

参考文献:

- [1] Karelin YA and Toporov YG. RIAR reactor produced radionuclides[J]. Appl Radiat Isot, 1998, 49(4): 299~304.
- [2] Mausner LF, Klosky KL, Joshi V, et al. Radionuclide development at BN L for nuclear medicine therapy[J]. Appl Radiat Isot, 1998, 49(4): 285~294.
- [3] (Russ) Rnapp Jr FF, Mirzadeh S, Beets AL, et al. Reactor-produced radioisotopes from ORNL for bone pain palliation[J]. Appl Radiat Isot, 1998, 49(4): 309~315.
- [4] Ehrhardt GJ, Ketring AR and Auers LM. Reactor-produced radionuclides at the university of missouri research reactor[J]. Appl Radiat Isot, 1998, 49(4): 295~297.
- [5] Shigeta N, Matsuoka H, Osa H, et al. Production method of no-carrier-added ^{186}Re [J]. J Radioanal Nud Chem Articles, 1996, 205(1): 85~92.
- [6] Zhang XD, Li WX, Fang KM, et al. Excitation functions for $^{181}\text{W}(p, xn)^{181-186}\text{Re}$ reactions and production of no-carrier-added ^{186}Re via $^{186}\text{W}(p, n)^{186}\text{Re}$ reaction[J]. Radiochimica Acta, 1999, 86: 11~16.

Therapeutic radionuclides for bone pain palliation

LI Wen-xin, ZHANG Xiao-dong, LI Qing-nuan

(Shanghai Institute of Nuclear Research, Academia Sinica, Shanghai 201800, China)

Abstract The therapeutic radionuclides used for bone pain palliation, ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re and $^{117}\text{Sn}^m$, were introduced. The production of these nuclides and the application for bone pain palliation have been reviewed. Specific advantages and disadvantages for each of these radionuclides have been discussed.

Key words therapeutic radionuclides; bone pain palliation; production; application

文章编号: 1001-098X(2000)03-0110-03

核素治疗转移性骨癌骨痛的展望

李劲松

(上海第二医科大学附属新华医院核医学科, 上海 200092)

摘要: 就目前临床上常用的几种治疗骨痛用核素药物的特点进行比较, 并介绍一种被寄予厚望的、可由核素发生器生产的、 ^{188}Re 标记的药物 ^{188}Re -HEDP, 同时, 就建立全国可行的核素治疗骨转移癌骨痛疗效的评定标准, 提出了建议。

关键词: 核素治疗; 骨转移癌; 骨痛

中国分类号: R817.5

文献标识码: A

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, 严重影响患者生命质量。如何有效地缓解骨痛, 切实提高患者生命质量, 一直是临床医师面临的一个难题。放疗、化疗和手术治疗对多发性骨转移癌的镇痛疗效很不理想,

而核素整体治疗的止痛效果则相当好, 已越来越多地为广大临床医师所接受。

1 骨痛的病理生理学

转移性骨癌出现骨痛可能与以下因素有关:

- (1) 肿瘤细胞介导的化学物质刺激或细胞浸润, 蔓延至神经支配丰富的骨膜;
- (2) 肿瘤的机械性压迫引起骨组织变薄所致;
- (3) 肿瘤从骨组织扩散至神经组织而致持续性骨痛;

收稿日期: 1999-03-09

作者简介: 李劲松 (1965-), 男, 山东曹县人, 上海第二医科大学附属新华医院核医学科主治医师, 医学学士, 主要从事肿瘤核素治疗研究

审校者: 上海第二医科大学附属新华医院核医学科 吴靖川

(4)骨癌灶部位炎症反应,其化学物质如前列腺素和缓激肽可以激活和致敏关节感觉,从而招致疼痛加剧;

(5)大的转移灶,骨皮质张力增加,引起骨痛;

2 常用的核素治疗

核素治疗骨痛已有数十年历史,止痛效果好,但某些核素也有一定的副作用。常用种类有:

(1) ^{32}P 具有磷酸盐、二磷酸盐、胶体等特性,可浓聚于骨髓、骨小梁及骨质,转移灶与正常骨摄取比为2:1,联合睾丸酮治疗前列腺癌骨转移,缓解骨痛达50%~80%。由于 ^{32}P 对造血系统有明显抑制作用,所以目前临床已较少使用。

(2) $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (^{153}Sm -乙二胺四甲撑膦酸):由于核素 ^{153}Sm 发射的 β 射线能量平均为290keV,半衰期短(46.27h),射程短(3mm)等优点,作为转移性骨痛靶性治疗已越来越多地受到关注;其还发射适合显像的能量为103keV(29.8%)的 γ 射线。配体EDTMP易被骨摄取,放射性物质主要浓聚在骨小梁,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^[1]。临床应用证实, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 不仅对骨转移癌患者姑息治疗镇痛效果明显,而且对部分患者有消退肿瘤的作用^[2]。 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的副作用主要为对造血系统造成的放射损伤,比较敏感的是血小板和白细胞数的变化,且随剂量的增加,血小板和白细胞下降明显^[3]。 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 治疗的缺点是维持止痛时间短,4周为一疗程,不及 ^{89}Sr 持续止痛时间长。

(3) ^{89}Sr ^{89}Sr 是纯 β 核素,其 β 射线能量为1.43MeV,物理半衰期为50.56d,在组织的射程为8mm。静脉输注后, ^{89}Sr 很快自血流中消失,而积聚于成骨细胞组织,剩下的由肾脏排泄。 ^{89}Sr 在骨转移癌的摄取量是正常骨的2~25倍,其癌/骨髓放射比大于 10^{89}S 的物理半衰期长,一旦掺入转移灶后,则与正常骨中的 ^{89}Sr 一样,不再代谢更新,至少可滞留在转移灶内100d,因而极大部分的辐射效应在此期间达到,所以疗效较好^[4]。

Friedland^[3]等认为,与 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 相比, ^{89}Sr 不仅镇痛效果好,而且具有预防和延迟骨转移的优点, ^{89}S 治疗能推迟新的骨转移灶出现。 ^{89}Sr 的毒副作用主要为约80%患者发生白细胞和血小板下降,平均降低20%。通常,低谷发生于治疗4周左右,而在12周后完全恢复^[4]。

(4) $^{186}\text{Re-HEDP}$ (^{186}Re -羟乙基二膦酸乙烷): ^{186}Re 发射的 β 射线能量为1.072MeV(相对强度76.6)和0.934MeV(相对强度23.4),发射的 γ 射线能量为0.137MeV,物理半衰期为90.6h。Quijnen JM等推荐注射剂量范围为1295MBq(35mCi)~3515MBq(95mCi)。临床应用证实, $^{186}\text{Re-HEDP}$ 对转移性骨癌骨痛的止痛率为70%~90%,与 ^{89}Sr 相比,其姑息治疗骨转移癌的镇痛缓解率更为迅速,且维持时间更长,平均反应期为5~7个月^[2,6]。 $^{186}\text{Re-HEDP}$ 的副作用为血小板减少以及小部分患者在治疗1~2d内骨痛反而加重,称之为“疼痛闪耀现象”(pain flare phenomenon)^[7]。de Klerk JM H^[8]证实, $^{186}\text{Re-HEDP}$ 对骨髓的 E_{dms} (引起血小板下降50%的骨髓吸收剂量)约在2Gy。 $^{186}\text{Re-HEDP}$ 临床应用的缺点主要为血液清除率较慢,肾脏残留多,抑制骨髓造血等。

3 核素诊疗的展望

治疗转移性骨癌骨痛的理想核素应具有以下特点:(1)由核素发生器生产;(2)物理半衰期接近放射性药物在肿瘤中的生物半衰期;(3)低能 γ 射线(100~200keV)可用于显像,以了解生理分布与计算辐射吸收剂量;(4)能与一些化合物结合,注射后可高选择性地被病变骨摄取;(5)低非靶组织摄取;(6)价格适中,且能随时供应。

基于以上要求, ^{188}Re 是一种非常理想的治疗肿瘤骨转移骨痛的放射性核素。 ^{188}Re 由 ^{188}W - ^{188}Re 发生器产生,来源方便,只要置有发生器,就可以连续使用半年之久,价格适中,边远地区和基层医疗单位也可使用。其同时发射 β 和 γ 射线, β 射线的能量为2.2MeV, γ 射线的能量为155keV,物理半衰期为16.9h。Lin W Y等^[9]报道, $^{188}\text{Re-HEDP}$ 在骨组织的放射性在1h时高达1.87% ID/g,4h时则可达2.01% ID/g;1h肾脏放射性水平最高,但下降非常迅速;1h肺、肝、肌肉、脾、睾丸、血液和大便中的放射性均低于0.3% ID/g,下降也很快。骨组织生物半衰期最长达69.86h,作为对照,肌肉和血液的生物半衰期分别为2.99h和6.2h。示踪剂大部分经泌尿系统排泄。经测定,注射 $^{188}\text{Re-HEDP}$ 的兔子的L/N(Lesion/normal)比值是+4.23/-0.21;而注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-MDP}$ ($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸)测得的L/N比值是+4.25/-0.23。

鉴于目前如何评价核素治疗骨转移癌骨痛的疗

效尚无可行的统一标准,很难进行比较评定,因此,有必要制定一项综合的相对可行的镇痛疗效评定标准,如此将无疑会有利于全国资料的可比性。林祥通教授^[10]列举美国南卡罗莱娜医科大学(Medical University of South Carolina)核医学常规中所列的评估标准,可供讨论与参考(见表1和表2)

表1 疼痛程度测量

疼痛程度	得分	疼痛频率(度)	得分
无痛	0	不发作	0
轻度	1	偶发(<1次/d)	1
中度	2	少发(至少1次/d)	2
重度	3	多发(1~3次/d)	3
酷痛(疼痛难忍)	4	持续(整天发作)	4

镇痛得分(score)=疼痛程度得分×疼痛频率(度)得分

表2 药物镇痛测定

药物种类	得分	服药频度	得分
不服药	0	无	0
非吗啡类	1	不必每天服用	1
尼古丁(<0.5g)	2	1片/d	2
可待因(0.5~1.0g)	3	14片/d	3
吗啡	4	>4片/d	4

镇痛得分=镇痛药物等级得分×镇痛药物服药频度得分

参考文献:

[1] 曹京旭. 靶性放射性核素治疗骨转移[J]. 国外医学·

放射医学核医学分册, 1995, 19(4): 153~156.

[2] Cameron PS, Klemp PF, Martindale AA, et al. Prospective ¹⁵³Sm-EDTMP therapy dosimetry by whole body scintigraphy [J]. Nucl Med Commun, 1999, 20(7): 609~615.

[3] Friedland J. Local and systemic radiation for palliation of metastatic disease [J]. Urol Clin North Am, 1999, 26(2): 391~402.

[4] 金稚奎. 骨转移瘤的放射性核素治疗[J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 1995, 19(4): 145~148.

[5] Quirijnen JM, Han SH, Zonnenberg BA, et al. Efficacy of rhenium-186-etidronate in prostate cancer patients with metastatic bone pain [J]. J Nucl Med, 1996, 37(9): 1511~1515.

[6] Limouris GS, Shukla SK, Condi PA, et al. Palliative therapy using rhenium-186-HEDP in painful breast osseous metastases [J]. Anticancer Res, 1997, 17(3B): 1767~1779.

[7] Palmedo H, Bender H, Schomburg A, et al. Pain therapy with rhenium-186-HEDP in multiple bone metastases [J]. J Nucl Med, 1996, 35(2): 63~67.

[8] de Klerk JM H, van het Schip AD, Zonnenberg BA, et al. Phase I study of rhenium-186-HEDP in patients with bone metastases originating from breast cancer [J]. J Nucl Med, 1996, 37(1): 38~41.

[9] Lin WY, Lin CP, Yeh SJ, et al. Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator-produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases [J]. Eur J Nucl Med, 1997, 24(6): 590~595.

[10] 林祥通. 关于放射性核素治疗骨转移所致疼痛的疗效评价[J]. 中华核医学杂志, 1995, 15(2): 123.

Expectation of radionuclide analgesic therapy in patients with metastatic carcinoma of bone

LI Jing-song

(Department of Nuclear Medicine, Affiliated Xinhua Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200092, China)

Abstract The characteristic of several common radioactive analgesics are compared. Also a greatly expected new drug, ¹⁸⁸Re-HEDP is introduced for its superior radio-physical and radio-chemical property. At last, advice is given about the national-wide evaluating standard of radionuclide analgesic therapy of osteocopic pain.

Key words radionuclide therapy; metastatic carcinoma of bone; osteocopic pain