

¹⁵³Sm-EDTMP的临床应用及其副作用

天津市环湖医院(天津,300060) 卓杰综述

天津医科大学附属总医院(天津,300052) 周荫葆审校

摘要:利用¹⁵³Sm-EDTMP对骨转移癌患者进行内照射治疗,是近几年兴起的一种新疗法。它不仅可达到控制肿瘤、有效缓解骨痛的目的,而且由于其是针对病灶部位进行靶治疗,所以对周围正常组织伤害少。目前这一疗法在临床上的应用及其主要毒副作用正日益受到临床医师们的关注。

关键词:¹⁵³Sm-EDTMP 骨转移癌 毒副作用

据统计,恶性肿瘤发生骨转移后,绝大多数(> 70%)的患者会出现剧烈的持续性骨痛^[1]。如何控制骨痛,一直是临床医师面临的一个棘手问题。放疗、化疗和手术治疗对多发性骨转移癌的疗效很差,而利用放射性药物¹⁵³Sm-乙二胺四甲基膦酸(EDTMP)治疗骨转移癌,可以有效地缓解骨痛,提高患者的生存质量。

¹⁵³Sm的物理半衰期为46.27小时,发射的β射线的能量为810(20%),710(40%),640(30%)keV,平均为290keV,在组织内的射程相当短(仅3mm),很适合治疗,同时还发射适合显像的能量为103keV(29.8%)的γ射线^[2]。配体EDTMP易被骨摄取,静脉注射¹⁵³Sm-EDTMP后,放射性物质主要集中在骨小梁,在成骨活跃的部位其浓聚更加明显,病灶与正常骨组织的摄取比为4:1~17:1^[3]。

1 ¹⁵³Sm-EDTMP的临床应用

1.1 对骨转移癌患者骨痛的控制

¹⁵³Sm-EDTMP姑息治疗骨转移癌的止痛效果明显。临床应用证实,61%~92%的转移性骨痛患者在静脉给药后2~15天内症状基本得到缓解,其中完全缓解率为36%~43%,部分缓解率为48%~56%。治疗后的疼痛缓解期从4周到11个月不等,有报道最

长者可达1年,平均缓解期为2.6~3.8个月^[4]。但在临床上也观察到有少部分患者在治疗后1~3天内骨痛反而加重,有人称之为“疼痛闪耀现象”(Pain flare)^[5],此反应为一过性,一般持续3~4天后疼痛明显减轻。从已有的资料分析,未发现止痛效应的分级与¹⁵³Sm-EDTMP的用量有明显的关系^[4]。

1.2 ¹⁵³Sm-EDTMP消退肿瘤作用

放射性核素治疗是否具有消退肿瘤作用目前仍不十分明确,不过在这方面国内外的学者都有一些报道。Turner^[6]报告,34例骨转移癌病人经¹⁵³Sm-EDTMP治疗后,有44%(14例)的转移灶消失、缩小、减少或钙化。谭天秩等^[4]应用¹⁵³Sm-EDTMP治疗136例骨转移癌病人,其评价骨转移癌消失或缩小的标准分为四级:I级为有效,X光片或骨显像证实所有转移灶均钙化或消失;II级为显效,X光片证实转移灶的上下径和横径乘积减小或其钙化超过50%,或者骨显像显示转移灶体积缩小或数目减少超过50%;III级为好转,X光片证实转移灶的两径乘积减少或其钙化超过25%,或者骨显像显示骨转移灶体积缩小或数目减少超过25%;IV级为无效,X光片证实骨转移灶大小或其钙化不足25%,或无变化,或者骨显像显示骨转移灶体积缩小或数目减少不足25%,或无变化。治疗结果:属I级者9例,II级者13例,III级者

16例,总有效率为 27.94%,IV级者 47例,其余因故未留下客观检查资料。治疗后病灶消失或缩小分属 I、II、III级者和 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 用量有密切关系。上述结果表明, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 除有止痛作用外,还是可以使部分病人的转移灶缩小或消退的。但是,由于各病灶对 ^{153}Sm 的敏感性不一致,要全部消除骨转移灶的难度较大。

1.3 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 缓解骨痛的机制

转移性骨痛及内照射治疗所致骨痛缓解的病理机制目前尚不明确。研究表明,小的转移性癌灶的骨痛可能是由骨组织破坏后释放出的化学物质刺激神经末梢造成的,而巨大转移灶则是由于骨皮质张力改变所致^[7]。

从理论上讲,放射性核素治疗的目的是致肿瘤细胞死亡,但实际上达到肿瘤消退所需的放射性吸收剂量要远大于症状缓解所需的剂量,所以治疗后疼痛缓解并非简单反映生物效应与细胞死亡之间的关系,它可能仅是治疗的有效反应。另外,用 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 治疗骨转移癌时,在给药后的 1~3天内骨痛就会明显减轻或消失,而在此时间内吸收剂量仅有数 Gy,因此不宜用高剂量杀伤原理解释^[8]。近年来,一些学者着眼于低剂量辐射效应和体液中化学介质变化的研究,以阐明放射性核素内照射治疗的止痛机制。Campa等^[1]认为,低剂量辐照可引起细胞中毒,或抑制引起疼痛的化学物质的分泌,故骨痛变化能在治疗后 48小时就出现。Benett认为,体液中前列腺素和缓激肽的减少可使骨关节部位损伤受体对痛觉的敏感性降低,从而使骨痛减轻^[9]。

2 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的毒副作用

2.1 对血液的毒副作用

2.1.1 对白细胞和血小板的影响

静脉注射 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 后,外周血中的白细胞和血小板计数都会有所下降,而且在一定程度内这种下降与剂量相关。Carolyn

等发现:静脉注药后白细胞的最低值在 37MBq/kg (1.0mCi/kg)组为 $2.1 \times 10^9/\text{L}$,而在 94MBq/kg (2.5mCi/kg)组则为 $1.0 \times 10^9/\text{L}$;血小板计数在 37MBq/kg (1.0mCi/kg)组为 $132 \times 10^9/\text{L}$,而在 94MBq/kg (2.5mCi/kg)组则为 $65 \times 10^9/\text{L}$ ^[10]。马庆杰等^[11]给老年癌症骨转移患者按高、中、低剂量 (74MBq/kg 37MBq/kg 18.5MBq/kg)注射 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 后,观察白细胞计数的变化,结果发现:注射前白细胞计数均正常;低剂量组,注射后至 4周内白细胞数轻度下降,但其最低值在白细胞计数正常范围之内;中等剂量组,白细胞计数在 2~3周内下降至正常范围以下,但很快恢复正常;高剂量组,白细胞计数从第 2周下降至正常水平以下,持续时间长,注射后 7周恢复正常。没有一名患者出现感染、发热的临床表现。

血小板在注射后的变化类似于白细胞,其下降的严重程度也和剂量相关。在动物实验中,没有一只动物显示出任何凝血功能下降的征象,它们都能够耐受骨髓活检的手术过程而不出现过多的出血。所以,血小板下降并不会引起过多的临床问题^[12,13]。

谭天秩等^[4]报道, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 治疗骨转移癌后,患者的白细胞和血小板有不同程度的暂时性降低,系统观察治疗 4周后外周血变化的结果显示:①治疗前接受过放疗加化疗的患者或单纯化疗的患者,其白细胞和血小板出现有统计学意义的降低;②治疗前未接受过其它治疗或仅接受过放疗的患者,外周血的变化无明显的差异;③ 3例接受过细胞毒治疗的患者,注射 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 后白细胞下降不足 $2.0 \times 10^9/\text{L}$;血小板下降至 $50 \times 10^9/\text{L}$ 以下;④接受 2次或 2次以上治疗(每次给药间隔 1个月)的患者,治疗前后白细胞和血小板的变化有非常明显的差异。

2.1.2 对红细胞和血红蛋白的影响

马庆杰等^[11]报道,老年癌症骨转移患者注射 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 后,红细胞在高、中、低剂

量的三组患者中下降的程度较小,均未低于正常低值,血红蛋白注射前后无显著性改变 ($P > 0.05$) 而 Carolyn 等^[10]报道,在接受高剂量 (94M Bq/kg) 治疗的患者中,贫血是非常明显的,血红蛋白降低的平均值在 37M Bq/kg (1.0mCi/kg) 组为 16g/L ,而在 94M Bq/kg (2.5mCi/kg) 组则为 28g/L ,二者差异显著 ($P < 0.01$)。

尽管给药后因骨髓抑制会引起 RBC 计数的下降,但由于红细胞在体内有较长的半衰期 (约 120天),再加上红细胞本身对射线不敏感,从而避免了严重贫血的发生^[12]。

2.2 对骨髓的作用

骨髓是最容易受静脉注射 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 损伤的正常组织,这主要缘于①骨髓和 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 作用的靶组织的生理接近性;② 增生活跃的骨髓细胞对电离辐射有较高的敏感性^[12]。严重的骨髓损伤主要是来自于 ^{153}Sm 的 β 粒子。Kasi 等^[14]报道,给患者按 18.5M Bq/kg 的剂量注射 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 后,3例出现 III 级骨髓抑制,4~6周恢复正常;当给患者按 37M Bq/kg 的剂量注射 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 后,8例发生程度更严重、时间更长的骨髓抑制。在国内,据骨髓活检发现,在 74M Bq/kg 剂量组,注射后两周出现轻度骨髓抑制,注射后 4周、3个月和 6个月骨髓涂片的结果表明粒系、红系正常,血小板生存正常,未出现急性、慢性骨髓抑制征象^[11]。犬实验表明^[12,13],即使反复多次给药 (每周一次,每次 37M Bq/kg ,连续给 4周),骨髓也没有出现永久性抑制,而且在整个给药过程完成以前,外周循环中血细胞似乎可以达到一个稳定值。这就是说,骨髓在受到全部照射剂量之前就已开始进入早期恢复阶段。因此,是否存在一种强有力的恢复和修复机制,以减轻对造血干细胞的损伤,或被造血干细胞吸收的照射剂量远小于人们所预期的数值,这些都有待于更进一步的研究。目前有几种假说可用以解释骨髓的这种明显的恢复

能力:① ^{153}Sm 的半衰期短 (仅 46.27小时),对造血干细胞的照射时间相对较短;② 活跃的骨髓存在于长骨的末端和中轴骨的偏骨中,这些区域同时也是血供最丰富、成骨最活跃区域,因此它们也就成了亲骨性核素的初始摄取场所。但是,当对这些部位的骨髓放射性损伤完成以后,由于距离与 ^{153}Sm 发射的 β 射线的射程较短的缘故,那些距骨小梁 ($^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的主要靶组织) 稍远一些的造血干细胞 (如位于长骨骨干中的造血干细胞) 由于受到的照射比较少,就会复活,重新繁殖出新的骨髓。这一点可以从实验观察到的犬股骨近端骨髓活性的明显增生得到支持。由此可见,骨髓细胞对放射性损伤的耐受性可能来自于它们在骨中的不同物理分布,而不是缘于它们对射线的不敏感性^[12]。Appelbaum 等^[15]的实验结果进一步证明了这一机制的重要性:他们给犬静脉注射高剂量的 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (达到 1.11GBq/kg),结果仅产生短暂的白细胞和血小板抑制。谭天秩等给大鼠注射高于人 32倍注射剂量的 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 也未出现骨髓永久性再生不良^[4]。这就意味着,仅靠幸存的骨髓细胞就足以产生出新的骨髓,因此,高剂量的放射性物质是可以耐受的,这对于更深一步研究和挖掘 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的治疗潜力提供了有力的依据。

参考文献

- 1 Campa JAH et al. Semin Nucl Med, 1992; 22: 310
- 2 卢倜章等. 放射性核素治疗学. 天津: 天津科学技术出版社, 1993; 203
- 3 曹京旭. 国外医学·放射医学核医学分册, 1995; 19(4): 153
- 4 谭天秩等. 中华核医学杂志, 1995; 15(1): 23
- 5 Mehdi F et al. J Nucl Med, 1992; 33: 1451
- 6 Turner JH et al. Eur J Nucl Med, 1989; 15: 784
- 7 金稚奎. 国外医学·放射医学核医学分册, 1995; 19(4): 145

(下转第 211页)

^{90}Y ^{32}I 共 267 次直接注入瘤内, 没有发生明显副作用和并发症, 6~48 个月的随访表明, 104 人 (74.3%) 症状缓解, CT 扫描发现肿瘤缩小。国内有人曾在 B 超引导下经皮穿刺直接肝肿瘤内注射 ^{90}Y -GTMS, 部分病人配合肿块周边无水酒精注射及门静脉穿刺化疗, 其临床症状大多得到改善, 治疗后病理显示肿瘤细胞广泛, 完全性坏死伴成纤维细胞及胶原结缔组织增生, 随访发现病人生存期延长。

综上所述, ^{90}Y 作为一种治疗肿瘤的放射性核素, 应用前景广阔。但是, 要想更好地控制和杀灭肿瘤, 还应进一步研究并与其它治疗方法联合应用。

参 考 文 献

- 1 Denardo GL et al. *Cancer Res*, 1990; 50 (Suppl): 1014-1016
- 2 Denardo SJ et al. *Int J Cancer*, 1988; 3 (Suppl): 96-101
- 3 Order SE et al. *J Clin Oncol*, 1985; 3 (12): 1573-1582
- 4 Larson SM et al. *Nucl Med Biol*, 1986; 13 (2): 207-213
- 5 Reilly RM. *Clin Pharmacol*, 1991; 10: 359-375
- 6 Wilder RB et al. *Radioimmunotherapy*. In Leibel SA, Philips Ti, eds. *Textbook of radiation oncology*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company
- 7 Jain RK. *Int J Radiat Biol*, 1991; 60: 85-100
- 8 Mach JP et al. *Oncogene Biol Med*, 1980; 1: 49-69
- 9 Goldenberg DM. 国外医学·放射医学核医学分册, 1990; 14(5): 234-238
- 10 Fawwaz RA et al. *J Nucl Med*, 1984; 25(7): 796-799
- 11 Li M et al. *Bioconjug Chem*, 1994; 5(2): 101-104
- 12 Nakhgevary KB et al. *Cancer*, 1988; 61(5): 931-940
- 13 Hird V et al. *Br J Cancer*, 1993; 68(2): 403-406
- 14 Order SE et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30: 715-720
- 15 Riva R et al. *Cancer*, 1994; 73: 1076-1082
- 16 Langmuir V K et al. *Nucl Med Biol*, 1991; 18: 753-764
- 17 Hopkins KA. *Radiother Oncol*, 1995; 34(2): 121-131
- 18 Griffin JF et al. *Cancer*, 1990; 66: 56-61
- 19 Haraf DJ et al. *Semin Oncol*, 1992; 19(4 Suppl. 11): 72-87
- 20 Venook AP. *J Clin Oncol*, 1990; 8: 792-803
- 21 戴益民. *中华医学杂志*, 1991; 71: 366
- 22 Andrew JC et al. *J Nucl Med*, 1994; 35(10): 1637-1644
- 23 Roberson PL et al. *J Nucl Med*, 1992; 33(5): 734-738
- 24 Yan ZP et al. *Cancer*, 1993; 72(11): 3210-3215
- 25 Marn CS et al. *Radiology*, 1993; 187: P125-P128
- 26 Burton MA et al. *Cancer Res*, 1985; 45: 5390-5393
- 27 Tian ZM et al. *Chin Med J Engl*, 1992; 105 (12): 987-991

(收稿日期: 1996-02-05)

(上接第 214 页)

- 8 唐 谨等. *中华核医学杂志*, 1994; 14(4): 211
- 9 Benett A. *Cancer Surveys*, 1988; 7: 55
- 10 Carolyn C et al. *J Nucl Med*, 1993; 34: 1839
- 11 马庆杰等. *中华老年学杂志*, 1995; 15(2): 93
- 12 Jimmy C. Lattimer et al. *J Nucl Med*, 1990; 31: 586
- 13 Jimmy C. Lattimer et al. *J Nucl Med*, 1990; 31: 1316
- 14 Kasi LP et al. *J Nucl Med*, 1992; 33: 992
- 15 Appelbaum ER et al. *Antibody Immunocoujugates and Radiopharmaceuticals*, 1988; 1: 263

(收稿日期: 1996-02-05)