵³Sm-EDTMP和非治疗性放射性核素标记的EDTMP络合物（例如^{99m}Tc-EDTMP或¹¹³In-EDTMP）作为对照进行双盲交叉研究，即可排除“配体止痛作用”。逐步提高剂量的研究已证明，它具有广泛的

安全范围，28~37MBq/kg(0.75~1.0mCi/kg)是其最适剂量范围。对肿瘤犬的研究结果证明，给予¹⁵³Sm-EDTMP后肺癌转移数减少。这提示给予成骨肉瘤儿童¹⁵³Sm-EDTMP可能是有益的。然而，这些研究都有待于临床发展和对这种治疗性放射性药物的认可。¹⁵³Sm-EDTMP作为现有治疗方法的一种替代方法，可能具有很大的临床潜力。

[Semin Nucl Med 1992; 22(1): 41~45(英文)刘静波节译 管昌田校]

放射性核素治疗顽固性骨疼痛：着重⁸⁹Sr

Robinson RG et al

摘要：³²P作为全身放射性核素疗法用于治疗骨痛已有40多年的历史，然而通常导致严重的血相降低，限制了它的应用。亲骨性放射性药物⁸⁹Sr、¹⁵³Sm-乙二胺四甲基磷酸、¹⁸⁶Re-羟乙基磷酸盐被作为临床严重骨疼痛病人的姑息疗法，临床效果比外照射疗法好，而全身和血液学副作用较小。对具有疼痛性前列腺癌骨转移病人，在停止最初的激素治疗后，需要采用全身放射性核素治疗。此疗法对许多进展期乳腺癌骨转移的治疗亦将起作用。放射性核素对其它恶性肿瘤骨转移的治疗作用仍在继续研究之中。

乳腺癌和前列腺癌病人中的50%最终将发生骨转移。一旦癌症转移到骨中，控制骨疼痛及改善病人余生的生存质量则是内科医生所面临的主要治疗问题。外照射用于治疗病人的骨疼痛，特别是在防止即将发生的病理性骨折、治疗严重的局限性骨转移疼痛以及治疗或防止骨髓压迫方面具有一定作用。但由于乳腺癌和前列腺癌病人的骨转移常常是多发性的和广泛的，因此用放射性药物给予全身放射治疗可提供更广泛，持续时间更长的缓解。

Pecher发现，³²P和⁸⁹Sr均浓集于正常骨中，因此，他将⁸⁹Sr作为全身治疗应用于1例前列腺癌骨转移病人。该病人在5个月内分三次共接受了296MBq，治疗效果非常好，因此早在四十年代便首次阐述了⁸⁹Sr选择性地定位在成骨肿瘤部位，并可能对治疗有益。1958年，Maxfield等报道了将³²P和

丸素联合应用于一大批乳腺癌和前列腺骨转移病人的治疗。很大百分比的转移性骨肿瘤病人用³²P离子治疗，成功地减轻了疼痛。但由于³²P直接参与骨髓细胞的生成以及从相邻骨组织中接受到放射性照射，故大多数病人出现明显的血液学抑制现象。

⁸⁹Sr是第一个用于转移性骨癌体内治疗的放射性核素。继Pecher的最初研究之后，直到七十年代，将其用于转移性骨肿瘤的治疗。Firusian等在欧洲提倡应用⁸⁹Sr，并于1976年在Urology杂志上发表了用⁸⁹Sr治疗前列腺癌病人的报道。

目前，已用⁸⁹Sr治疗了至少500个转移性骨癌病人，早期报道认为有77%前列腺病人疼痛减轻和生存质量有所改善、乳腺癌病人有效率略高。目前所观察到的有效率与最初观察到的保持一致，用1.48MBq/kg(40μCi/kg)治疗前列腺病人，总有效率达79%，