

放射性药物治疗肿瘤骨转移性骨痛的作用

顾涛颖 石洪成

【摘要】 恶性肿瘤会发生骨转移, 早期发现骨转移可以预防骨相关事件的发生, 改善预后。用于治疗转移性骨痛的放射性核素有 5 大类: ^{89}Sr 、 ^{153}Sm 、 $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$ 、 ^{117}Sn 、 ^{32}P 。放射性药物治疗转移性骨痛的效果较好, 尤其适用于成骨性或混合型骨转移。放射性药物联合双磷酸盐药物治疗广泛转移性骨痛效果显著, 优于两者的单独使用, 明显改善患者生存质量。

【关键词】 肿瘤转移; 疼痛, 顽固性; 放射性药物

The use of radiopharmaceuticals for metastatic bone pain in cancer patients

GU Tao-ying, SHI Hong-cheng.

(Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Malignant tumors presented with bone metastasis. Earlier detection of bone metastasis can prevent skeletal-related events and improve prognosis. Common radiopharmaceuticals for bone metastasis include ^{89}Sr , ^{153}Sm , $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$, ^{117}Sn and ^{32}P , the effectiveness of them is identified, especially for osteoplastic metastasis and mixed metastasis. Radiopharmaceuticals combined with bisphosphonates for extensive painful bone metastasis is significantly more effective than using either of them alone, in improving the life quality of cancer patients.

【Key words】 Neoplasms metastasis; Pain, intractable; Radiopharmaceuticals

恶性肿瘤患者会发生骨转移, 乳腺癌和前列腺癌在各种肿瘤骨转移病例中占 80% 以上^[1]。65% 左右的骨转移患者是有症状的, 70%~80% 以首发骨痛就诊而发现骨转移, 骨转移可以导致骨相关事件 (skeletal-related events), 包括病理性骨折、脊髓压缩、高钙血症、需要放射治疗和矫形外科缓解的骨痛等^[2], 严重影响患者的生存质量。早期发现和治疗骨转移性骨痛可以预防骨相关事件的发生, 改善患者的生存质量。

1 治疗转移性骨痛的放射性核素及药物

1.1 治疗机制

骨转移破坏了正常骨代谢动态平衡, 破骨细胞活性增加, 溶骨作用增强, 钙从骨基质释放入血, 形成高钙血症, 骨皮质变薄易形成病理性骨折, 多种细胞因子作用刺激神经末梢时可产生骨痛^[3]。其主要机制包括: 肿瘤细胞侵袭和从原位肿瘤逃逸; 肿瘤细胞靶向迁移至骨; 特殊黏附与骨结合; 肿瘤

细胞通过与骨微环境相互作用在骨中存活增殖。肿瘤骨转移有成骨性、溶骨性和混合型转移, 大部分骨转移以溶骨性病变为, 15%~20% 以成骨性病变为^[4]。用于治疗骨转移的放射性核素具有趋骨性, 其衰变过程中产生的辐射能破坏骨转移瘤细胞而发挥治疗作用。

1.2 常用放射性核素及药物

用于治疗转移性骨痛的放射性核素主要有 5 大类: ^{89}Sr 、 ^{153}Sm 、 $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$ 、 ^{117}Sn 、 ^{32}P 。用这些核素标记的常用转移性骨痛药物及其基本参数对照见表 1。

$^{89}\text{SrCl}_2$ 、 ^{153}Sm -乙二胺四亚甲基膦酸 (^{153}Sm -ethylene diamine tetramethylene phosphonic acid, ^{153}Sm -EDTMP)、 ^{186}Re -羟基亚乙基二膦酸 (^{186}Re -hydroxy ethylidene diphosphonic acid, ^{186}Re -HEDP) 已被不同国家批准用于治疗成骨性或混合型乳腺癌和前列腺癌转移性骨痛, 以及在治疗前至少 8 周的全身骨显像证实的任何其他肿瘤的疼痛性成骨病变^[5]。很多患者往往在化疗、放疗或其他药物治疗失败时才选择使用放射性核素治疗, 把它作为最终治疗手段, 这其实是个误区。尽早使用放射性核素治疗成骨性骨转移性骨痛在很多临床研究中已被证实是

一种安全的治疗方法⁶，并且仍可继续进行全身化疗或放疗。

1.3 禁忌证和治疗前评估

放射性核素治疗转移性骨痛的绝对禁忌证是怀孕和哺乳，接受单次治疗剂量后的患者应至少避免孕6-12个月。相对禁忌证有肾小球滤过率<30 ml/min或血透；X线证实的脊髓压缩性骨折；广泛骨髓受累(如全血细胞减少或“超级显像”)。

治疗前充分准确评估患者情况将会使放射性损害降到最低，这些评估包括：治疗前8周内的骨扫描(阳性结果：成骨性病变和疼痛部位一致)；治疗前4~12周无化疗或广泛放疗，血常规检查(血红蛋白>90 g/L，白细胞数>3.5×10⁹/L，嗜中性粒细胞数>1.5×10⁹/L，血小板数>100×10⁹/L)等。

1.4 治疗效果

放射性核素治疗转移性骨痛的效果是肯定的，其疗效主要根据患者的疼痛缓解度、麻醉镇痛药量、总生存期、不良反应和生存质量来评价⁷。Tripathi等⁸报道，86例转移性骨痛患者(包括乳腺癌、前列腺癌和其他肿瘤)使用37 MBq/kg ¹⁵³Sm-EDTMP的疼痛缓解率为73%。Bauman等⁷对20个I-III期的放射性核素治疗转移性骨痛随机试验进行了系统回顾，受试者中乳腺癌、前列腺癌和肺癌的百分比分别为5%~10%、80%~90%和5%~10%，涉及的放射性核素包括⁹⁰Sr、¹⁵³Sm、¹⁸⁶Re/¹⁸⁷Re、¹¹⁷Sn、³²P、¹¹⁷Tn，结果：⁹⁰Sr、¹⁵³Sm、¹⁸⁶Re能缓解疼痛和减少镇痛药物的使用，完全缓解率为20%~30%，但对延长患者生存期无明显效果，主要不良反应为轻中度的血细胞减少症，恶心和呕吐的发生率<10%，明显低于半身(43%)或局部放疗(27%)，作者的结论是对于多发性转移性骨痛用镇痛药物疗效不佳且有骨扫描证实病灶的患者，可选择单种放射性核素(⁹⁰Sr、¹⁵³Sm)缓解疼痛。

放射性核素自身存在差异，那么这种差异对治

疗效果是否有影响呢？Baczyk等⁹将100例转移性骨痛患者(原发灶分别为乳腺癌40例，女性；前列腺癌60例，男性)分成两组，每组50例，分别给予150 MBq ⁹⁰Sr和37 MBq/kg ¹⁵³Sm，结果：¹⁵³Sm组疼痛完全缓解率女性和男性均为40%，⁹⁰Sr组的女性和男性分别为25%和33%，共有20%的患者无效；对成骨性转移使用视觉模拟评分系统评估⁹⁰Sr和¹⁵³Sm治疗的疼痛缓解完全有效率分别为42.9%和48.6%，对混合型转移的完全有效率分别为0%和20%，¹⁵³Sm的治疗效果似乎优于⁹⁰Sr。Liepe等¹⁰观察了15例乳腺癌和前列腺癌转移性骨痛患者使用148 MBq ⁹⁰SrCl₂、37 MBq/kg ¹⁵³Sm-EDTMP和1295 MBq ¹⁸⁶Re-HEDP治疗的疼痛缓解率，结果分别为72%、73%和67%。

2 放射性核素联合其他方法治疗转移性骨痛

由于单独使用放射性核素不能延长患者生存期，越来越多的研究针对多种方法的联合疗效。其中主要包括放射性核素联合化疗、外照射放疗和双磷酸盐药物等。

2.1 联合化疗

放射性核素联合化疗(主要为前列腺癌、肺癌)的疗效不尽相同，有延长患者生存期的，也有无显著差异的¹¹⁻¹²。目前临床实践中并不推荐化疗联合放射性核素治疗。

2.2 联合放疗

放疗可用于治疗骨扫描阴性的骨转移病灶，即：将发生骨折(骨皮质破坏>50%)病灶的预防性治疗、脊髓压缩的治疗、单个部位转移性骨痛的治疗以及无法住院放疗的患者。目前放疗联合放射性核素治疗转移性骨痛的文献很少，相关试验数据不完整。

2.3 联合双磷酸盐药物

双磷酸盐药物联合放射性核素治疗(如⁹⁰Sr和¹⁵³Sm)对广泛转移性骨痛控制效果较好¹³⁻¹⁴。Storto

表1 常见放射性核素标记的转移性骨痛治疗药物的基本参数对照表

放射性核素标记药物	半衰期(d)	最大/平均 β 能量(MeV)	最大/平均射程(mm)	γ 能量(keV)	常用剂量(MBq)
⁹⁰ SrCl ₂	50.5	1.46/0.58	7/2.4	910(0.1%)	148
¹⁵³ Sm-EDTMP	1.9	0.81/0.23	2.5/0.6	103(28%)	37
¹⁸⁶ Re-HEDP	3.8	1.07/0.33	4.5/1.1	137(9%)	1295
¹⁸⁷ Re-HEDP	0.7	2.12/0.73	11/2.7	155(10%)	1110 ~ 4366
¹¹⁷ Sn-DTPA	13.6	0.127/-	0.27/0.2	159(86%)	-
³² P-磷酸盐	14.3	1.71/0.7	7.9/3	-	185 ~ 370

注：表中，“-”为未知；EDTMP：乙二胺四亚甲基膦酸；HEDP：羟基亚乙基二膦酸；DTPA：二亚乙基三胺五乙酸。

等^[15]报道,将25例转移性骨痛患者(12例乳腺癌、13例前列腺癌)分成3组:A组为150 MBq ⁸⁹Sr治疗至少6个月后给予唑来磷酸治疗;B组为⁸⁹Sr治疗;C组为唑来磷酸治疗,用视觉模拟评分系统每日评估患者骨痛和不适情况,共随访2个月,结果显示⁸⁹Sr联合唑来磷酸比两者单独使用能更有效缓解转移性骨痛。Koutsikos等^[16]对41例乳腺癌骨转移患者给予¹⁸⁶Re-HEDP和帕米磷酸,或者只给予¹⁸⁶Re-HEDP,使用视觉模拟评分系统评估骨痛情况,结果显示两组效果相似,而且双磷酸盐药物的应用并不干扰放射性核素的摄取和起效。梁九根等^[17]将48例乳腺癌骨转移患者分为3组,A组使用¹⁸⁶Re-HEDP,B组只用帕米磷酸,C组为¹⁸⁶Re-HEDP和帕米磷酸联用,研究结果显示A、B、C3组骨痛缓解率分别为73.3%、80%和100%,联合治疗显著优于放射性核素单独治疗。放射性核素联合双磷酸盐治疗广泛转移性骨痛效果显著,明显改善患者生存质量,优于两者的单独使用,但仍需进一步严格试验^[18]。

由于放射性药物、化疗、放疗均可引起骨髓抑制,因此,需要密切关注患者的血常规变化。

3 总结

放射性核素能有效缓解肿瘤转移性骨痛,帮助患者减少或停止使用麻醉镇痛药物,适用于成骨性或混合型骨转移。放射性核素联合双磷酸盐药物治疗能提高患者骨痛缓解率,延长患者生存期,提高生存质量。有学者指出双磷酸盐药物能够减少骨相关事件的发生^[19],但也有学者质疑双磷酸盐对骨折的预防作用^[20],因此,仍需要进一步研究甄选最适宜人群和最佳治疗方案。

参 考 文 献

[1] Lam MG, de Klerk JM, van Rijk PP, et al. Bone seeking radiopharmaceuticals for palliation of pain in cancer patients with osseous metastases. *Anti cancer Agents Med Chem*, 2007, 7(4): 381-397.

[2] Costa L. Bisphosphonates: reducing the risk of skeletal complications from bone metastasis. *Breast*, 2007, 16(Suppl 3): S16-S20.

[3] Choong PF. The molecular basis of skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res*, 2003, 415(Suppl): S19-S31.

[4] Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. *Semin Oncol*, 2001, 28(2 Suppl 6): 11-16.

[5] Bodei L, Lam M, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for

treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(10): 1934-1940.

- [6] Gkialas I, Iordanidou L, Galanakis I, et al. The use of radioisotopes for palliation of metastatic bone pain. *J BUON*, 2008, 13(2): 177-183.
- [7] Bauman G, Charette M, Reid R, et al. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful metastasis—a systemic review. *Radiother Oncol*, 2005, 75(3): 258-270.
- [8] Tripathi M, Singhal T, Chandrasekhar N, et al. Samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphonate therapy for bone pain palliation in skeletal metastases. *Indian J Cancer*, 2006, 43(2): 86-92.
- [9] Baczyk M, Czepczyński R, Milecki P, et al. ⁸⁹Sr versus ¹⁵³Sm-EDTMP: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. *Nucl Med Commun*, 2007, 28(4): 245-250.
- [10] Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun*, 2007, 28(8): 623-630.
- [11] Amato RJ, Hernandez-McClain J, Henary H. Bone-targeted therapy: phase II study of strontium-89 in combination with alternating weekly chemohormonal therapies for patients with advanced androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Oncol*, 2008, 31(6): 532-538.
- [12] Pagliaro LC, Delpassand ES, Williams D, et al. A phase I/II study of strontium-89 combined with gemcitabine in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma and bone metastases. *Cancer*, 2003, 97(12): 2988-2994.
- [13] Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2005, 6(6): 392-400.
- [14] Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med*, 2005, 46(Suppl 1): 38S-47S.
- [15] Storto G, Klain M, Paone G, et al. Combined therapy of ⁸⁹Sr and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone*, 2006, 39(1): 35-41.
- [16] Koutsikos J, Leondi A. Treatment efficacy of combined bisphosphonates and ¹⁸⁶Re-HEDP treatment in cancer patients with bone metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(7): 1392-1393.
- [17] 梁九根, 蒋宁一, 杜建强, 等. ¹⁸⁶Re-羟乙基二膦酸与帕米磷酸二钠联合治疗乳腺癌骨转移的临床价值. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(3): 180-182.
- [18] Vassiliou V, Bruland O, Janjan N, et al. Combining systemic bisphosphonates with palliative external beam radiotherapy or bone-targeted radionuclide therapy: interactions and effectiveness. *Clin Oncol*, 2009, 21(9): 665-667.
- [19] Costa L. Bisphosphonates: reducing the risk of skeletal complications from bone metastasis. *Breast*, 2007, 16(Suppl 3): S16-S20.
- [20] Valachis A, Polyzos NP, Georgoulis V, et al. Lack of evidence for fracture prevention in early breast cancer bisphosphonate trials: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(1): 139-145.

(收稿日期: 2010-02-02)