

$^{89}\text{SrCl}_2$ 与 ^{153}Sm -乙二胺四亚甲基磷酸治疗骨转移癌的对比研究

何建华 喻文才

【摘要】目的 对比研究 $^{89}\text{SrCl}_2$ 和 ^{153}Sm -乙二胺四亚甲基磷酸 (^{153}Sm -EDTMP) 治疗骨转移癌疗效。**方法** 120 例骨转移患者随机分为 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组和 ^{153}Sm -EDTMP 治疗组, 分别为 69 例和 51 例, $^{89}\text{SrCl}_2$ 剂量为 1.11~2.22 MBq/kg, ^{153}Sm -EDTMP 剂量为 25.9~37.0 MBq/kg, 3~6 月复查 SPECT, 对止痛效果、转移灶变化及不良反应进行比较分析。**结果** $^{89}\text{SrCl}_2$ 组总有效率、显效、有效、无效分别为 92.8%、69.6%、23.3%、7.2%; ^{153}Sm -EDTMP 组的总有效率、显效、有效、无效分别为 94.2%、66.7%、27.5%、5.8%, 两组比较的差异无统计学意义 ($\chi^2=4.98$, $P>0.05$); $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组骨转移病灶 I 级 (变淡, 缩小或消失, 无新增病灶出现) 为 56.5%, ^{153}Sm -EDTMP 组为 54.9%, 两组比较的差异无统计学意义 ($\chi^2=4.81$, $P>0.05$); 骨髓抑制情况 (白细胞和血小板中任一项降低) 分别为 40.8% 和 59.2%, 两组比较的差异有统计学意义 ($\chi^2=7.45$, $P<0.05$)。**结论** ^{153}Sm -EDTMP 和 $^{89}\text{SrCl}_2$ 控制乳腺癌、前列腺癌及大多数肺癌骨转移疼痛有效, 可根据经济条件选择相应药物。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 疗效持久, 相对骨髓抑制较小, 更安全可靠, 可作为早期骨转移患者的首选药物。

【关键词】 肿瘤转移; 骨肿瘤; 锶放射性同位素; ^{153}Sm -乙二胺四亚甲基磷酸

Comparison of treatment with $^{89}\text{SrCl}_2$ and ^{153}Sm -ethylenediaminetetramethylene phosphate in metastatic cancers of bone

HE Jian-hua, YU Wen-cai

(Department of Nuclear Medicine, the Second People's Hospital of Chongqing, Chongqing 402160, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of $^{89}\text{SrCl}_2$ and ^{153}Sm -ethylenediaminetetramethylene phosphonate (^{153}Sm -EDTMP) on metastatic carcinoma of bone. **Methods** All patients with widespread metastatic bone cancers were divided into two groups randomly: sixty-nine patients were treated with $^{89}\text{SrCl}_2$ with dose of 1.11~2.22 MBq/kg by intravenous injection, fifth-one patients were treated with ^{153}Sm -EDTMP with dose of 25.9~37.0 MBq/kg by the same way. Bone imaging was analyzed in 3~6 months. The pain, the metastasis varied situation, and side-effect were compared. **Results** In the group of $^{89}\text{SrCl}_2$ the remission rates of bone pain of positive response, total-effect, apparent, fitness, no-effect was 92.8%, 69.6%, 23.3%, 7.2% respectively. In the group of ^{153}Sm -EDTMP, the data were 94.2%, 66.7%, 27.5%, 5.8% respectively. There were not significantly different between groups of $^{89}\text{SrCl}_2$ and ^{153}Sm -EDTMP ($\chi^2=4.98$, $P>0.05$). In group of $^{89}\text{SrCl}_2$ the rate of area of skeletal metastases Grade I (disappear, reduction, maintain and no-new-development) was 56.5%. However it was, in ^{153}Sm -EDTMP group, 54.9%. There was no significantly difference between $^{89}\text{SrCl}_2$ and ^{153}Sm -EDTMP groups ($\chi^2=4.81$, $P>0.05$). The arrest rate of bone marrow (white blood or blood platelet was descended) of $^{89}\text{SrCl}_2$ group was 40.8% while in ^{153}Sm -EDTMP group was 59.2%. There was a significantly different between them ($\chi^2=7.45$, $P<0.05$). **Conclusion** $^{89}\text{SrCl}_2$ and ^{153}Sm -EDTMP have effect on metastatic carcinoma of bone treatment. It is suggested that one can choose each of them by economic condition. But, $^{89}\text{SrCl}_2$ can maintain the effect in a long time and bone marrow is arrested serious, so it is the first choice for early metastatic carcinoma of bone.

【Key words】 Neoplasm metastasis; Bone neoplasms; Strontium radioisotopes; ^{153}Sm -ethylene diamine tetramethylene phosphonic acid

很多恶性肿瘤病程发展过程中都会出现骨转移, 同时伴有进行性骨疼痛, 尤其是前列腺癌、乳腺癌、肺癌等, 发生骨转移的比例较高。减少

疼痛及由于疼痛带来的一系列不良后果如抑郁、行动困难和药物依赖等在肿瘤的治疗中是非常重要的,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来实施。放射性药物治疗肿瘤骨转移疼痛已成为国内外学者研究的热点, $^{90}\text{SrCl}_2$ 和 ^{153}Sm -乙二胺四亚甲基磷酸(^{153}Sm -ethylenediaminetetramethylene phosphonate, ^{153}Sm -EDTMP)是临床上较常用的两种放射性药物。本研究对比分析了 $^{90}\text{SrCl}_2$ 和 ^{153}Sm -EDTMP治疗骨转移癌的疗效及不良反应等方面的情况。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

选取2005年1月~2008年12月间我科收治的骨转移瘤患者120例,其中男性68例、女性52例,年龄38~77岁。原发病灶中乳腺癌44例,前列腺癌25例,肺癌51例。纳入标准:均为病理诊断明确;影像学诊断(CT、MRI、SPECT)确诊为肿瘤骨转移;患者肝肾功能正常,白细胞计数 $>3.5\times 10^9/\text{L}$,血小板 $>90\times 10^9/\text{L}$;无任何核素治疗禁忌证;预计生存时间大于6个月。

1.2 方法

将120例患者随机分为 $^{90}\text{SrCl}_2$ 组和 ^{153}Sm -EDTMP组,每组病例分别为69例和51例。两组均行静脉给药,治疗前停止放、化疗2~4周。 $^{90}\text{SrCl}_2$ (由上海科欣医药有限公司提供)治疗剂量为1.11~2.22 MBq/kg; ^{153}Sm -EDTMP(由中国原子能科学研究院原子高科股份有限公司提供)治疗剂量为25.9~37.0 MBq/kg,每月一次,3~4月为一疗程。每周复查血常规一次,每两周复查肝肾功能,密切观察患者疼痛变化情况,以及患者生活质量的变化,3个月后复查SPECT,观察比较病灶变化情况。

1.3 疗效观察

(1)治疗前后除临床常规体格检查、记录相关症状和有关实验室参数外,同时采用Karnofsky评分表进行生存质量评价^[1]。Karnofsky评分法:根据患者的体质量、睡眠与进食、疼痛部位及骨关节功能改变情况等记录评分,用痛分度对疼痛进行判断,痛分度(%)=(治疗前痛分-治疗后痛分)/治疗前痛分 $\times 100$ 。痛分度 $\geq 75\%$ 为显效,75% $>$ 痛分度 $> 25\%$ 为部分有效,痛分度 $\leq 25\%$ 为无效。

(2)骨转移病灶变化情况:治疗前后采用GE

公司VG型双探头SPECT仪,配低能高分辨平行孔准直器,通过静脉注射 $^{99}\text{Tc}^m$ -亚甲基二膦酸盐(由上海科欣医药有限公司提供)925 MBq (25 mCi)后120 min进行全身骨显像。利用病灶侧与对侧或临近骨相应区域之比值作比较来判定病灶放射性浓聚程度变化,并对治疗前后的病灶变化及总数进行统计。结果划归为3级,Ⅰ级:病灶变淡,缩小或消失,无新增病灶出现;Ⅱ级:骨转移病灶改善,但同时有新增病灶出现;Ⅲ级:原有骨转移病灶无变化甚至加重,同时出现新增病灶^[2]。

1.4 统计学处理

两组率(总有效率、显效、有效及无效等)的比较,采用统计学 χ^2 检验。

2 结果

2.1 止痛效果比较

$^{90}\text{SrCl}_2$ 组总有效率、显效、有效、无效分别为92.8%、69.6%、23.3%、7.2%; ^{153}Sm -EDTMP组的总有效率、显效、有效、无效分别为94.2%、66.7%、27.5%、5.8%,两组比较的差异无统计学意义($\chi^2=4.98$, $P>0.05$);其中两组中的无效病例共8例,均为肺癌患者。 ^{153}Sm -EDTMP组止痛时间较早,治疗后3~10 d开始显效,可持续止痛15~50 d; $^{90}\text{SrCl}_2$ 组治疗后7~15 d开始显效,可持续止痛3~6个月。

2.2 骨显像比较

与治疗前自身对照观察,治疗后两组病例中均有较多Ⅰ级显像结果,病灶数有明显减少,剩余病灶放射性摄取影变淡,体积缩小,无新增病灶出现(图1,图2)。两组具体比较: $^{90}\text{SrCl}_2$ 治疗组69例中显像结果Ⅰ级者为39例(56.5%)、Ⅱ级21例(30.4%)、Ⅲ级9例(13.1%), ^{153}Sm -EDTMP治疗组51例中显像结果Ⅰ级者为28例(54.9%)、Ⅱ级16例(31.4%)、Ⅲ级7例(13.7%),两组比较的差异无统计学意义($\chi^2=4.81$, $P>0.05$)。

2.3 不良反应比较

^{153}Sm -EDTMP治疗后,部分患者于用药后2~3周出现白细胞和(或)血小板降低,较 $^{90}\text{SrCl}_2$ (4~6周)早,对症治疗后8周左右能自行缓解,血象指标恢复正常。 $^{90}\text{SrCl}_2$ 组和 ^{153}Sm -EDTMP组骨髓抑制情况(白细胞和血小板中任一项降低)分别为40.8%和59.2%,两组比较的差异有统计学意义

($\chi^2=7.45$, $P<0.05$)。



图1 前列腺癌骨转移 $^{90}\text{SrCl}_2$ 的骨显像结果

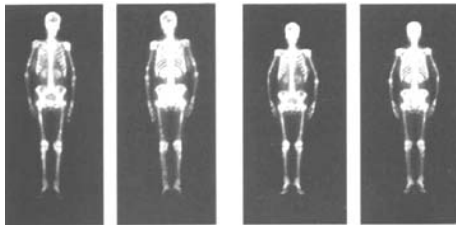


图2 乳腺癌骨转移 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的骨显像结果

3 讨论

放射性药物 $^{90}\text{SrCl}_2$ 和 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 以其靶向治疗骨转移疗效好、方法简单、不良反应小等优点,近年来被许多临床医师认可^[3-4]。 ^{90}Sr 发射纯 β 射线,类似钙的性质,沉积于骨组织,在骨转移灶的聚集量是正常骨组织的 2~25 倍; $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 同时发射 β 和 γ 射线,能聚集在成骨活跃部位,与正常骨组织比为 4:1~17:1。 $^{90}\text{SrCl}_2$ 和 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 具有理想的骨肿瘤亲和力,但其对骨转移癌的镇痛机制尚不清楚。骨髓腔内压力的减少并不能解释在药物注射后数天就能出现疼痛的快速缓解,辐射剂量还不足以破坏如此数量的肿瘤细胞,另一个可能的解释是辐射诱导的肿瘤细胞坏死导致了参与炎症和免疫反应的细胞的死亡,继而减少了缓激肽、肿瘤坏死因子、前列腺素、白细胞介素等能够增加疼痛的物质的释放。

由于核素自身物理特性, $^{90}\text{SrCl}_2$ 的半衰期为 50.6 d,注射后 10 d 左右在肿瘤部位聚集达到一个高峰, ^{90}Sr 可在病灶中存留 100 d 以上,发射纯 β 射线,实现药效的长期维持; $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 半衰期为 46.3 h,注射后 3 d,病变骨摄取比值最高,同时发射 β 和 γ 射线。因此, $^{90}\text{SrCl}_2$ 起效时间(7~15 d)

较 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (3~10 d) 晚,但其疗效维持时间(3~6 个月)明显长于 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (15~50 d)。

引起骨痛的病因多种多样,内照射治疗对于肿瘤直接破坏骨质及由此释放的致痛因子导致的骨痛治疗效果较好,而对于肿瘤压迫神经根等非骨源性的骨痛则效果很差。这就不难解释实验中同样病理类型的原发肿瘤,其疼痛治疗效果却有明显不同,部分肺癌患者治疗无效果。值得注意的是,无论是 $^{90}\text{SrCl}_2$ 或 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$,对成骨性骨转移瘤的治疗作用较溶骨性骨转移效果明显,实验中肺癌患者治疗效果普遍较前列腺癌患者和乳癌患者差。另外,路宇等^[5]指出, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的磷酸盐部分可以抑制破骨细胞活性,对溶骨性骨转移灶有一定治疗作用,但本实验未发现 $^{90}\text{SrCl}_2$ 与 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 在治疗肺癌的效果中有明显差异。

从本实验看到, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 较 $^{90}\text{SrCl}_2$ 骨髓抑制程度重,这是否与 ^{153}Sm 用量大、周期短并同时发射 γ 射线有关,还有待进一步研究。

总之,放射性药物 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 和 $^{90}\text{SrCl}_2$ 能够有效的控制乳腺癌、前列腺癌及大多数肺癌骨转移疼痛,而且没有不可逆转的不良反应发生,有着疗效好、效价比高、操作简便、安全等优势。由于 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 价格便宜,维持时间短,更适合经济条件有限、病情较重的患者;而 $^{90}\text{SrCl}_2$ 疗效持久,相对骨髓抑制较小,更安全可靠,可作为早期骨转移患者的首选药物。

参 考 文 献

- [1] Tian JH, Zhang JM, Hou QT, et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26(1): 2-7.
- [2] 楼岑,张大平,余林良,等. 89 镭内照射治疗转移性骨肿瘤的临床研究. *中华肿瘤杂志*, 2001, 23(6): 507-509.
- [3] Baczyk M, Czepczyński R, Milecki P, et al. ^{90}Sr versus $^{153}\text{Sm-EDTMP}$: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. *Nucl Med Commun*, 2007, 28(4): 245-250.
- [4] Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of $^{186}\text{Re-HEDP}$, $^{187}\text{Re-HEDP}$, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ and ^{90}Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun*, 2007, 28(8): 623-630.
- [5] 路宇,杨志杰. $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 、 $^{90}\text{SrCl}_2$ 治疗前列腺癌、乳腺癌骨转移瘤的对比研究. *哈尔滨医科大学学报*, 2007, 41(6): 630-631.

(收稿日期: 2008-10-11)