

文章编号: 1001-098X(2000)02-0113-04

¹⁵³Sm-EDTMP治疗骨转移癌疼痛的现状

李惠平

(北京大学第三医院肿瘤化疗放射病科,北京 100083)

摘要: 以往骨转移癌病人疼痛治疗的常用方法是放疗和阶梯性使用止痛药物。随着核医学的发展,亲骨性放射性核素越来越多地用于癌症的治疗,尤其是骨转移癌的止痛治疗。其中,¹⁵³Sm-EDTMP(¹⁵³Sm-乙二胺四甲撑膦酸)在缓解疼痛,改善生活质量,减少新的骨转移病灶发生,及降低治疗费用等方面都有很大优势。

关键词: 骨转移癌; 疼痛; ¹⁵³Sm-乙二胺四甲撑膦酸

中图分类号: R817.5

文献标识码: A

晚期癌症止痛是肿瘤治疗学的重要组成部分,因此WHO(世界卫生组织)把晚期癌症止痛作为肿瘤姑息治疗的一项战略目标。

目前,常用于治疗骨转移癌疼痛的亲骨性放射性药物有³²P, ⁸⁹Sr, ¹⁸⁶Re-羟亚乙基二磷酸盐和¹⁵³Sm-EDTMP(¹⁵³Sm-乙二胺四甲撑膦酸)其中¹⁵³Sm-EDTMP从1987年开始用于治疗骨转移癌疼痛,以后许多报道都证实了¹⁵³Sm-EDTMP是有效的缓解骨转移癌疼痛的药物^[1]。

1 ¹⁵³Sm-EDTMP的化学特性和药代动力学

EDTMP为膦酸盐化合物,具有较强的络合作用,进入血液后与钙离子迅速络合,使血钙浓度迅速下降,致心肌中毒,但是¹⁵³Sm-EDTMP的络合作用小,不影响血钙,其特点为与骨组织有高的亲和力,并且浓聚在骨更新的部位。动物试验证明,¹⁵³Sm-EDTMP很快从血液中清除并且局限在骨基质的生长区,特别是矿化的骨层,正常骨尤其是无骨小梁的骨接受剂量较小,病损骨接受的剂量是正常骨的17倍;而临床试验发现,¹⁵³Sm-EDTMP累积在病损骨的剂量是正常骨的5倍,是正常软组织的6倍,说明转移的病灶比正常组织能积聚更大剂量的¹⁵³Sm-EDTMP,这正是用其治疗骨转移癌的理论依据。¹⁵³Sm的物理半衰期是46.3h,可发射中等能量的β粒子和γ光子,其中β粒子(0.81MeV)的最大径迹在骨为1.7mm,软组织为3.1mm,水中为0.83mm;光子为103keV,对用标准的闪烁照相机来说,是一个合适的能量,而且治疗水平的剂量远远低于造成

外照射损伤所需要的剂量^[2]。

动物实验的生物学分布研究表明,注射¹⁵³Sm-EDTMP后3h,注射剂量的大部分分布在骨骼,而在此期间软组织中的分布量不足2%,肝和肾在注射后24h接受的放射性活性只有骨的1%,并且几乎全部由肾排出。Farhanghi M等在1992年的一个剂量递增的研究中,使用¹⁵³Sm-EDTMP剂量为3.7~37MBq/kg(0.1~1.0mCi/kg),分别测定用药后0.5, 1, 2, 4和24h全血和血浆中的放射活性,同时测定用药后1, 2, 4, 8, 12和24h尿量的变化,骨骼对¹⁵³Sm-EDTMP摄取量用注射剂量的百分比(%±ID)表示,药代动力学资料表明,给予¹⁵³Sm-EDTMP后3h的转移部位闪烁图与治疗前⁹⁹Tc^m-MDP(⁹⁹Tc^m-亚甲基二膦酸)骨显像的描述完全一致,除骨骼外没有观察到¹⁵³Sm-EDTMP,所有病人都观察到了快速的血浆清除率,注射后30min,血浆内仅有注射剂量的(9.8±2.8)%,在4h和24h末,血浆的放射活性分别降至(1.3±0.7)%和(0.05±0.03)%。在24h尿的排出量为(35.9±13.5)%,大多数由肾在头8个h内排出,并在12h完成,肾排出的范围不能归因于肾功能的变化,因为所有病人的血清肌酐酸均正常,其低的尿排出是因为病人有多发骨转移,而与使用的放射性药物的数量无关。骨骼的摄取与转移部位的数量显著相关($\gamma=0.65$; $P=0.001$)。以显像的资料分析,显示病损骨与正常骨的比率为4.04:1,与软组织的比率为5.98:1。该化合物的剂量限制性器官为骨髓,最大剂量为7cGy。¹⁵³Sm-EDTMP在骨转移癌病人体内的药代动力学表明:静脉注射后1h,药物已基本从血中清除,8h后尿液中几乎无放射性。

2 ¹⁵³Sm-EDTMP治疗骨转移癌的剂量和反应率

在最近一个病例报道中^[3],对118例继发于各

收稿日期: 1999-03-11

作者简介: 李惠平(1962-),女,山西武乡人,北京大学第三医院肿瘤化疗放射病科副主任医师,硕士,主要从事造血损伤与修复的研究。

审校者: 北京大学第三医院肿瘤化疗放射科 贾廷珍

种癌症的骨转移疼痛患者用 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 18.5~37MBq(0.5~1.0mCi)/kg 治疗显示,疼痛的缓解率为 62%~72%,在治疗后 4周内,31%的患者可完全缓解,43%的患者在治疗后 16周内缓解持续存在,作者的结论为单次剂量的 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 在 74MBq(1.0mCi)/kg 时缓解疼痛效果最好。一个剂量对比研究结果显示^[4],接受 18.5MBq/kg 的患者治疗反应率为 67%,接受 74MBq/kg 的患者为 70%,均在用药后第四周获得疼痛缓解,但 74MBq/kg 组疼痛缓解较明显,有统计学意义,而 18.5MBq/kg 组疼痛虽有缓解但无统计学意义,并且白天的舒适感在高剂量组有统计学意义,睡眠的改善也是高剂量组为好。大多数患者疼痛缓解出现在第 1周,至 3~4周多数患者显示了最好的效果,至 16周高剂量组仍有 39% 和低剂量组有 31% 疼痛处于缓解期。治疗反应率不受年龄、性别、生活质量评分和疼痛的严重程度或口服鸦片类药物的影响,惟一影响反应率的因素是原发疾病,在乳腺癌 18.5MBq/kg 组反应率为 40%,而 37MBq/kg 组为 80%。有文献报道^[5],一例 35岁男性患者第一腰椎原发骨肉瘤渐进的背痛致卧床、活动受限、排尿障碍,8周内用 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 治疗 2次,剂量分别为 35和 32MBq/kg,第一次治疗几天后疼痛明显好转,第 2次治疗后能站立,没有任何神经系统症状及可测量的转移灶。Farhanghi M 等在 1992年使用 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 剂量为 3.7~37MBq/kg(0.1~1.0mCi/kg),观察到总的疼痛缓解率为 65%,18.5~37MBq/kg 剂量组有一个较高的反应率,同时也发现有反应的患者也有复发,但重复治疗几乎总是有效的;29例中有 5例无反应的患者用较高剂量重复治疗,3.7MBq/kg 组没有疼痛缓解,另外 4例第一次有反应,随后又复发,重复治疗剂量分别为 7.4 18.5 27.8 和 3.7MBq/kg,再次看到疼痛缓解,认为剂量在 18.5~37MBq/kg 是相当安全并能使大多数病人疼痛缓解。在一项比较剂量和效果研究中显示^[6],28例患者用 27.8MBq/kg 35例用 55.5MBq/kg,19例用 111MBq/kg,所有组的疼痛控制率在 78%~93%,55.5MBq/kg 组疼痛的控制的持续时间为 56d,为最好;并不是疼痛的控制随剂量增加而增加,但是毒性是随剂量而递增的;多次治疗可使疼痛得到较好及较长时间的控制,相对毒性也会增加,仅有 38% 的患者可以接受。另有报道^[7],对 105例骨转移患者用 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 治疗,第一组剂量为 37MBq/kg,

第二组 18.5MBq/kg,通过每日吗啡消耗量、疼痛评分、产生效果总数(sum of effect product, SEP)、医生的综合评估(physician's global assessment, PGA)、血象和器官功能测试来评价效果,共观察 16周。结果,第一组 70例患者中有 58例和第二组 35例有 30例呈阳性反应,SEP分别为 22.29 ± 14.47 和 20.13 ± 13.90 ,PGA显示 KS(karnofsky score)评分从 58.54 ± 25.90 增加到 71.67 ± 26.53 ,表明改善了一般状况,尤其是乳腺癌患者 KS评分明显改善,总反应率为 83.8%。主要的毒性是暂时的骨髓抑制。10例患者有肝功能损害。 ^{153}Sm 的物理半衰期是 1.9d,对在相当短的时间里传递其辐射剂量提供了益处,因为传能线辐射高的最初剂量率(例如产生 β 粒子)比总剂量相等而最初剂量率较低的传能线辐射会导致较大的生物效应,因此,疼痛缓解开始得较快,造血毒性间期较短,从实践的观点来看,短的半衰期减少了一些问题,如病人的适应,潜在的放射性污染和消耗操作及储存。由于低的外照射和快速的清除和排泄的优点,病人可不用住院接受 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 治疗^[8]。

3 吸收剂量测定

$^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 在骨中的摄取因人而异,骨摄取率可在 10%~93% 之间变动。骨摄取率与红骨髓、骨皮质、骨小梁、骨内膜层及骨转移癌病灶的吸收剂量密切相关,这些组织吸收剂量的计算都以骨摄取率为基础,骨摄取率的高低与不同骨结构吸收剂量的大小呈正相关。所以,二次给药(根据尿排出活度计算最大用量后予以补充剂量)是否更合理有待临床论证:① 根据病情确定红骨髓的吸收剂量,最大不超过 2.5Gy,避免骨髓功能永久损害;② 根据骨摄取率计算 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的总用药量,再算出各骨结构和转移病灶的吸收剂量;③ 能合理安排首次和重复给药量,使转移灶达到最大杀伤剂量。计算红骨髓和转移灶的吸收剂量非常重要,红骨髓的累积活度辐射剂量值("S"因子)介于 1.70~1.86(mGy/MBq)之间,各学者报道各骨结构的 S 因子差异较大,建议采用肿瘤和红骨髓吸收剂量之比为 20:1~34:1 来粗略估计转移灶的吸收剂量。

4 毒性

$^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 惟一重要的不良反应是骨髓毒性。Cameron 等^[9]对 10例骨转移患者静脉注射

$^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 740MBq前后行全身骨显像计算骨髓的吸收剂量发现,骨髓吸收剂量在3.27~5.90Gy时将出现骨髓毒性症状,影响最明显的是血小板(PLT)和白细胞(WBC),一般在用药后第3~4周达到最低值,第8周恢复正常,最低值与剂量相关。以往的资料表明,在犬和灵长类动物,外照射全身剂量为2Gy时可引起严重的骨髓抑制,大于4Gy引起致死性骨髓抑制,可能是因为成骨细胞转移部位的骨髓能接受较高的剂量,而正常骨,特别是无骨小梁的骨接受的剂量少,这个研究提示,骨转移癌的病人在 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 有一个较大的耐受,治疗中没有发现心律、血压、脉搏、呼吸、血清生化和尿的变化;还发现,既往激素治疗和骨髓毒性的发生之间有明显相关性,对于这一现象的解释可能与这些病人为进展期前列腺癌,经内分泌治疗一定时间后造成骨质疏松有关。另外,动物实验发现有肝淤血的病例^[8]。

5 适应症

(1)临床、病理、X射线和骨显像为骨转移癌患者,以多发病灶及性腺系统肿瘤致骨转移为宜。

(2)骨转移癌引起的剧烈骨痛,且化疗和放疗无效者。

(3)骨扫描异常,karnofsky score评分在40或以上,预计生存期至少4个月。

(4)WBC $> 3.50 \times 10^9$ /L,PLT $> 80 \times 10^9$ /L。

6 禁忌症

(1)化疗、放疗致骨髓障碍者。

(2)伴有严重肝、肾功能损害者,此时用 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 按18.5~37.0MBq/kg静脉注射时,应分1~3次连续治疗,每次间隔3~4周,使骨髓的吸收剂量在2.85Gy的安全剂量以下。

(3)既往脊柱或半身接受较大剂量的放疗,6周内行全身化疗,骨髓抑制明显者。

总之, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 作为放射性药物治疗骨转移疼痛有以下优点:①103keV的 γ 辐射使它的放射性分布可以用闪烁仪显像;②中等的 β 能量和低

的组织穿透性;③大部分沉积在骨骼;④化学状态单一,并具有很好的体外稳定性;⑤物理半衰期短, $t_{1/2}$ 为1.9d,减少了长期隔离病人和对尿和其他体液的处理;⑥最重要的是, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 对转移骨病损伤的高亲和力,使得药物能作用于所有靶部位。这些优点使得 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 在骨转移癌止痛治疗中占有相当的地位。

参考文献:

- [1] Lewington VJ. Cancer therapy using bone-seeking isotopes [J]. *Phys Med Biol*, 1996, 41(10): 2027~2042.
- [2] Pusuwan P, Chaiwatanarat T, Chaudakshetrin P, et al. Pharmacokinetics of samarium-153-EDTMP in disseminated skeletal metastases [J]. *J Med Assoc Thai*, 1996, 79(9): 579~584.
- [3] Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 leixidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(4): 1574~1581.
- [4] Resche JF, Catal A, Pecking P, et al. A Dose-controlled study of $^{153}\text{Sm-ethylenediaminetetramethylene-phosphonate}$ (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases [J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33(10): 1583~1591.
- [5] Bruland OS, Skretting A, Solheim OP, et al. Targeted radltherapy of osteosarcoma using $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. A new promising approach [J]. *Acta Oncol*, 1996, 35(3): 381~384.
- [6] Alberts AS, Smit BJ, Louw WK, et al. Dose response relationship and multiple dose efficacy and toxicity of samarium-153-EDTMP in metastatic cancer to bone [J]. *Radiother Oncol*, 1997, 43(2): 175~179.
- [7] Tian JH, Zhang JM, Hou QT, et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China [J]. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26(1): 2~7.
- [8] McEwan AJ. Unsealed source therapy of painful bone metastases: an update [J]. *Semin Nucl Med*, 1997, 27(2): 165~182.
- [9] Cameron PJ, Klemp PF, Martindale AA, et al. Prospective $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ therapy dosimetry by whole-body scintigraphy [J]. *Nucl Med Commun*, 1999, 20(7): 609~615.

Treatment status of painful bone metastases with $^{153}\text{Sm-EDTMP}$

LI Hui-ping

(Department of Radiation Medicine, Third Hospital Beijing University, Beijing 100083, China)

Abstract The typical management of painful bone metastases is radiation therapy and the graduated use of opiate analgesics. As the development of nuclear medicine, bone-seeking radiopharmaceuticals have been utilized in cancer

treatment, especially in management painful bone metastases. ^{153}Sm -EDTMP (samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonate) offers a good choice of treating method in palliating pain, improving quality of life, decreasing the rate at which new painful sites develop, and decreasing management costs.

Key words bone metastases; pain; ^{153}Sm -ethylenediaminetetramethylene phosphonate

文章编号: 1001-098X(2000)03-0116-04

核素标记微球治疗肝癌的实验与临床研究

童冠圣

(南京铁道医学院现代实验中心放免中心,南京 210009)

摘要: 简述核素标记微球内照射治疗肝癌的概况,评价各种核素及其微球载体的特点和选择,比较放射性微球治疗肝癌的给药方法及临床疗效,阐述吸收剂量的估算方法和正常肝的耐受剂量。

关键词: 肝癌; 核素标记微球; 内照射治疗; 剂量学

中图分类号: R817.5

文献标识码: A

肝癌是一种严重危害人类生命和健康的疾病,我国为肝癌高发国家,根据世界卫生组织的资料统计,世界上每年的癌症发病为635万例,4%为肝癌,其中42%发生在中国。适合手术的肝癌病例不到10%,肝癌对放疗和通常的化疗均不敏感,TAE(肝动脉栓塞+化疗)疗法据称可提高生存率,但这种疗法被认为不能有效地防止肿瘤的复发。使用以微球为载体的核素内照射治疗肝癌则是一种极具吸引力的治疗方法。1965年,Ariel IM等人报道了用 ^{90}Y 标记的陶瓷微球经肝动脉给药治疗原发性肝癌4例,这是最早使用核素标记的微球内照射栓塞治疗肝癌患者。1987年,美国Missouri大学首先研制成功放射性 ^{90}Y 玻璃微球(^{90}Y -GMS)实验证明,这种微球不仅性能稳定,而且制备容易,使用方便。在此基础上所做的大量研究,形成了今天经肝动脉给药的內照射栓塞技术。

1 治疗原理

肝脏具有双重血供特点:肝肿瘤绝大部分依赖于肝动脉供血,而非瘤肝脏部分的供血80%来自门静脉,仅20%来自肝动脉。因此,通过肝动脉注入放

射性制剂多数到达肿瘤局部,使肿瘤与非瘤组织吸收剂量比(T/N)大于3以上。经肝动脉注入放射性微球,病灶局部可以达到足够的治疗剂量,同时病灶邻近肝组织能够避免受到不可逆的损伤。滞留于肿瘤内和周边的放射性微球不仅发出 β 射线,在其有效射程内通过直接效应和间接效应,直接杀死、杀伤肝癌细胞;微球还可机械性栓塞肿瘤供血动脉,加之射线作用于肿瘤周围血管,也使血管闭塞,三者协同发挥对肿瘤的治疗作用。肝癌病灶局部的血管床分布情况影响这种疗法的效果。

2 使用材料

2.1 标记核素选择

选择治疗用的核素需要考虑的因素有以下几点:杀伤范围(有效射程),射线类型,能量特点,半衰期,体内分布,费用与供给,易于结合或合成载体等。用于标记的核素主要为 β 粒子发射体,这一类核素大部分可在反应堆中用中子轰击靶核后,经(n, γ)核反应获得,小部分也可在发生器中生产。这些核素衰变时发射负电子(β 射线),并释放出连续能量。总的来说, β 射线的平均能量是其最大能量的1/3,组织中射程长于 α 射线和俄歇电子。用以标记治疗用微球的常用核素有 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{166}Ho 和 ^{188}Re 等(表1),目前用于临床的只有 ^{90}Y 和 ^{32}P 两种。

2.2 载体选择

选择合适的核素载体,一直是人们在內照射治疗肝癌中关注的问题。理想的內照射制剂应该符合

收稿日期: 2000-02-1

作者简介:童冠圣(1966-),男,安徽寿县人,南京铁道医学院现代医学实验中心放免中心主治医师,硕士研究生,主要从事肿瘤核医学研究。

基金项目:江苏省科委应用基础项目(BJ93077)

审校者:江苏省肿瘤医院核医学科 金稚奎