

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)

¹⁵³Sm- 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: ¹⁵³Sm-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 ¹⁵³Sm-EDTMP 的治疗方法及其毒性。

关键词: ¹⁵³Sm-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^[1,2]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 ³²P、⁸⁹Sr、¹⁵³Sm 和 ¹⁸⁶Re 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)^[3~5],特别是转移灶浓聚而产生治疗效果。由于 ³²P、⁸⁹Sr 和 ⁹⁰Y 的核素性质及制备问题,使它们在临床应用中受到限制,¹⁸⁶Re 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 ¹⁵³Sm 标记的磷酸盐制剂。

¹⁵³Sm 是由 ¹⁵²SmO₃ 俘获中子的堆照产物,具有 810(20%)、710(50%)和 640(30%)keV 的 β 射线,在组织中射程相当短(数 mm),很适宜治疗。103keV(29.8%)的 γ 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。¹⁵³Sm 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 ¹⁵³Sm-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 ≤ 2 000/mm³、血红蛋白 ≤ 10.0g/dl、血小板 ≤ 100 000/mm³、血清肌酐 > 1.5mg/dl、血尿素氮 < 30/dl、总胆红素 < 1.5mg/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 ¹⁵³Sm-EDTMP 治疗^[6~8]。

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(^{99m}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 Singhn 和 Jumer 等^[7~10]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 ¹⁵³Sm-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 ¹⁵³Sm-

EDTMP 溶液,滴完后继续上述输液6~8小时,以促进肾中排泄。自输入 ^{153}Sm -EDTMP后必须注意患者情况,防止意外发生。接受治疗后24~48小时作全身骨扫描,进行放射性定位评估。Singh和Turner等^[9~10]指出:当患者的全身放射活性小于1110MBq(30mCi)时方可出院。患者在治疗后的隔离期间需隔天进行血、尿检查,正常后隔月检查。

1.4 ^{153}Sm -EDTMP 用量

根据 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP在骨中浓聚状况,计算治疗者最大耐受剂量(MTD),从而计算给药剂量。Carolyn等^[6]对一般成人的给药量以每公斤体重18.5~92.5MBq(0.5~2.5mCi)计算,唐谨等^[11]则用每公斤体重14.8~29.6MBq的剂量进行治疗。依据病情和治疗后的反应确定给予1~3次治疗,两次之间的间隔期为3~5周。

2 疗效观察

2.1 ^{153}Sm -EDTMP 人体药物代谢动力学研究

根据John等^[2,10,12,16]报道,他们每隔4~6周按体重给患者以18.5MBq/kg和每隔6~10周以37MBq/kg剂量给药,所给药物以小于1.0ml在1分钟内注射完毕,然后观察以下各值。

2.1.1 血

第一次注射后0.5~24小时取血样1ml,全身血容量以体重的7%计算,并经时间校正,测各时间点血样cpm,计算全身血中放射量占总注入量(ID)的百分数。在初始30分钟内,血中活性清除迅速,其 $T_{1/2\alpha}$ 为 5.5 ± 1.1 分钟,且低于20%ID。注射后5小时,血中放射量<1%ID,然后缓慢消除, $T_{1/2\beta}$ 为 65.4 ± 9.6 分钟。

2.1.2 尿

收集注射药后0~4,4~8,8~12和12~24小时尿样,由尿中放射剂量表示全身清除状况。接受治疗的患者在给药后6小时均以静脉补液或大量饮水,用以加速肾脏的排泄。等分(20ml/次)尿量测定放射活度,以计算 ^{153}Sm -EDTMP从尿中排出的总量,其计算公式^[1]为: $A_{\text{wb}}(t) = A_0 - \tilde{A}_u(t)$,其中 $A_{\text{wb}}(t)$ 是全身活性,

A_0 是注射活性, $\tilde{A}_u(t)$ 是注射后时间 t 内的尿中 ^{153}Sm 排出的量。在用药后10小时就可以从尿中排出50%ID左右。

2.2 镇痛评估

^{153}Sm -EDTMP主要用于对癌转移的骨痛治疗,如何评价疼痛程度是难以用数量测定表示的。Carolyn等^[6]应用病人的病程录多参数,对疼痛反应按-2(严重恶化)至+2(优良改善)的级别分类评价。病程录内容为疼痛按1级(不疼痛)至5级(剧烈疼痛,且活动受限)进行分类;第二是观察睡眠情况,按1级(未服任何药物整夜熟睡)至5级(因疼痛而整夜不能入睡)分类;第三是疼痛部位的数量及特定部位疼痛的程度,这是镇痛评估的一项重要指标,一般以0级(不疼痛)至10级(剧烈疼痛)加以描述;同时包括服药种类和服药量(将各种药均转换成吗啡量计算)。以上各项经列表由病人记录,然后根据公式: $C = (a+b)/(1+ab/10^2)$ 计算,其中 a 和 b 为两个疼痛部位定级的总和, C 是结果。当疼痛减轻时,多次疼痛效应接近于线性。由Carolyn等对52例顽固性前列腺癌骨转移患者的治疗结果可见,74%患者的疼痛能缓解1~8.8个月,平均为2.6个月,一般为接受治疗后7~14天疼痛迅速缓解。有12%的患者治疗后反而感到疼痛加剧(疼痛闪耀现象)。

3 毒性

据Carolyn等^[6]对患者用两种治疗剂量(一部分用37MBq/kg,另一部分用92.5~111MBq/kg)观察研究发现,接受高剂量治疗者血液发生Ⅲ级毒性反应(中性白细胞在Ⅲ级毒性时为 $500 \sim 900/\text{mm}^3$,血小板在Ⅲ级毒性时为 $25000 \sim 49000/\text{mm}^3$),余未见发热、感染或出血等其它反应;低剂量治疗组的中性白细胞和血小板最低点计数(mm^3)是高剂量治疗组的2倍($P < 0.001$)。接受高剂量治疗的患者大都显示贫血症状,中性白细胞的最低值是第21天,平均44天才能恢复到 $2000/\text{mm}^3$,血小板的最低值在第26天,平均37天才恢复到 $100000/$

mm³,但高剂量组没有延长恢复期的趋势。不管是低剂量还是高剂量治疗,患者血液均可发生Ⅰ级毒性反应,但无发热、感染和出血等症状。Carolyn等指出,高剂量治疗患者的白细胞和血小板有87%(45/52例)可恢复到正常水平,一般为接受治疗后二周血象发生变化,第3~4周持续低水平,从5~8周开始恢复到初始水平,全部恢复约在50~60天左右。对于其它器官,由于它能在血和尿中迅速清除,所以在某些器官中的放射损伤可略而不计,设想骨骼的摄取量为50%ID,则膀胱、胃、小肠、肾、肝和红骨髓的吸收剂量(cGy/GBq)分别为12.5±3.0, 2.6±0.2, 2.9±0.2, 5.4±0.9, 12.8±3.1, 4.0±0.6和64.1±18.7。

参 考 文 献

1 Campa JAIII et al. Semin Nucl Med, 1992;22;3-

10
 2 John E et al. J Nucl Med, 1993;35;63-69
 3 Holmes A. Semin Nucl Med, 1992;22;41-45
 4 Robinson RG et al. Semin Nucl Med, 1992;22;28-32
 5 Maxon HR et al. J Nucl Med, 1991;32;1877-1881
 6 Carolyn C et al. J Nucl Med, 1993;34;1839-1844
 7 Turner JH et al. J Clin Oncol, 1989;7;1926-1931
 8 Turner JH et al. Eur J Cancer, 1991;27;1084-1086
 9 Singh A et al. J Nucl Med, 1989;30;1814-1818
 10 Turner JH et al. Eur J Nucl Med, 1989;15;784-795
 11 唐 谨等. 中华核医学杂志, 1994;14(4);211
 12 Lattimer JC et al. J Nucl Med, 1990;31;586-593
 13 Logan KW et al. J Nucl Med, 1987;28;505-509
 (收稿日期:1995-05-22)

核素⁸⁹Sr 治疗肿瘤骨转移性骨痛

上海市南汇县中心医院同位素室(上海,201300) 唐美芳 综述

上海医科大学中山医院核医学研究室(上海,200032) 赵惠扬 审校

摘 要:核素⁸⁹Sr以靶治疗的方法对转移病灶有良好的止痛效果,副作用小,可重复使用,被认为是核医学今后十年很有希望的一种治疗用核素。

关键词:骨转移性骨痛 内照射治疗

骨转移病人80%来源于前列腺癌、乳腺癌及肺癌。到晚期,上述三种癌症病人的50%会产生骨痛^[1]。骨转移是引起病理性骨折、骨髓衰竭、行走困难、神经压迫症状及高血钙症的原因。但广泛性的骨转移,并不意味着病人濒临死亡,骨转移病人通常比软组织转移者存活期长,因而忍受的痛苦折磨更大^[2,3]。所以,控制骨痛,提高病人的生存质量一直是临床医师面临的一个棘手问题。核素治疗癌症的概念早被肯定,和体外放射治疗相比,其优点在于它是针对癌症

部份,即靶治疗,对周围正常组织伤害少,因此可减少副作用。理论上,核素治疗可给予多次,并且只要在病人身体能忍受的情况下没有剂量的限制。目前临床较多使用的³²P虽然能缓解50%~70%的骨痛病人,但伴有较高(> 30%)的骨髓抑制反应^[4],而⁸⁹Sr则以止痛效率高、副作用小,被不少学者认为是核医学今后十年中很有希望的一种治疗用核素^[5,6]。

⁸⁹Sr缓解前列腺癌骨痛,早在1942年就由Pecher首次作了报道。1977年,Robinson在美