

靶性放射性核素治疗骨转移

大连市解放军第210医院同位素室(大连,116021) 曹京旭 编译

中国医学科学院肿瘤医院核医学科(北京,100021) 唐 谨 审校

摘 要:靶性放射性核素治疗恶性肿瘤骨转移,可以缓解转移性骨痛,改善患者生存质量。本文在综述各种转移性骨痛治疗方法的同时,重点论述了 ^{90}Sr 、 ^{153}Sm 、 ^{188}Re 及其放化药物的研究及临床应用。

关键词:骨转移 内照射治疗

骨转移是导致肿瘤患者疼痛、病理性骨折、骨髓衰竭、神经系统症状及高钙血症的最常见原因。骨转移的发生率依肿瘤的类型不同而异。尸检材料证明,乳腺癌、前列腺癌的骨转移发生率高达85%。骨转移为主病例的存活期往往长于软组织受累者,因此骨转移的治疗日益受到重视。

1 药物治疗

1.1 止痛药物

止痛药物的单独使用或与其它药物联用是转移性骨痛的治疗基础,主要有三类:其一,非鸦片类药物(阿司匹林及WHO推荐使用的非类固醇类抗炎药物NSAIDs等);其二,鸦片类止痛药(吗啡类);其三,辅助性药物,如三环类抗抑郁药及吩噻嗪类药物可以增加上述止痛药物的止痛效果。

各类止痛药物的毒副作用是众所周知的。尤其是鸦片类药物所产生的身体依赖性(戒断症状)、心理依赖性(成瘾)及耐受性,尚有普遍出现的胃肠反应、便秘等。例如,在病程末期,如不预防性服用止吐药及缓泄药物,鸦片制剂可能加重而不是缓解症状。

1.2 抗肿瘤药物

抗肿瘤药物治疗包括两类:一类是直接的抗肿瘤治疗,目的在于抑制肿瘤细胞的增殖及代谢,这主要包括依肿瘤类型及阶段不同而采取的各种化疗及激素治疗;另一类是抑制肿瘤

介质对宿主细胞的作用。转移灶内病理性溶骨主要受破骨细胞的调节,肿瘤细胞释放多种细胞分裂因子,如白介素I、转移生长因子 α 、肿瘤坏死因子及甲状旁腺激素相关肽均可激活破骨细胞的活性,因此抑制破骨细胞的功能是内科系统治疗骨转移的方向。

目前应用广泛的二磷酸盐类药物的结构类似于焦磷酸盐,可参与骨盐代谢,抑制羟基磷灰石结晶的形成,抑制溶骨反应。此类药物已用于Paget氏病及恶性高钙血症的治疗。研究证实,口服氨基水杨酸或氯甲双磷酸类药物可有效地缓解乳腺癌及骨髓瘤病人的疼痛,其中乳腺癌病例的骨痛缓解与病理骨折发生率的减低和新转移灶的减少有关,氯甲双磷酸类药物可使骨髓瘤病人病理骨折修复而缓解疼痛。有作者认为,对于前列腺癌,氨基水杨酸类药物更为有效,其抑制溶骨,而非影响成骨活性。二磷酸盐类药物口服吸收不良,主要副作用亦为胃肠道反应。其口服最大剂量恰位于剂量-效应曲线低平的末端。目前,毒性小的氨基磷酸盐类药物正在研制中。选择性抑制溶骨活性的药物包括光辉霉素及降钙素。光辉霉素可明显地缓解乳腺癌患者的转移性骨痛,但其具有较强的骨髓及肝脏毒性,已逐渐由二磷酸盐药物取代。降钙素的应用尚处于I、II期临床研究中。

2 神经松解术治疗

长效吗啡制剂的使用已减少了神经松解术

的采用。鞘内阻滞及经皮颈部脊髓外侧束切断术可使10%病例的疼痛缓解,尤其是单侧肢体或骨盆的疼痛可获得较好的疗效。但其缺点是,止痛效果预测不准及止痛期短。

3 外照射治疗

自1900年以来,外照射治疗转移性骨痛的疗效一直得到公认。

3.1 局部外照射治疗

用于孤立病灶所致的局部疼痛。其缓解疼痛的有效率达80%~90%,且止痛效果持久,70%病例缓解期>3个月。研究证实,8~10Gy/次的单次照射和累积剂量为20~40Gy的分次照射的止痛效果、疼痛缓解速度、反应期及肿瘤组织学变化方面无明显差异。局部外照射治疗的毒性作用小,患者可较好地耐受,但照射野内复发,尤其是椎体区复发仍是难以处理的问题。

3.2 大野外照射治疗

肿瘤患者晚期常出现多发性骨转移而致的骨痛,特别是前列腺癌骨转移患者疼痛往往是游走性的,在此情况下需采用大野外照射治疗。文献报道,单次上部躯体照射6~7Gy、下部躯体照射6~8Gy的骨痛缓解有效率为73%~83%,且缓解迅速,24~48小时内显效,多数患者症状缓解常可维持至死亡。半身照射毒性作用较大,60%病例出现毒性反应,下半身照射可致恶心、呕吐、腹泄等消化系统症状,多见于受照后12~48小时内。上半身照射的主要副作用是诱发放射性肺炎。此外,10%的单次照射病例发生骨髓抑制。由此可见,虽然半身照射治疗骨转移有疗效高的优点,但实际应用应考虑其显著的毒性。

4 靶性放射性核素治疗

利用示踪分子作为肿瘤靶性放射性药物的治疗方法早已建立。如¹³¹I治疗滤泡性甲状腺癌。与外照射相比,其具有特异性高、对正常组织损伤小、毒性低等优点。

转移性骨痛及放射治疗所致疼痛缓解的病

理机制目前尚不明确。疼痛缓解亦非简单反映生物效应与细胞死亡之间的关系。达到肿瘤消退效应的放射性吸收剂量远大于症状缓解所需剂量。理论上,靶性放射性核素治疗的目的是致肿瘤细胞死亡,但实际上很难达到这一理想目标。疼痛缓解应认为仅是治疗的有效反应。靶性放射性核素治疗骨痛的成功与否有赖于放射性核素和其载体(Carrier)的合理选择。

4.1 靶性放射性核素的理化条件

4.1.1 粒子射程

粒子射程受放射性药物在肿瘤内定位的影响。治疗用放射性核素的选择要考虑其三个主要因素:α、β辐射及内转化或俄歇电子辐射。短射程的俄歇电子辐射可作用于细胞核而致细胞死亡;α、β辐射则适宜药物定位于细胞浆或细胞表面。几个细胞直径的射程可增加细胞死亡的可能性,但粒子射程>100个细胞直径则可损伤周围正常组织,即毒性增加。由于α辐射射程短(50~90μm)、衰变复杂且产生不稳定核素等原因,靶性放射性核素治疗主要依赖β辐射。

4.1.2 物理半衰期

放射性核素的物理半衰期要求接近放射性药物在肿瘤中的生物半衰期。

4.1.3 低γ辐射量

γ辐射影响整体吸收剂量,与毒性作用有关,因此要求治疗用放射性核素为低γ丰度。

4.1.4 化学特性

应选用在化学结构上适于合成生产并在体内稳定的放射性药物,这点极为重要。

4.2 治疗用靶性放射性核素及其药物

4.2.1 ¹³¹I

放射性碘是首先用于治疗的核素,可用于滤泡性甲状腺癌及其转移灶的治疗。用¹³¹I-MIBG(间碘苄基胍)及¹³¹I-BDP₃(羟苄叉二膦酸盐)治疗转移性骨痛已有报道。药代动力学证实,¹³¹I-BDP₃在骨转移灶内的摄取增加,滞留延长。临床试验表明,¹³¹I-BDP₃的治疗剂量在240~1900MBq时,骨痛缓解的有效率为72%,报道的标准治疗剂量为860MBq/m²。

4.2.2 ^{90}Y

^{90}Y 具有适合于靶性核素治疗的物理特性且已用于关节炎的内照射治疗、标记单克隆抗体及玻璃微球腔内治疗,但 ^{90}Y 治疗骨转移受限于肝脏的高摄取率及其对骨髓的损害。

4.2.3 ^{32}P

自50年代 Fricdale 等首先利用 ^{32}P 治疗前列腺癌广泛转移以来,大量的临床经验是利用 ^{32}P 治疗骨转移。由于 ^{32}P 具有胶体、磷酸盐、二磷酸盐的化学特性,可浓聚于骨髓、骨小梁及骨皮质。转移灶与正常骨摄取比为2:1。Burnet 等报道,利用 ^{32}P 日注射剂量40~80MBq,总量200~800MBq 联合睾丸酮用药治疗前列腺癌骨转移,骨痛缓解率达50%~80%。睾丸酮可刺激成骨细胞活性,提高骨对 ^{32}P 的摄取,尤其是骨转移灶对 ^{32}P 的浓聚。用 ^{32}P 治疗的危险在于骨髓抑制,可能与 ^{32}P 的 β 射线能量高(1.71MeV)、较长的生物半衰期(39天)有关。因此,临床上因再生障碍性贫血所致的暂时性血细胞减少是常见的。

4.2.4 ^{89}Sr

自70年代初, ^{89}Sr 的治疗作用就受到重视。 ^{89}Sr 具有高血液清除率且选择性浓聚于骨盐代谢活跃的骨组织。有关其生物学分布的研究证实,注射 ^{89}Sr 后90天内,给药活性的11%~88%滞留体内。早期滞留主要受Sr 血浆肾清除率的影响,骨转移病人与正常人相比 ^{89}Sr 血浆清除率显著减少。肿瘤部位吸收剂量为20~24cGy/MBq,且 ^{89}Sr 沉积于病灶部位至少100天,转移灶与红骨髓的摄取比为10:1。有人报告,用 ^{89}Sr 治疗前列腺癌骨转移,骨痛缓解率为75%,且单纯骨转移的疗效优于广泛转移者。确切的剂量-效应关系尚未明确,但1MBq/kg 为临界的阈剂量,低于此值无效。目前得到承认的标准治疗剂量为1.48~2.22MBq/kg。 ^{89}Sr 治疗的毒性反应亦为一过性骨髓抑制,最敏感的监测指标是外周血小板计数。治疗后4~6周血小板计数下降至治疗前水平的75%,随后3~6周内部分地缓慢恢复。总之, ^{89}Sr 治疗转移性骨痛有其

重要价值,但尚需进一步建立完善的治疗剂量表。

4.2.5 ^{153}Sm

与其它核素相比, ^{153}Sm 具有 β 粒子能量适中(225keV)、射程短(3mm)、半衰期短(46.27小时)及化学状态单一稳定等优良的理化性质,经过长期的研究筛选, ^{153}Sm -EDTMP (乙二胺四甲撑磷酸)作为一种公认的治疗转移性骨痛的靶性放射性药物受到极大关注。 ^{153}Sm -EDTMP 具有良好的体内生物学分布及稳定性,研究表明,静脉投药后 3.7 ± 0.5 小时的 $T_{1/2}$ 时间内,可从血中迅速清除,6小时排泄基本完全,残留的放射性药物浓聚于骨骼,主要是骨小梁。在成骨活跃的部位其浓聚更加明显。病灶与正常骨的摄取比为4:1~17:1。 ^{153}Sm -EDTMP 的临床应用证实,61%~90%的转移性骨痛患者在投药后2周内症状缓解。治疗后数月的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨显像示病灶的异常浓聚消失。由于 ^{153}Sm 的半衰期短,可采用分次治疗。有文献报道,利用 ^{153}Sm -EDTMP 分次治疗,4周为一疗程,给药量20~40MBq/(kg·次),87%病例的骨痛缓解。

与 ^{89}Sr 相比, ^{153}Sm 对骨髓的抑制是有限的,25%的病人在治疗后6周血小板下降至治疗前的65%。Turner 的结论是,如果每次对红骨髓量控制在1.5~2Gy,重复治疗是安全的。

4.2.6 ^{186}Re

Re 具有与Tc 相同的理化特性,与羟乙基二磷酸盐(HEDP)形成稳定的螯合物,浓聚于骨组织。病变骨与正常骨摄取比为5.4:1。有人报道,一次性用 ^{186}Re -HEDP 1.2~1.8GBq 治疗前列腺癌及乳腺癌转移性骨痛患者的有效率为80%~90%,与 ^{89}Sr 相比,症状缓解更为迅速,平均反应期为5~7周。同 ^{153}Sm 一样,其137keV 的 γ 辐射亦可用于治疗后显像。但是, ^{186}Re 的血浆清除较慢,肾脏残留多,其毒性反应同样是骨髓抑制。

综上所述,靶性放射性核素治疗转移性骨痛可获得较为满意的疗效,为改善恶性肿瘤患

者的生存质量提供了一个最佳方法。与⁸⁹Sr相比,¹⁵³Sm-EDTMP及¹⁸⁶Re-HEDP可较为迅速地缓解症状且可用于治疗后的显像。

值得重视的是,一旦靶性核素治疗成为常规治疗方法,医务人员的放射防护、放射药物的处理及治疗后病人的适当隔离管理亦应具有一定规范。

参 考 文 献

- 1 Lewington VJ et al. Eur J Nucl Med, 1993; 20:66-74
- 2 孙即昆等. 肿瘤控制,北京:北京医科大学 中国协

- 和医科大学出版社,1991;103
- 3 邓候富等. 国外医学·放射医学核医学分册, 1992; 16(3): 121-125
- 4 Richard AH. 国外医学·放射医学核医学分册, 1993; 17(1):30-32
- 5 Robinson RG et al. 国外医学·放射医学核医学分册, 1993; 17(1): 32-34
- 6 Turner JH et al. Eur J Nucl Med, 1989; 15:784-795
- 7 Fricdale HL et al. Am J Roentgenol, 1950; 64(4): 559

(收稿日期:1993-08-29)

分化型甲状腺癌术后复发和转移的早期诊断及处理

华西医科大学附一院核医学科(成都,610041) 管昌田 综述

摘 要:着重介绍了血清Tg、血清TgAb、¹³¹I-WBS、血浆内源性放射性碘化甲状腺激素层析测定、²⁰¹Tl显像、^{99m}Tc-MIBI显像以及放射性标记抗Tg抗体免疫显像等在DTC术后随访中的价值和作用,并对手术、¹³¹I治疗、外放疗、化疗和甲状腺激素治疗在DTC术后复发或转移处理中的价值和地位进行了探讨。

关键词:分化型甲状腺癌 随访研究 术后治疗

流行病学的研究发现,儿童甲状腺可扪及结节者为0.22%~1.5%,成人为4%~7%,其几率随年龄以每岁0.1%的比例呈线性增加。在甲状腺结节中,甲状腺癌占14.7%~28.6%,而分化型甲状腺癌(DTC)约占甲状腺恶性肿瘤的80%^[1,2]。

目前,多数学者主张对DTC采用手术+甲状腺激素抑制的综合治疗方案。但是,部分病人难免有残留肿瘤,加之DTC相对良性,病程长,转移和复发较常见。据一组576例DTC长期随访报告,单纯手术复发率为32.0%;手术+甲状腺激素抑制,复发率为11.0%;手术+¹³¹I+甲状腺激素抑制,复发率为2.7%^[3]。因此,DTC术后或¹³¹I治疗后严密随访,做到对

残留肿瘤、复发和转移的早期诊断、恰当处理,是十分重要的问题。

1 DTC术后复发和转移的早期诊断

诊断DTC术后复发和转移的方法应具备下列要求:①敏感性和特异性高;②能定位、定量(体积、数目);③能反映病灶的功能状态(此点对治疗方法的选择有重要意义)。但目前尚无一种方法能完全满足以上要求。常规的X射线、超声波扫描、磁共振成像难以反映病灶的功能状态,敏感性不够理想,价值有限。下面着重介绍核医学检测方法在DTC术后随访中的作用。

1.1 hTg(人血清甲状腺球蛋白)