

放射性核素治疗骨转移癌的研究进展

蒋宁一

(中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510120)

摘要:概述了目前放射性核素治疗骨转移癌的现状及存在的问题。对一些放射性核素及其标记物在治疗骨转移癌方面的作用机理、特性、使用方法、临床评价及优缺点进行了评述,提出了今后如何在基础与临床应用方面进一步研究。

关键词:放射性核素治疗;骨转移癌;疗效

中图分类号:R817.8;R979.1;R738 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-7512(2001)02-0107-08

骨转移癌是恶性肿瘤十分常见的并发症,尸检表明85%的癌症患者伴有骨转移,前列腺癌、乳癌和肺部癌症患者的骨转移可达80%以上^[1,2]。恶性肿瘤发生骨转移后,可导致顽固性骨疼痛、功能障碍、病理性骨折、高血钙等一系列临床症状。因此,止痛并提高晚期癌症患者的生活质量是临床医生的主要任务。

目前骨转移癌常用的治疗方法有外科手术、外放射治疗、激素疗法、化学药物治疗、放射性核素治疗及中药治疗。其中放射性核素治疗是近年来发展较快、疗效较好的一种新方法,得到许多临床医生的认可和肯定。随着核医学的不断发展,这种治疗方法也在不断改进和完善,并得以推广和普及。国内许多医院均开展了这项工作,广东省调查结果表明约90%的核医学科开展了此项目。

1 治疗机理

骨转移癌是由于原发肿瘤经由血液、淋巴系统等途径,侵犯到骨骼的不同部位所致。肿瘤转移性骨痛可因肿瘤细胞产生的化学物质刺激或细胞浸润、蔓延至神经支配丰富的骨膜所致;也可因肿瘤的机械性压迫引起骨组织变薄所致;此外还可因肿瘤从骨组织扩散至神经组织所致。骨癌病灶部位炎症反应,其化学物质(如前列腺素、缓激肽)可以激活致敏关节感觉招致疼痛加剧。若转移灶巨大,骨质破坏增加也会造成骨痛^[2~4]。放射性核素治疗骨转移疼痛的可能机理有:①癌变骨组织受 β 粒子辐射效应使肿瘤组织对神经压迫减轻;②射线对细胞作用影响抑制分泌传递疼痛的痛感化学物质;③淋巴细胞分泌各种细胞分裂激动素可以调节疼痛作用,肿瘤部位淋巴细胞死亡是疼痛缓解的原因之一^[5~7]。另外,磷酸盐类化合物沉积在成骨细胞活跃区对缓解疼痛也起到一定作用。放射性核素治疗对骨转移癌的止痛作用是综合性、多因素的,确切机理还不十分清楚。

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

收稿日期:2000-08-15;修回日期:2001-01-03

作者简介:蒋宁一(1954~),男(汉族),湖南人,教授,临床核医学专业

2 医用放射性核素

目前,临床用于骨转移癌治疗的放射性核素有 ^{32}P 、 ^{89}Sr 、 ^{153}Sm 、 ^{186}Re 和 ^{188}Re 等,其具体特性列于表 1。这些放射性核素均有某些共同的特性。首先,它们通过元素本身的特性或通过相关配体的化学特性渗入到骨组织。其次,辐射治疗作用是带电粒子(β 射线),而不是伴随的 γ 辐射。后者可用于核医学成像。与正常骨相比,这些放射性核素渗入代谢活跃的骨转移病灶较多。

表 1 几种治疗骨转移癌的常用放射性核素及其特性

放射性核素	半衰期	β 射线能量/MeV	射程/mm
^{32}P	14.2 d	1.71	8.0
^{89}Sr	50.6 d	1.49	6.7
^{90}Y	2.7 d	2.27	11.0
$^{117}\text{Sn}^m$	13.6 d	0.13	0.3
^{153}Sm	46.3 h	0.81	3.4
^{186}Re	3.8 d	1.07	4.7
^{188}Re	16.7 h	2.12	3.0

2.1 放射性药物的理想特性

2.1.1 半衰期 放射性核素的半衰期决定着治疗起始剂量率和放射性总量。大的起始剂量率可更有效地杀死细胞,但是恶性细胞的毁坏与正常细胞恢复的比例可能会更小。半衰期太长会造成对患者呕吐物或早期死亡尸体处理困难等严重问题;半衰期太短则有运输和贮存时间的问题,并且需要加大治疗的放射性总量,这样又增加了对工作人员及其家人的辐射剂量。另外,反复给药的时间间隔缩短可能会引起滴定剂量反应。

2.1.2 发射光子 伴随有合适能量的发射光子的放射性药物在治疗同时能进行显像,在监测患者体内放射性药物的分布并估测吸收剂量方面是一个重要优点,另一方面也会形成对工作人员及其家人的辐射源,这在探讨放射性核素上并不是一个重要的问题。

2.1.3 发射电子 最早应用于骨恶性肿瘤治疗的放射性核素 ^{89}Sr 和 ^{32}P 均发射高能量 β 射线,这些射线可穿入骨髓腔并可能会引起骨髓毒性的增加,因此应寻找一种发射较低能量电子射线的核素,以减少对周围组织的损伤及降低骨髓毒性。目前认为最佳能量范围是为 $0.8\sim 2.0\text{ MeV}$;在组织内射程小于 1 cm 。

2.1.4 其它因素 其它要考虑的因素有:易制备、体内体外的稳定性、贮存时间和费用等。能用核反应堆制备的核素通常要便宜些。易制备和费用依赖于核反应及随后制备所需的放射化学处理。

2.2 使用方法

正确掌握放射性核素治疗骨转移癌的使用方法,了解病情,选择对症的患者,制定详细合理的治疗方案,科学的评价和随访治疗效果是临床医生必须具备的能力。

2.2.1 适应症 放射性核素治疗所适用的患者有以下几类:①临床、病理及各种影像诊断确诊的骨转移癌患者;②骨转移癌所致的剧烈骨痛(排除其它原因所致骨痛),经药物治疗、化疗和放疗无效者;③核素骨显像示异常放射性浓聚灶者(骨显像所示转移灶为“冷区”者无效)。以上任何一类患者应同时具备白细胞不低于 $3.5\times 10^9/\text{L}$,血小板不低于 $80\times 10^9/\text{L}$;预测患者生存期至少在 3 个月以上者。

2.2.2 禁忌症 不适宜进行放射性核素治疗的患者有以下几类:①进行过细胞毒素治疗者;

②化疗和放疗后出现严重骨髓功能障碍者;③骨显像表现为溶骨性冷区且呈空泡者;④严重肝肾功能损害者;⑤脊柱破坏伴病理性骨折和/或截瘫者,以及晚期和/或已经历多次放疗、化疗疗效差者。

2.3 疗效评价

2.3.1 随访内容 随访时间至少 3 个月以上。主要观察疼痛、睡眠、食欲、情绪、活动能力的改善情况和止痛药的使用情况等,具体内容还应包括血象检查、生化检查、X 线检查、骨显像等。

2.3.2 治疗前临床分级 转移性骨癌病人的临床情况分级标准各家不尽相同,一般将疼痛分为 4~5 级。《核医学诊断和治疗规范》^[8]将骨癌病人治疗前的食欲、睡眠、疼痛及生活质量和体力状况(活动能力)分为 4 或 5 级。

2.3.3 疗效评价 疗效评价一般分为 3~5 级,可概括为症状加重、无变化、轻度改善、明显改善和症状消失。根据患者的实际情况可分为 3 级,即 I 级(显效):疼痛基本消失,睡眠好,活动能力基本恢复正常,复查骨显像示异常浓聚明显缩小和/或减少;II 级(有效):疼痛明显减轻,睡眠和生活能力明显改善;III 级(无效):疼痛无明显变化,睡眠和活动能力无改善。

2.4 骨显像评价疗效

全身骨显像已被用于预测和评估转移性骨肿瘤的治疗效果。影响治疗后骨显像解释的因素很多,如在治疗早期的骨显像上,病灶部位摄取增加、摄取减少或出现新的病灶均难以解释清楚。因为转移性的骨肿瘤细胞分泌的因子可以引起破骨活动,并导致骨的溶解和成骨活性增加。只有到后期,当治疗有效时,破骨活性减少,通过成骨活性而使骨愈合,并逐渐转为正常,此时才能在骨显像上见到摄取减少,甚至异常病灶全部消失。因此对摄取减少的估价可能发生在在一个迅速生长的侵袭性的骨转移灶而显示为一个占支配地位的溶骨性损伤。

摄取增加亦可能表现为对治疗令人满意的成骨反应(“闪烁”现象)。Coleman 等^[9]发现,16 例治疗后早期(3 个月内)的 X 线片上呈现溶骨性损伤愈合的患者中,有 12 例在同期的骨显像上却呈现“恶化”,即原病灶部位示踪剂摄取增加,并出现新的摄取灶;2 例骨显像未见变化;仅 1 例示病灶部位活性减少。而这些患者治疗后 6 个月的骨显像上则均表现为原有病灶摄取减少,且没有新的病灶出现,说明治疗是成功的。他们认为,这种治疗后早期骨显像所呈现的变化是由于成功的系统治疗引起的成骨活性的“闪烁”所致,并由患者的骨钙和碱性磷酸酶异构酶的短暂升高所证实。在治疗后 1 个月,16 例对治疗有反应者中 15 例上述两种参数均升高;而 23 例对治疗无反应者中仅 5 例升高。他们指出,在治疗后最初 3 个月的骨显像上呈现摄取增加和/或出现新病灶,很可能是预示对治疗有反应。因此,在治疗后 3~6 个月期间的骨显像应结合系列骨钙和碱性磷酸酶异构酶一起解释,仅靠骨显像则难以将治疗后的“闪烁”反应与正在发展中的疾病相鉴别。

3 临床应用

3.1 ³²P

研究认为³²P 的治疗机理为:①³²P-正磷酸盐可直接结合进入肿瘤细胞,在肿瘤细胞中由于 β 粒子的能量沉积,通过 DNA 损伤可杀死肿瘤细胞;②³²P 蜕变成³²S,如果磷酸盐分子结合进入 DNA,原子结构变化将改变 DNA 顺式螺旋排列和 DNA 的功能,从而导致细胞死亡;③趋骨性的放射性药物吸附到活性成骨细胞瘤区,其活度为正常骨的 5 倍,在 β 射程内照射所有细胞,肿瘤细胞受到照射,有些将接受致死照射剂量;④可以损伤分泌疼痛调节剂的细胞。

放射性磷标记的磷酸盐是第一个应用于治疗骨转移的放射性核素。1950 年, Friedell 等^[10]

报道应用 ^{32}P 治疗乳癌骨转移,12例患者中有10例有明显的疼痛改善。此后,相继有不少文章报道了关于 ^{32}P 在前列腺癌及乳癌患者中的应用。尽管已证明其可渗入原发性肿瘤和其他器官,还没有后遗症的报道。但 ^{32}P 可引起造血系统的毒性,导致白细胞和血小板减少。目前可用的产品 ^{32}P -正磷酸盐,与其他相似发射 β 射线的放射性同位素相比,价格上比较经济,但因 ^{32}P 的毒性极大^[11,12],已不再应用。

3.2 $^{89}\text{Sr}-\text{SrCl}_2$

3.2.1 一般特性与作用机理 ^{89}Sr 为一种发射纯 β 射线的放射性同位素。周期表中Sr与Ca同属一族,其代谢与钙相似,主要集中于骨髓系统。锶可迅速渗入骨骼,在鼠模型中,其骨骼的放射性在数小时内可达到最大。 ^{89}Sr 进入体内后10%通过肾脏排泄,其余通过胆道排泄;静注后48h,尿中的排泄量少于10%,其在体内的滞留与肾血浆清除率的大小和骨转移的聚集量是正常骨的2~25倍,对骨癌引起的痛疼具有相当好的镇痛效果。 ^{89}Sr 的半衰期比较长,注射后90天,在转移灶内的滞留量仍可达20%~88%,可持久地维持药效。部分患者定期随访复查的骨显像结果表明,随 ^{89}Sr 静注后时间的延长,异常浓聚影不断缩小,变淡,甚至消失,临床情况也明显改善。 ^{89}Sr 还可降低碱性磷酸酶和前列腺素(PEG)水平,有利于减轻骨质溶解,修复骨质,达到止痛和降低血钙的作用。

3.2.2 ^{89}Sr 的治疗作用 ^{89}Sr 的主要治疗作用是镇痛,以改善患者的生活质量,减少临终前的痛苦。早期报道认为有79%~92%前列腺癌和乳腺癌患者经 ^{89}Sr 治疗后疼痛减轻和生活质量有所改善。目前多数人亦认为 ^{89}Sr 对这两种癌症所致骨转移治疗效果最佳,总有效率为80%~89%,有10%~18%的患者疼痛完全消失。 ^{89}Sr 也已用于肺癌、肾癌、鼻咽癌等其它癌所致骨转移疼痛的治疗。 ^{89}Sr 治疗的另一目的是使骨转移灶缩小或消失,以缓解病情,延长患者的生命。其 β 射线能杀死肿瘤细胞,因而除了镇痛外,在部分病例中 ^{89}Sr 还可以对骨转移灶起到治疗作用。已有学者将 ^{89}Sr 用于治疗不伴疼痛的骨转移,以预防和延缓骨痛的发生。Porter等^[13]研究显示,接受安慰剂治疗的患者中发生新的疼痛部位的机率是接受 ^{89}Sr 治疗的患者的2倍。Quilty等^[14]研究亦显示,接受 ^{89}Sr 治疗的患者中63.9%未出现新的疼痛部位,而接受局部放疗的患者中仅41.7%未出现新的疼痛部位。Quilty等认为, ^{89}Sr 可进入无疼痛表现的病灶内起到治疗的作用。还有将 ^{89}Sr 用于治疗尚未发现骨转移的癌症患者,以探讨用 ^{89}Sr 预防和延缓骨转移发生的可能。从理论和实际效果来讲,这种可能性很小。在理论上,若骨骼尚未出现成骨代谢活跃的转移性病灶, ^{89}Sr 就不可能在骨中大量聚集和滞留而发挥治疗作用。实际上有报道,有些患者经 ^{89}Sr 治疗后,在原转移病灶部位疼痛缓解的同时又出现新的疼痛部位,并被骨显像和X线片证实为新生的转移灶。这表明 ^{89}Sr 尚难以预防和延缓新的转移灶的发生。

3.2.3 治疗剂量 一般认为 ^{89}Sr 的治疗剂量以1.48~2.22 MBq(40~60 μCi)/kg为宜,成人一般为每次111~148 MBq。也有研究者认为剂量水平在2.22~2.96 MBq(60~80 μCi)/kg或2.035~3.145 MBq(55~85 μCi)/kg可产生更好的疗效,并且对患者血液学方面的影响足够安全。Kloiber等^[15]证实,在用740 MBq剂量的 ^{89}Sr 治疗时出现的毒性反应是可接受的。Laing等^[16]认为,死亡率与剂量无关,也没有证据表明血液学毒性反应是一个严重问题。他们认为,当剂量小于1.5 MBq/kg时对缓解疼痛是不够的,但剂量超过1.5 MBq/kg会带来小的辐射损伤。

3.2.4 反跳痛闪烁现象 据文献[16,17]报告,有5%~10%的患者可出现反跳痛闪烁现象,即给予 ^{89}Sr 治疗后的患者会出现短暂的疼痛加重,一般发生在给药后5~10d,持续约2~4d,

并通常预示有好的疗效。

3.2.5 重复治疗 对于第一次⁸⁹Sr 治疗有效的患者,如需要可考虑再次给予⁸⁹Sr 治疗。但首先要观测患者的血液学情况,其次是与上一次⁸⁹Sr 治疗的间隔时间应大于 3 个月。Robinson 等^[18]报告他们已经安全地用⁸⁹Sr 治疗一些患者达十次之多,一些初次治疗无效者在重复治疗后有效。

3.2.6 与放疗及化疗的关系 ①放疗是最常用的骨转移所致疼痛的姑息疗法,对于局部的转移灶可以提供很好的姑息治疗。但该技术仅对投照部位的病灶有效,对于广泛多发的骨转移灶则应选用⁸⁹Sr 治疗。Porter 等^[13]认为,⁸⁹Sr 是对局部放疗有效的辅助治疗手段,可以延缓疾病发展,减少新的疼痛部位的发生和进一步放疗的需求。一些作者报告,局部放疗加低于常规剂量的⁸⁹Sr 治疗亦可达到缓解疼痛的目的,但必须严密观察血象变化,防止出现意外。②因化疗对全身的毒副作用较大,且个体之间差异也较大,故⁸⁹Sr 应慎与化疗同时使用。特别是在化疗时曾出现过严重骨髓抑制者,至少要在血象恢复并维持 3 个月以上才能考虑用⁸⁹Sr 治疗。

3.3 ¹⁸⁶Re-HEDP

¹⁸⁶Re 已被发展成为有希望的又一骨痛治疗核素。其半衰期为 92 h,发射 137 keV 的 γ 射线,同时发射 1.07 MeV(77%)和 0.934 MeV(23%)的 β 射线。

Maxon 等^[19]对一组晚期癌症骨转移患者静脉注射 1 100~1 295 MBq(30~35 mCi)的¹⁸⁶Re-HEDP,他认为将释放 0.75 Gy 的剂量到骨髓,释放 10~140 Gy 的剂量到转移灶内。20 例中,有 5 例疼痛消失,11 例疼痛减轻,总止痛有效率达 80%。疼痛改善为用药后 1 周,持续起治疗作用的时间为 7~8 周。Liepe 等^[20]对¹⁸⁶Re 与⁸⁹Sr 在治疗骨转移癌方面进行了比较研究,结果提示两者的止痛效果无显著差异。

3.4 ¹⁸⁸Re-HEDP

¹⁸⁸Re 半衰期为 17 h,发射的射线能量为 2.12 MeV,在软组织中的穿透力为 3 mm;发射的 γ 射线的能量为 155 keV,适宜于显像以及追踪其在组织内的分布变化。

Maxon 等^[21]用¹⁸⁸Re-HEDP 治疗了 8 例前列腺癌伴有广泛骨转移的患者,平均年龄 72.6 \pm 5.1 岁。7 例患者曾外科切除睾丸,1 例患者曾用激素治疗。8 例中有 3 例曾用外照射治疗,另外 5 例曾服用止痛药治疗。前 5 例患者用¹⁸⁶Re-HEDP 的剂量为 1 262 \pm 33.3 MBq(34.1 \pm 0.9 mCi),其中 3 例患者疼痛缓解,另外 2 例需改用外照射治疗癌肿对脊髓的压迫。另外 3 例患者接受 1 817 \pm 85 MBq(49.1 \pm 2.3 mCi)¹⁸⁶Re-HEDP 治疗,1 例患者出现暂时性疼痛增加,但无其它急需处理的症状出现;1 例疼痛指数下降 36%;1 例患者疼痛指数虽未下降,但止痛药用量减少了 22%。Liepe^[20]的研究结果表明,所有使用¹⁸⁸Re 治疗的患者生活质量都有所提高,且未产生严重的骨髓抑制。

这种药物用大剂量治疗可能有用,因半衰期短,外辐射会更少,有希望与其他治疗方法联合使用。生产这种短半衰期的药物需靠近临床应用单位,最有可能的是应用钨-铼发生器。

3.5 ¹⁵³Sm-EDTMP

美国 FDA 已批准可用¹⁵³Sm-EDTMP 来减轻患者骨转移所致的疼痛。¹⁵³Sm 具有用于治骨转移癌的最理想的物理特性,半衰期为 46.3 h,发射的 β 射线能量为 0.805 MeV(20%)、0.710 MeV(50%)和 0.640 MeV(30%),平均能量为 225 keV。 β 射线的射程较短(3.4 mm),对骨髓的辐射影响较小。¹⁵³Sm 发射 103 keV(29.8%)的 γ 射线,可以监测用药后在组织内的分布状况。

Turner 等^[22]认为,¹⁵³Sm-EDTMP 治疗前列腺癌和乳腺癌患者可以获得最好效果,总止

痛有效率可达 87%，疼痛缓解时间可以持续 4~40 周，平均 8 周。重复用药的另一组患者，疼痛缓解时间持续 4~52 周，平均 24 周。

邓侯富等^[23]用¹⁵³Sm-EDTMP 治疗了 300 例骨转移癌患者(男 182 例,女 118 例),包括肺癌 110 例,乳腺癌 40 例,前列腺癌 30 例,鼻咽癌 20 例,其它癌 50 例和原发灶不明者 50 例。给予的剂量范围为 18.5~37 MBq/kg。结果表明,出现疼痛缓解的时间为 7.9 ± 6.8 天,维持时间为 2~26 周。对资料齐全的 136 例患者(男 81 例,女 55 例)进行了追踪,疼痛完全缓解者 49 例,部分缓解者 77 例;Karnofsky 评分平均增加 10.5 分(5~25 分);55 例患者的睡眠时间平均增加 2.1 h(1~5 h);30 例患者的止痛药用量减少或取消。因此¹⁵³Sm-EDTMP 对疼痛的总止痛有效率达 90% 以上。

放射性核素治疗有使肿瘤缩小或消失的作用。Turner 等^[22]报道 34 例骨转移癌患者经¹⁵³Sm-EDTMP 治疗后,有 14 例患者的转移灶缩小、消失或 X 光照片出现钙化。Lattimer^[24]等用⁹⁹Tc^m-MDP 骨显像随访用¹⁵³Sm 治疗的患者,发现有 1 例患者在用药后 6 周原异常浓聚灶已消失;另一例患者治疗以后每三个月做一次骨显像,以观察病变的变化,在第 9 个月时原异常浓聚灶也消失,病变完全好转。

唐谨等^[25]按 14.8~29.6 MBq(0.4~0.8 mCi)/kg 的剂量给药,对疼痛的缓解率为 92.7%(38/41),治疗前,6 例患者全身转移灶 104 个,用¹⁵³Sm-EDTMP 后消退 45 个病灶,59 个转移灶缩小变淡;1 例病人 14 个病灶缩小变淡。

邓侯富等用¹⁵³Sm-EDTMP 治疗的 300 例骨转移癌患者中,有 29 例病灶消失,51 例患者转移灶数量减少,转移灶的直径缩小;有 154 例患者生存了 6 个月,101 例患者生存了一年,45 例患者生存了两年以上,同时也观察到有 10 例患者在治疗后 8 个月出现了新的病灶。

3.6 ⁹⁰Y-柠檬酸

⁹⁰Y 是⁹⁰Sr 的子体,半衰期为 64.1 h,发射纯 β 射线,能量为 2.27 MeV。Kutzner 等^[26]做了⁹⁰Y 在大鼠体内的分布实验,发现骨摄取⁹⁰Y 可达 80%。⁹⁰Y 衰变成⁸⁷Sr^m的⁸⁷Y 的 γ 射线能量为 0.48 和 0.39 MeV,虽然该能量不太适合显像,但可以监测其在组织中的分布。Kutzner 等用⁹⁰Y 治疗了 16 例骨转移癌患者,给予的剂量为 532.8 MBq(14.4 mCi),分几次给完。用药后疼痛明显减轻,有一定的疗效。蒋宁一等^[6]报道用⁹⁰Y-EDTMP 治疗 72 例骨转移患者,共 156 人次,其有效率达 77.4%。

⁹⁰Y 可以由⁹⁰Sr-⁹⁰Y 发生器生产,也可以用反应堆生产。其标记化合物制备较复杂, β 射线的能量太高,对骨髓有明显不良影响。

3.7 ¹¹⁷Sn^m-DTPA

¹¹⁷Sn^m-DTPA 是最近几年开发研究的治疗骨疼痛或骨转移癌的又一新型放射性药物。动物实验表明:锡离子对骨骼有较高的特异性,对转移癌有明显治疗作用。

¹¹⁷Sn^m 的半衰期为 13.6 天,以内转换电子的形式发射能量为 127 和 156 keV 的 β 射线。伴随内转换电子的还有 158.61 keV 的 γ 射线, γ 射线适合显像^[27]。¹¹⁷Sn^m 的生产比¹⁵³Sm 和¹⁸⁶Re 困难,需要在反应堆照射富集靶¹¹⁶Sn。初步实验表明¹¹⁷Sn^m-DTPA 人体内的分布与动物体内的分布相同,骨骼是唯一摄取¹¹⁷Sn^m-DTPA 的器官;¹¹⁷Sn^m-DTPA 的排泄比其它络合物(如¹⁵³Sm-EDTMP)缓慢,排泄时间为 3 天。¹¹⁷Sn^m-DTPA 的骨表面与骨髓摄取比,在所有亲骨性放射性核素中最高,这是因为相对较低的内转换电子的能量所致。骨表面/红骨髓的剂量比,男为 8.98,女为 10.9。¹¹⁷Sn^m 在软组织中的射程为 0.3 mm,足以对肿瘤组织产生有效的影响。显像证实,¹¹⁷Sn^m-DTPA 和⁹⁹Tc^m-MDP 在骨转移癌患者中的分布相同,能清晰显示转移病灶。目

前正在试行 $^{117}\text{Sn}^m\text{-DTPA}$ 的临床应用。

3.8 $^{131}\text{I-BDP3}$

^{131}I 的半衰期为 8.03 天, β 射线的能量为 0.605(90.4%) 和 0.333(6.9%) MeV, γ 射线的能量为 364(82%) keV。Eisenhut^[28]用 ^{131}I 标记二磷酸盐用于治疗骨转移癌,其化学名称为 α 氨基(四-羟基苯亚甲基)二磷酸盐(BDP3)。 $^{131}\text{I-BDP3}$ 在大鼠体内的分布研究表明:注射后 4 h 有 50% 的 $^{131}\text{I-BDP3}$ 仍然保留于骨骼组织中。初步临床实验结果提示:骨转移灶中滞留的放射性比正常骨多,滞留时间比正常骨长。在未封闭甲状腺时,观察到只有 0.5% 的脱卤化作用。在一组有前列腺癌、乳腺癌、甲状腺癌、支气管肺癌、直肠癌等 18 名患者中,有 44% 的患者疼痛完全缓解,6% 的患者疼痛有所减轻,22% 的患者症状有所改善,28% 的患者则无变化。因 ^{131}I 的物理性质不理想,现已少用。

4 研究方向

尽管系统性放射性核素治疗可为一些骨转移癌患者带来明显的疼痛缓解,但还需努力提高其疗效。以下是几种改善患者治疗结果的策略与思路:①探索新的放射性核素;②短半衰期核素及其标记物与长半衰期核素(低剂量辐射率)的对比研究或联合应用;③剂量的个体化;④增加放射性核素的给药量;⑤刺激病灶增加吸收;⑥维持和提高骨髓及外周血细胞;⑦膦酸盐及与核素偶联,以直接缓解疼痛或增加骨转移病灶对核素的滞留,起双重作用;⑧提高病灶的放射敏感性,使用一些化学药物以增强放射性药物的效果;⑨联合治疗,如核素治疗与外放射治疗、化疗、激素治疗、膦酸盐类治疗等方法的联合应用。

参考文献:

- [1] Lote K, Walloe A, Bjersand A. Bone Metastasis, Prognosis, Diagnosis and Treatment [J]. Acta Radiol Oncol, 1986, 25(4~6):227~232.
- [2] Garretj IR. Bone Destruction in Cancer [J]. Semin Oncol, 1993, 20(3 Suppl 2):4~9.
- [3] Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone Metastases: Pathophysiology and Management Policy [J]. J Clin Oncol, 1991, 9:509~524.
- [4] Foley K. Pain Syndromes in Patients With Cancer [J]. Med Clin North Am, 1987, 71:169~184.
- [5] 邓候富, 谭天秩, 匡安仁, 等. 新的骨显像及骨肿瘤治疗剂 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 的初步应用 [J]. 中华核医学杂志, 1992, 12:248~249.
- [6] 蒋宁一, 吕斌, 卢献平, 等. $^{90}\text{Y-EDTMP}$ 治疗骨转移疼痛的初步应用 [J]. 核技术, 1995, 5:290~292.
- [7] Hoskin PJ. Scientific and Clinical Aspects of Radiotherapy in the Relief of Bone Pain [J]. Cancer Surv, 1988, 7(1):69~86.
- [8] 中华人民共和国卫生部医政司. 核医学诊断和治疗规范 [M]. 北京:科学出版社, 1997.
- [9] Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, et al. Bone Scan Flare Predicts Successful Systemic Therapy for Bone Metases [J]. J Nucl Med, 1988, 29:1354~1359.
- [10] Friedell HL, Storassli JP. The Use of Radioactive Phosphorus in the Treatment of Carcinoma of the Breast With Widespread Metastases to Bone [J]. Am J Roentgenol, 1950, 64:559~575.
- [11] Silberstein EB. The Treatment of Painful Osseous Metastases With Phosphorus- 32 -labeled Phosphates [J]. Semin Oncol, 1993, 20(3 Suppl 2):10~21.
- [12] Van Nostrand D, Silberstein EB. Therapeutic Uses of ^{32}P [A]. Freeman LM, Weissman HS. Nuclear Medicine Annual [C]. New York: Raven Press, 1985. 289~344.
- [13] Porter AT, McEwan AJB, Powe JE, et al. Results of a Randomized Phase-III Trial to Evaluate the Efficacy of $^{89}\text{SrCl}_2$ Adjuvant to Local Field External Beam Irradiation in the Management of Endocrine Resistant Metastatic Prostate Cancer [J]. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 1993, 25:805~813.

- [14] Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the Palliative Effects of Strontium-⁸⁹ and External Beam Radiotherapy in Metastatic Prostate Cancer[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 1994, 31(1): 33~40.
- [15] Kloiber R, Molnar CP, Barnes M. Sr-⁸⁹ Therapy for Metastatic Bone Disease: Scintigraphic and Radiographic Follow-up[J]. *Radiol*, 1987, 163: 719~723.
- [16] Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-⁸⁹ Chloride for Pain Palliation in Prostatic Skeletal Malignancy[J]. *British J Radiology*, 1991, 64: 816~822.
- [17] 曾琴, 金雅奎, 张强, 等. ⁸⁹Sr 治疗转移性骨癌的初步临床应用[J]. *南京医科大学学报*, 1997, 17: 628~630.
- [18] Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, et al. Strontium-⁸⁹ Therapy for the Palliation of Pain Due to Osseous Metastases[J]. *JAMA*, 1995, 274: 420~424.
- [19] Maxon HR 3d, Schroder LE, Rertsberg VS, et al. Rhenium-¹⁸⁶(Sn)-HEDP for Treatment of Painful Osseous Metastases: Results of Double-blind Crossover Comparison With Placebo[J]. *J Nucl Med*, 1991, 32: 1877~1881.
- [20] Liepe K, Kropp J, Knapp FJ, et al. Rhenium-¹⁸⁸ in Comparison to Rhenium-¹⁸⁶ and Strontium-⁸⁹ in the Treatment of Bone Metastases[J]. *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8): 861.
- [21] Maxon HR 3d, Schroder LE, Washburn LC, et al. Rhenium-¹⁸⁸(Sn) HEDP for Treatment of Osseous Metastases. *J Nucl Med*, 1998, 39(4): 659~663.
- [22] Turner JH, Martindal AA, Sorby P, et al. Samarium-¹⁵³-EDTMP Therapy of Disseminated Skeletal Metastases[J]. *Eur J Nucl Med*, 1989, 15: 784~796.
- [23] Deng HF, Tan TZ, Hou CL, et al. A Radiopharmaceutical for Bone Tumor Therapy[J]. *J Nucl Med*, 1997, 38(5): 252.
- [24] Lattimer JC, Corwin Jr LA, Stapleton J, et al. Clinical and Clinicopathologic Response of Canine Bone Tumor Patients to Treatment With Samarium-¹⁵³-EDTMP[J]. *J Nucl Med*, 1990, 31: 1316~1325.
- [25] 唐谨, 李家秀, 曹秀华, 等. ¹⁵³Sm-EDTMP 治疗多发性骨转移瘤的临床研究[J]. *中华核医学杂志*, 1994, 14: 211~213.
- [26] Kutzner J, Dahnert W, Schreger T, et al. Yttrium-⁹⁰ Zur Schmerztherapie Von Knochenmetastasen[J]. *Nucl Med*, 1981, 20: 229~235.
- [27] Krishnamurthy GT, Swailem FM, Srivastava SC, et al. Tin-^{117m}(4+) DTPA: Pharmacokinetics and Imaging Characteristics in Patients With Metastatic Bone Pain[J]. *J Nucl Med*, 1997, 38: 230~236.
- [28] Eisenhut M. Iodine-¹³¹-labeled Diphosphonates for the Palliative Treatment of Bone Metastases: I Organ Distribution and Kinetics of I-¹³¹ BDP³ in Rats[J]. *J Nucl Med*, 1984, 25: 1356~1361.

Recent Development of Treating Bone Metastases With Radiopharmaceuticals

JIANG Ning-yi

(Memorial Hospital Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120, China)

Abstract: Pain palliation with bone-seeking radiopharmaceuticals is an effective and cost-effective management tool in patients with advanced cancer metastatic to bone. The recent developments in bone metastatic disease management with radiopharmaceuticals is described. The mechanisms, characteristics, usages, clinical values as well as advantages and disadvantages are all reviewed, at the same time, the direction of further study is proposed.

Key words: radionuclide therapy; bone metastatic cancer; curative effect.