

## · 综述与编译 ·

## 骨转移瘤的放射性核素治疗

江苏省肿瘤医院核医学科(南京,210009) 金维奎 综述

华西医科大学附一院核医学科(成都,610041) 谭天秩 审校

**摘要:**肿瘤骨转移性骨痛可由肿瘤浸润,并且蔓延至神经支配丰富的骨膜所致;也可由肿瘤的机械性压迫导致骨组织变薄所致;还可因肿瘤从骨组织扩散至神经组织所致。本文介绍放射性核素治疗骨痛的方法、疗效和毒副作用。展望未来10年,使用放射性核素治疗骨转移疼痛患者将趋于更普遍。

**关键词:**转移性骨痛 内照射治疗

肿瘤发生骨转移后,骨疼痛的治疗成为肿瘤临床的一个主要问题。

### 1 骨痛的病理生理学

骨痛可由肿瘤浸润,并且蔓延至神经支配丰富的骨膜所致;骨痛也可由肿瘤的机械性压迫导致骨组织变薄所致;此外,骨痛也可因肿瘤从骨组织扩散至神经组织所致(如脊髓、神经根、臂丛、腰骶丛等)。骨间压力 $>6.7\text{kPa}$ ( $>50\text{mmHg}$ 柱)会引起持续的骨痛。经研究表明,溶骨性转移的骨破坏由体液和其它化学物质影响破骨细胞而引起,特别是前列腺素。此外,在骨癌灶部位可见到炎症反应,其化学产物特别是前列腺素和缓激肽可激活和致敏皮肤、关节的伤害感受器,从而导致疼痛加剧。这些研究结果支持典型的临床观察。

由破坏骨组织释放出的化学物质刺激神经末梢可能是小的转移性癌灶骨痛的主要原因,而巨大转移灶则是由于骨皮质张力改变而导致骨痛。

骨转移灶的局部作用是引起溶骨和/或成骨过程增快,而溶骨病变是大多数骨转移灶的主要类型。

### 2 骨痛的临床特征

最常见的骨痛部位包括:

(1)椎体转移可引起特异部位的疼痛。如L1椎体转移可引起股部疼痛,C7椎体转移常与肩胛区疼痛有关。如肿瘤生长侵犯邻近神经根,则引起相应根部的疼痛。肿瘤向后生长,引起硬脑膜腔受累,因而压迫脊髓,导致出现运动、感觉和植物神经系统的体征。

椎体转移是肿瘤晚期的常见并发症,前列腺癌从骨盆向脊椎扩散是椎体转移的常见原因<sup>[1]</sup>。此外,其它实体瘤如肺癌、乳腺癌、黑色素瘤经血液播散也是椎体转移的常见原因。椎体转移的另一途径是位于脊椎旁的肿瘤如淋巴瘤的直接蔓延。

(2)转移至骨盆和股骨引起下背和/或下肢疼痛,伴有相应的躯体力学不稳定性及随之而来的疼痛。

(3)颅底转移伴有相应的头痛和颅神经麻痹。后者引起的颅神经功能异常取决于转移灶的部位。

### 3 几种治疗骨转移的放射性药物

#### 3.1 $^{32}\text{P}$ -磷酸盐

$^{32}\text{P}$ 的物理半衰期为14.3天, $\beta$ 粒子的最大能量为1.71MeV,平均能量为0.695MeV,组织内的平均射程为2~3mm,最大达8mm。

$^{32}\text{P}$ 的治疗机制:① $^{32}\text{P}$ 可直接掺入肿瘤细胞内,引起DNA损伤;②亲骨放射性药物化学

吸附到病灶与正常骨相比为 5:1, 肿瘤细胞将接受致命的辐射剂量;③细胞分泌的致痛物质受破坏。

据文献报告<sup>[2]</sup>,用<sup>32</sup>P(磷酸盐或焦磷酸盐)治疗,322例乳腺癌骨转移病人的有效率为84%,444例前列腺癌骨转移病人的有效率为77%,但未作统计学分析,因为各组之间存在肿瘤分期、疼痛严重程度、疼痛部位、是否成骨细胞转移、先前疗效的差别等的不同。

<sup>32</sup>P治疗后2~3天就有止痛效应,大部分病人发生于治疗后14天左右,最迟在4周内,平均止痛期为 $5.1 \pm 2.6$ 个月,最长止痛期为 $16.8 \pm 9.4$ 个月。许多资料表明,病人完全止痛的疗效为20%~50%,11%~82%病人被证实有骨再生的放射学证据。第二、三次注射<sup>32</sup>P的有效率>80%。

<sup>32</sup>P对造血系统有明显抑制作用,因而临床应用受限制。

### 3.2 <sup>89</sup>Sr

<sup>89</sup>Sr的物理半衰期为50.5天,经 $\beta$ 衰变成<sup>89</sup>Y, $\beta$ 粒子能量为1.43MeV。它在转移灶的摄取大于正常骨2~25倍,转移灶的吸收剂量为 $231 \pm 56$ cGy/MBq,中位数为68cGy/MBq<sup>[3]</sup>。

<sup>89</sup>Sr的物理半衰期长,然而,Blake<sup>[4]</sup>证明,<sup>89</sup>Sr一旦掺入转移灶后,则与正常骨中的<sup>89</sup>Sr一样,不再代谢更新,至少可滞留在转移灶内100天,因而极大部分的辐射效应在此期间达到,所以疗效较好。

通常,用<sup>89</sup>Sr治疗后,血液学反应系血小板计数下降20%~30%,5~6周降至最低点,12周时全面回升。<sup>89</sup>Sr治疗后2~3天,可能发生外照射观察到的“突发”反应(疼痛加剧),此现象为将发生疗效的预兆。此时应暂时增加止痛剂剂量。

有人用<sup>89</sup>Sr治疗500例骨转移患者,其中前列腺癌患者中的77%治疗后疼痛减轻及生存质量改善,而乳腺癌患者的疗效稍高。以1.48MBq/kg(40 $\mu$ Ci/kg)剂量治疗前列腺癌和乳腺

癌患者,有效率相应为79%和83%<sup>[5,6]</sup>。Robinson等<sup>[7]</sup>还证明,随着<sup>89</sup>Sr剂量的逐步增大,疗效和生存质量改善的百分数也随之增高,但其他研究人员并未证实存在剂量-效应关系。已证实,理想的剂量范围是1.48~2.22MBq/kg。

Chen等<sup>[8]</sup>以1.48MBq/kg<sup>89</sup>Sr治疗5例骨转移癌,3个月后以相同剂量再次治疗,结果:治疗后第一个月的镇痛有效率为83.4%,第二个月降至77.0%,第三个月再降至61.6%。疼痛发生缓解于治后1~4周,持续数月。一次剂量的平均有效期持续4个月,接受二次剂量者持续13个月。

### 3.3 <sup>186</sup>Re-HEDP(1-羟基-亚乙基-1,1-二膦酸)

<sup>186</sup>Re的物理半衰期为3.8天,其 $\beta$ 粒子在骨中的平均射程为0.5mm,在组织中为4mm。<sup>186</sup>Re衰变时还发射137keV的 $\gamma$ 射线,适合显像。它对骨外组织无显著辐射危害。

Maxon等<sup>[9]</sup>报告了51例单次或多次剂量<sup>186</sup>Re-HEDP治疗骨转移灶的疗效。51例共进行78次<sup>186</sup>Re-HEDP治疗,平均剂量为 $1240 \pm 115$ MBq( $33.5 \pm 3.1$ mCi)。对43例首次治疗后的结果进行评价:其中9例(21%)疼痛消失,24例(56%)疼痛显著减轻,10例无反应;33例反应者的止痛指数显著下降58%,而10例无反应者仅下降6%( $P < 0.001$ ),两者相比,疼痛指数、止痛指数以及Karnofsky功能评分经治疗后均有相应的显著改善( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ , $P < 0.05$ )。醒前睡眠时间:前者增高82%,后者仅达36%。75%的首次治疗有效者,疼痛缓解发生于2周内,中位数为1周。平均止痛时间为5周(平均随访时间为7.5周),但1例肺癌病人无痛时间达9个月之久,另1例前列腺癌病人无痛几乎近1年。

以上观察表明,1次给予1295MBq(35mCi)<sup>186</sup>Re-HEDP可使许多病人获得良好的止痛效果。治疗后未见病人的血压及脉率有任何显著改变,注药后也无急性副作用或反应。血液方面的毒性很小(43例),仅白细胞和血小

板有轻度一时性下降,经统计学分析,治疗前后差异无显著性。

41/43例在首次 $^{186}\text{Re}$ -HEDP治疗后进行全面序列血液计数和剂量检查,骨髓接受 $^{186}\text{Re}$ -HEDP的剂量与最低血小板计数间有显著相关( $P < 0.05, r = 0.35$ )。

### 3.4 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP(乙二胺四甲撑膦酸)

$^{153}\text{Sm}$ 物理半衰期为46.3小时,发射的 $\beta$ 粒子能量为640,710和810keV,同时还发射适合显像的103keV $\gamma$ 射线。配体乙二胺四甲基膦酸易被骨摄取。

$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP是新的治疗骨转移疼痛的放射性药物之一。对兔、犬和啮齿动物静脉注入 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP后2~3小时,50%~60%的注射剂量沉积于骨,33%~50%经尿排出。沉积于骨的 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP最初呈表面分布,其后为容积分布。当尿排泄实验性受损时,大部分注射剂量的放射性沉积于骨,<2%的放射性出现在非骨组织,其中沉积最多的器官是肝脏。正常犬的放射自显影研究表明, $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP积聚于骨小梁而并非骨皮质。

Kasi等<sup>[10]</sup>临床观察19例骨转移病人的情况表明,静脉注入 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP后8小时内,40%~60%的药物经尿排出,给药后4小时血中仅存1%。注射剂量的50%由骨骼系统摄取。肿瘤/本底比率显著高于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP(亚甲基二膦酸)(5.3与3.4)。

Farhanghi等<sup>[11]</sup>对骨转移癌患者进行剂量递增研究以评价剂量效应: $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP剂量分别为7.4,12.95,18.5,27.75和37MBq/kg,每组5例左右,骨转移灶<7个。17/26例(65.4%)疼痛缓解,疼痛减轻期为1~11个月,平均3.8个月。骨髓毒性轻微且是一时性的(6~8周返回基线),一般限于血小板下降。令人惊奇的是,一时性血小板下降发生于中等剂量(12.95~18.5MBq/kg)患者,而并非较高剂量(37MBq/kg)者,一时性白细胞下降则发生于接受27.75MBq/kg(0.75mCi/kg)的若干患者。4例前列腺癌患者经治疗后2~3天发生一时

性疼痛加剧,并持续3~4天,这种“突发”反应仅观察于前列腺癌骨转移病人。

Kasi等的观察结果显然与Farhanghi等相悖。前者使用18.5MBq/kg剂量时,3例发生Ⅰ级骨髓抑制反应,4~6周恢复正常,而在使用37MBq/kg剂量时,8例发生更严重、时间更长的骨髓抑制(Ⅲ级)。不过,他们两组的疗效非常接近,疼痛缓解率相应为68%(13/19例)和65.4%(17/26例)。

实现 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP的临床应用,还必须对其镇痛的有效性进行研究并加以证实,以排除“配体镇痛效应”。应用 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP与无 $\beta$ 放射性核素的EDTMP络合物如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDTMP、 $^{113\text{m}}\text{In}$ -EDTMP作双盲交叉对照试验即可确定是否为配体镇痛<sup>[12]</sup>。

Lattimer等<sup>[13]</sup>报告,40只成骨肉瘤的犬一次(或隔周1~2次)静脉注入 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 37MBq/kg,78%的犬疼痛缓解,骨转移灶数目减少,平均存活期27个月(无疗效的犬为0.7个月)。这就意味着,儿童成骨肉瘤可以从 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP的治疗获益。然而,这些研究结果留待临床继续观察以及FDA对此药物的批准。看来, $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP是目前治疗骨痛疗效最好的放射性药物。

### 参 考 文 献

- 1 Posner JB. *Med Clin North Am*, 1987;71:185-205
- 2 Siberstein EB et al. *Semin Nucl Med*, 1992;22:17-27
- 3 Breen SL et al. *J Nucl Med*, 1992;33:1316-1323
- 4 Blake GM et al. *Eur J Nucl Med*, 1986;12:447-454
- 5 Robinson RG et al. *Nucl Med Biol*, 1987;14:219-222
- 6 Robinson RG. *J Nucl Med*, 1990;31:1326-1327
- 7 Robinson RG et al. *J Nucl Med*, 1989;30:834
- 8 Chen DCP et al. *Proceeding of the second sino-American nuclear medicine*, Beijing, China, 1991, 30
- 9 Maxon HR III et al. *Semin Nucl Med*, 1992;22:33-

- 40  
 10 Kasi LP et al. J Nucl Med, 1992, 33, 992-993  
 11 Farhanghi M et al. J Nucl Med, 1992, 33, 1451-1458  
 12 Lattimer JC et al. J Nucl Med, 1990, 31, 586-593  
 13 Lattimer JC et al. J Nucl Med, 1990, 31, 1316-1325

(收稿日期:1993-09-10)

## $^{153}\text{Sm}$ - EDTMP 治疗骨痛及其毒性

江苏省原子医学研究所(无锡, 214063) 何晓娃 综述

天津医科大学总医院核医学科(天津, 300052) 周荫保 审校

**摘要:**  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 是一种恶性肿瘤骨转移癌的镇痛剂, 主要浓聚于骨中, 其余可由血液进入尿而迅速排出体外, 因此是一种有效的缓解骨痛的药物。本文讨论了用  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 的治疗方法及其毒性。

**关键词:**  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 骨转移癌 内照射治疗 毒性

恶性肿瘤和恶性肿瘤骨转移患者的骨痛治疗是临床的一大课题。Campa 等<sup>[1,2]</sup>指出, 半数以上骨转移患者伴有骨疼痛。目前, 核医学科医生已用  $^{32}\text{P}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{153}\text{Sm}$  和  $^{186}\text{Re}$  等核素进行缓解骨疼痛的放射治疗, 通常是将这些核素制成磷酸盐标记物, 使它们在活性骨 (active bone)<sup>[3~5]</sup>, 特别是转移灶浓聚而产生治疗效果。由于  $^{32}\text{P}$ 、 $^{89}\text{Sr}$  和  $^{90}\text{Y}$  的核素性质及制备问题, 使它们在临床应用中受到限制,  $^{186}\text{Re}$  有较好的核素性质, 发展前途大, 但尚在研究中, 因而目前推广应用的放疗药物常为  $^{153}\text{Sm}$  标记的磷酸盐制剂。

$^{153}\text{Sm}$  是由  $^{152}\text{SmO}_2$  俘获中子的堆照产物, 具有 810(20%)、710(50%) 和 640(30%)keV 的  $\beta$  射线, 在组织中射程相当短(数 mm), 很适宜治疗。103keV(29.8%) 的  $\gamma$  射线可进行常规扫描, 对骨转移病灶定位显像, 因其半衰期为 46.27 小时, 可适宜反复显像。 $^{153}\text{Sm}$  与配体 EDTMP(乙二胺四亚甲基膦酸) 生成二磷酸盐复合物, 其化学性质和生物性质较稳定, 放化纯  $>99\%$ , pH7~8, 定位于骨骼内, 且浓聚在骨转移病灶中。因而  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 治疗骨痛是一种可靠、有效的方法。

### 1 治疗方法

#### 1.1 适应症和禁忌者

**适应症:** 确诊患有骨癌或为转移性骨癌患者。**禁忌症:** 一切软组织癌转移患者, 自理能力受限者, 白细胞  $\leq 2000/\text{mm}^3$ 、血红蛋白  $\leq 10.0\text{g}/\text{dl}$ 、血小板  $\leq 100000/\text{mm}^3$ 、血清肌酐  $> 1.5\text{mg}/\text{dl}$ 、血尿素氮  $< 30/\text{dl}$ 、总胆红素  $< 1.5\text{mg}/\text{dl}$  的所有患者, 接受其他放疗和化疗时间小于 1 个月、激素治疗小于 1.5 个月者, X 光片检查有脊髓或长骨骨折及病理改变者, 已接受过最大放射性耐受量者等均不宜进行  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 治疗<sup>[6~8]</sup>。

#### 1.2 治疗前准备

治疗前必须有完整病史、详细的体检资料、X 光片和高质量的放射性核素全身骨扫描 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP) 图像, 以便估计滞留状况和骨的肿瘤/正常骨的摄取比值(T/NT)。

#### 1.3 步骤

据 Singh 和 Jumer 等<sup>[7~10]</sup>建议, 接受治疗者应住有屏蔽的隔离室, 并备有葡萄糖钙等抢救药物以待急用。接受  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 前 6~8 小时, 先静脉滴注内含 30mmol KCl 的 5% 葡萄糖生理盐水 1000ml, 或大量饮水, 然后输入  $^{153}\text{Sm}$ -