

- [3] Cooney-Qualter E, Krailo M, Angiolillo A, et al. A phase I study of ⁹⁰yttrium-ibritumomab-tiuxetan in children and adolescents with relapsed/refractory CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma: a Children's Oncology Group study[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(18 Pt 2): 5652s-5660s.
- [4] Azoulay R, Alison M, Sekkal A, et al. Imaging of child osteoarticular infections[J]. Arch Pediatr, 2007, 14 Suppl 2: S113-S121.
- [5] Bartakke S, Abdelhaleem M, Abba O. Childhood acute lymphoblastic leukaemia simulating multifocal osteomyelitis[J]. Br J Haematol, 2007, 139(1): 2.
- [6] Williams G, Treves ST. A second radiographic skeletal survey for child abuse triggered by bone scintigraphy found positive after the initial survey was called negative[J]. Clin Nucl Med, 2007, 32(1): 29-31.
- [7] Mandelstam SA, Cook D, Fitzgerald M, et al. Complementary use of radiological skeletal survey and bone scintigraphy in detection of bony injuries in suspected child abuse[J]. Arch Dis Child, 2003, 88(5): 387-390.
- [8] Miller RL. Reflex sympathetic dystrophy[J]. Orthop Nurs, 2003, 22(2): 91-99; quiz 100-101.
- [9] Horger M, Bares R. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography in benign and malignant bone disease[J]. Semin Nucl Med, 2006, 36(4): 286-294.
- [10] Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid imaging with ¹¹¹In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours [J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2003, 59(5): 565-573.
- [11] Lim R, Fahey FH, Drubach LA, et al. Early experience with fluorine-18 sodium fluoride bone PET in young patients with back pain[J]. J Pediatr Orthop, 2007, 27(3): 277-282.

(收稿日期: 2007-10-16)

放射性核素治疗癌转移性骨痛

程爱萍 陈绍亮

【摘要】 癌性骨转移原发病灶常见于前列腺癌、乳腺癌、肺癌等, 转移发生的病理生理机制、疼痛机制目前不十分明确。止痛治疗尤其是对广泛骨转移性疼痛的治疗是临床医师面对的主要挑战, 放射性核素及其标记药物治疗是一种有效、价廉、不良反应较小的治疗方法, 对广泛转移的止痛治疗及微转移患者的治疗独具优势, 目前有待充分利用。

【关键词】 镇痛, 病人控制; 近距离放射疗法; 癌转移性骨痛

Radionuclide therapy of patients with metastatic bone pain

CHENG Ai-ping, CHEN Shao-liang

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

【Abstract】 Bone metastases are often the first sign of distant spread in breast, prostate, and lung cancers. The pathophysiology of bone metastasis is poorly understood and related complications is complex. Bone pain consequent to metastatic cancer continues to be a major therapeutic challenge for clinicians and its alleviation is crucial to improving the patient's quality of life. Targeted radionuclide therapy is an effective and cost efficient treatment for multi-site metastatic bone pain, its advantages may also include therapy for subclinical micro-or oligometastatic disease before clinical manifestation. But radionuclides remain underutilized in such treatments.

【Key words】 Analgesia, patient-controlled; Brachytherapy; Metastatic bone pain

癌转移性骨痛的缓解对患者生活质量的提高至关重要^[1]。美国每年约有 20 万人遭受癌转移性骨

痛的折磨, 其中源自乳腺癌、前列腺、肺癌的骨痛约占 73%^[2,3]。在采取了标准的手术治疗和(或)其他非放射性治疗之后, 仍有一半以上的患者继续忍受严重的骨痛。除疼痛性虚弱外, 患者还有可能发展为高钙血症, 产生病理性骨折, 累及神经系统,

作者单位: 200032 上海, 复旦大学核医学研究所, 复旦大学附属中山医院核医学科

通讯作者: 陈绍亮 (E-mail: chen.shao-liang@zs-hospital.sh.cn)

进一步导致运动限制,增加致残率和死亡率,显著降低患者的生活质量。

1 骨转移发生的病理生理学机制

骨转移及其相关并发症发生的病理生理学是相当复杂的。正常情况下,骨组织中的成骨细胞和破骨细胞不停地进行骨重建活动以维持骨骼的机械功能。骨转移发生时,破骨活动活跃,来源于肿瘤细胞因子刺激破骨细胞介导的破骨活动;同时,骨吸收时由骨基质释放的生长因子可刺激肿瘤细胞生长及分泌细胞因子。结果,可导致骨质疏松和增加骨折风险,如病灶位于脊椎,可引起脊髓压迫症。骨基质释放的钙离子入血可引起恶性高钙血症。

骨转移的发生是多因素作用的过程,多种生物学作用发生于宿主和肿瘤细胞相互作用的过程中,如:肿瘤细胞的入侵和迁移、与细胞基质和细胞间的黏附、与内皮细胞间的相互作用、成骨细胞和破骨细胞刺激等,都被认为与骨转移的发生有关。整合素、免疫球蛋白、选择素和细胞分化抗原 CD44 等是一些与细胞黏附力散失而引起细胞基质分离、肿瘤细胞入侵、迁移等有关的分子。CD44 的亚型,一类与透明质酸盐结合的黏附分子,与肿瘤细胞的淋巴扩散有关,在乳腺癌和结肠癌中都有表达。P 选择素可与多种癌细胞结合,包括乳腺癌、肠癌、肺癌细胞,与内皮细胞的相互作用可把肿瘤细胞“捕俘”或使其进一步迁移。血小板纤维蛋白、血栓和炎性细胞因子也可“捕俘”或黏附肿瘤细胞,而趋化因子可增加肿瘤细胞的移动性。丝氨酸蛋白酶可介导肿瘤细胞入侵,其中基质金属蛋白酶和尿激酶等纤维蛋白溶解活化系统的作用尤其重要。肿瘤细胞的移动性对于发生远处转移至关重要,移动的发生由生长因子、透明质酸酶、基质成分、宿主和肿瘤细胞分泌的因子所介导。细胞激肽类如自体毒素、肝细胞生长因子等也与肿瘤细胞的移动性有关^[4]。

癌转移性骨痛的程度和间隔时间各不相同,但都呈持续进展过程。国外文献有“机械性异常疼痛”一词,它是指正常范围内的身体活动如咳嗽、肢体运动等可引起疼痛从而导致显著的活动受限。一般来说,癌转移性骨痛和神经性疼痛及炎性疼痛是有差别的,前者脊髓中胶质纤维酸性蛋白上调,说明星形胶质细胞增生。癌转移性骨痛的确切机制

目前并不十分明确,可能是肿瘤细胞在骨中的出现所致。二磷酸盐治疗有效支持溶骨导致骨痛的观点。也有人认为癌性骨痛是神经系统敏感化所致。肿瘤细胞可分泌多种因子,进而敏感化或直接兴奋初级传入神经引起疼痛,这些因子的受体在初级传入神经中有表达。周围神经的敏感化可引起伤害性感受器释放 P 物质增加。另外,肿瘤生长可“捕俘”或直接损伤周围神经而引起神经损伤性疼痛^[5]。

2 放射性核素治疗癌转移性骨痛

骨靶向放射性药物治疗广泛转移性骨痛已经有 30 余年的历史,实践证明,放射性核素治疗是一种效价较高、不良反应较小的治疗方法。

2.1 放射性核素治疗癌转移性骨痛的特点

有的放射性药物由核素及核素载体组成,载体与靶组织的生理学特点相匹配,由靶组织选择性摄取并长时间地停留于成骨细胞较活跃的位点,如 ^{153}Sm 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 等与亲骨性载体磷酸盐等形成稳定的复合物。另有一些治疗性的放射性核素如 ^{89}Sr 、 ^{223}Ra 等与代谢活跃的骨组织具有自然的亲和力。核素的物理半衰期也必须与放射性药物在体内的生物学转换率相匹配,半衰期的临床意义用来决定药物的用量和药效维持时间。粒子的射程范围与治疗效果有关,也与毒性有关,短射程的电子或粒子能量大部分在靶细胞被吸收;长射程的 β 粒子可能照射到周围健康组织,引起不必要的不良反应。目前,有关放射性药物的研究主要集中于发射 β 粒子的核素,尽管近来研究者对电子及粒子发射体产生了兴趣。

2.2 常用放射性药物

各种放射性药物在使用时,其优劣特点、不良反应、缓解疼痛的有效率、缓解期及是否对肿瘤有杀伤作用、是否可重复使用、毒性及费用等方面各不相同。

(1) ^{32}P : ^{32}P 由反应堆产生,发射纯 β 粒子,最大和平均 β 粒子能量是 1.71 MeV 和 0.695 MeV,在组织中的最大及平均射程是 8 mm 和 3 mm,物理半衰期是 14.3 d。在体内,85%的磷集聚于骨,作为无机磷与羟基磷灰石结合。 ^{32}P -磷酸钠是第一种用于转移性骨痛的放射性药物,目前已有 50 年的历史,在 20 世纪 70 年代曾被广泛应用,近来又有口服剂型上市,其疗效与注射剂型类似,为临床

使用提供了更高的便利性,是治疗骨痛中惟一可口服的放射性药物,用药活性的5%~10%在24 h内由肾脏排出。睾酮和甲状旁腺激素可刺激转移灶周围成骨细胞活性, ^{32}P 治疗可使病灶与正常骨组织的放射治疗比达20:1,但在激素依赖性肿瘤可引起软组织肿瘤进展的风险。临床常用的剂量是在7~40 d内给予300~740 MBq。

^{32}P 治疗的主要问题在于其毒性作用,即骨髓抑制,而且呈剂量累积性,因而剂量增加受到限制。一般于给药后5~6周可发生各类血细胞减少症,在6~7周时可恢复正常。按照世界卫生组织标准,4级血小板及白细胞减少是非常罕见的。

(2) ^{89}Sr : ^{89}Sr 的生物学作用与钙类似,进入体内后主要集聚于成骨活跃的骨组织部位。 ^{89}Sr 的物理半衰期为50.5 d,发射纯 β 粒子的最大能量为1.46 MeV,平均和最大软组织射程为2.4 mm和7 mm,肿瘤与正常骨组织的放射治疗比为10:1。 ^{89}Sr 在正常骨组织中的生物半衰期为14 d,在成骨细胞活跃的转移病灶中的生物半衰期可超过50 d。

^{89}Sr 的常规治疗剂量为148 MBq,虽然存在最低效应剂量1 MBq/kg、治疗反应剂量在1.5 MBq/kg以上,但没有发现有剂量-效应关系。 ^{89}Sr 治疗骨痛的缓解期可达14个月,因而常被用于治疗疼痛程度中等、预期生命较长的患者,骨痛缓解率为60%~84%,在治疗后7~21 d出现效果,平均缓解期6个月。治疗后2~3 d可出现短暂的骨痛加重,即骨闪烁现象,此种骨闪烁现象呈自限性,止痛药可缓解。一般认为,骨闪烁现象是止痛效果较好的征兆。90 d后可进行重复治疗,但多次治疗后可引起较严重的骨髓抑制。 ^{89}Sr 与局灶性或半身外放射治疗相比,缓解疼痛的效果无显著性差异,但前者可延缓已存在的病灶出现骨痛的时间。其配合化疗可增强疼痛缓解效果和减缓新的疼痛性转移病灶的出现,但是总的疼痛缓解率是否增加、是否可延长患者的生存期没有统一观点。

^{89}Sr 的毒性是短暂的骨髓抑制,一般于治疗后6周内出现,随后的6周内缓慢恢复,由骨转移病灶的程度和骨髓储备功能决定。

(3) ^{186}Re : ^{186}Re 由反应堆产生,物理半衰期为3.7 d,发射 β 粒子的最大和平均能量为1.07 MeV和0.349 MeV,平均软组织射程1.7 mm。 ^{186}Re 可与载体1-羟基-亚乙基二膦酸盐(1-hydroxy-ethylidene-

diphosphonate, HEDP)形成稳定的复合物,静脉注射后3 h骨骼出现摄取高峰,在乳腺癌和前列腺癌的骨转移病灶中的平均生物学半衰期为 (45 ± 6) h和 (59 ± 10) h ($\bar{x} \pm s$)。摄取量与转移瘤负荷成正比。清除主要由肾脏完成。

^{186}Re 治疗乳腺癌和前列腺癌骨转移灶的单次最大活性剂量为2405 MBq和2690 MBq。利用传统的医用内照射剂量计算法得出病灶和骨髓的吸收剂量比为20:1~30:1,甚或更高。单次 ^{186}Re 治疗后有80%~90%的疼痛缓解率,缓解效果出现较快,在给药后24~48 h。 ^{186}Re 的临床效果已被证实^[6],其毒性主要是短暂的骨髓抑制,治疗后4周血小板和白细胞下降到最低点,一般于8周内完全恢复。骨闪烁现象的发生达50%,可能是由局部水肿引起,短暂的止痛药可进行控制。

(4) ^{188}Re : ^{188}Re 的物理半衰期为16.9 d,最大 β 粒子能量2.1 MeV,组织中最大射程10 mm,因而具有肿瘤杀伤作用。 ^{188}Re 来自 $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 发生器,因而来源方便。和 ^{186}Re 一样,可与HEDP形成稳定的复合物达到靶向治疗。

静脉给予 ^{188}Re -HEDP后由血液快速清除,给药后8 h 41%由肾脏清除。 ^{188}Re -HEDP在转移灶中的生物半衰期为 (15.9 ± 3.5) h,而在其他组织为 (11.6 ± 2.1) h。骨转移灶中的吸收剂量为 (3.8 ± 2.0) mGy/MBq,骨髓吸收剂量为 (0.6 ± 0.2) mGy/MBq,全身吸收剂量为 (0.07 ± 0.02) mGy/MBq^[7]。给予4.4 GBq后总的止痛缓解率为75%。Palmedo等^[8]研究表明, ^{188}Re -HEDP重复治疗可提高骨痛缓解率,显著延长骨痛患者骨病灶的非进展期。

^{188}Re -HEDP的毒性表现在血液学上,给予较高活性后可达世界卫生组织标准3~4级血小板减少症,目前,最大活性剂量确定为4.4 GBq,如果治疗前血小板数 $<20 \times 10^9/\text{L}$,则降为3.3 GBq。

(5) ^{153}Sm : ^{153}Sm 由反应堆产生,物理半衰期为46.3 h,最大 β 粒子能量0.81 MeV,组织中及骨中射程3.1 mm和1.7 mm,与载体乙二胺四亚甲基膦酸盐(ethylenediamine tetram ethylene phosphonate, EDTMP)形成稳定的复合物靶向聚集于骨,尤其是成骨细胞较活跃的部位。静脉注射 ^{153}Sm -EDTMP后8 h肾脏清除约50%。骨骼摄取量与骨骼肿瘤负荷量相关,一般在55%~75%,肿瘤骨与正常骨的治疗比4:1~7:1。总的疼痛缓解率为65%~80%,

起效较快,在给药后1周内,一般在48 h内,持续时间达8周(4~35周)。

^{153}Sm -EDTMP的毒性是活性依赖性的、短暂的骨髓抑制,6周时为血液学指标最低点,骨闪烁现象较少见。最大耐受活性为166 MBq/kg,推荐的最佳治疗量为37 MBq/kg。

(6) ^{117m}Sn : ^{117m}Sn 衰变发射低能量的转换电子(最大能量0.13 MeV和0.16 MeV)和低丰度(159 keV)的光子,物理半衰期为13.6 d。与载体二亚乙基三胺五乙酸螯合后可达到最佳的血液和软组织清除。在鼠股骨模型的剂量研究中得到股骨和股骨髓吸收剂量分别为1.07 cGy/MBq和0.043 cGy/MBq^[9]。 ^{117m}Sn 在软组织中的平均生物半衰期为1.45 d,给药量的22.4%由肾脏清除,骨组织中占77.6%。正常骨组织的摄取高峰出现于24 h内,转移性骨组织的摄取高峰出现较晚,在3~7 d。 ^{117m}Sn 的骨髓毒性很小。

(7) ^{223}Ra : α 发射体 ^{223}Ra 的生物学作用类似于钙,物理半衰期为11.4 d。静脉给药后血液清除很快,股骨摄取高峰出现于静脉给药后1 h^[10],主要经胃肠道排出,小于10%的药物经肾脏清除。 ^{223}Ra 衰变为稳定的 ^{207}Pb 时发射4个 α 粒子,总的衰变能量达28 MeV。 $^{223}\text{RaCl}_2$ 选择性地集中于骨表面,肿瘤和骨髓的治疗比为30:1。在治疗反应上,分次给药优于单次高活性治疗。

在临床前和I期活性增加试验中, ^{223}Ra 仅表现出有限的骨髓毒性。在使用较高活性(200 kBq/kg)时有短暂的骨髓抑制毒性,但没超过世界卫生组织标准1级,常见的不良反应是腹泻、恶性、呕吐。

3 放射性核素治疗癌转移性骨痛存在的问题

虽然许多研究显示放射性核素在治疗转移性骨痛中具有显著的作用,但是核素治疗并没有被充分利用或者只有在患者骨痛的晚期才被利用,这主要有以下几点原因^[2]:

(1) 医师之间缺乏沟通和交流:管理转移性疾病的医师,比如基层医师、放疗科医师及肿瘤科医师对于能否获得放射性药物、放射性药物的治疗效果等缺乏充分的认识。

(2) 核医学科医师缺乏管理患者的经验:放射性核素治疗后,常常需要基层医师或肿瘤科医师为

患者提供医疗服务或进行随访等,影响核医学医师进行药物临床试验和研究。

(3) 对治疗毒性的考虑:有时应用放射性药物后引起的骨髓抑制可影响随后的放、化疗。

(4) 缺乏医疗政策的支持。

综上所述,对骨转移癌所致骨痛的治疗是一个重要的治疗性挑战,骨痛的缓解对改善患者的生活质量是至关重要的。但就目前的状况来说,在缓解骨痛的治疗中放射性核素还没被充分利用。因此,在缓解骨转移痛的综合性或多学科的临床治疗中应增加放射性核素的应用,而从临床合作中得来的资料将有助于完善放射性药物缓解疼痛,增加肿瘤科医师对放射性药物的认识,以达到有效缓解疼痛、改善患者生活质量。

参 考 文 献

- [1] Yau V, Chow E, Davis L, et al. Pain management in cancer patients with bone metastases remains a challenge[J]. J Pain Symptom Manage, 2004, 27(1): 1-3.
- [2] Damerla V, Packianathan S, Boerner PS, et al. Recent developments in nuclear medicine in the management of bone metastases: a review and perspective[J]. Am J Clin Oncol, 2005, 28(5): 513-520.
- [3] Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2003, 53(1): 5-26.
- [4] Choong PF. The molecular basis of skeletal metastases [J]. Clin Orthop Relat Res, 2003, (415 Suppl): S19-S31.
- [5] Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases[J]. J Nucl Med, 2004, 45(8): 1358-1365.
- [6] Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy[J]. J Nucl Med, 2005, 46(suppl 1): 38S-47S.
- [7] Liepe K, Hliscs R, Kropp J, et al. Dosimetry of ^{188}Re -hydroxyethylidenediphosphonate in human prostate cancer skeletal metastases [J]. J Nucl Med, 2003, 44(6): 953-960.
- [8] Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188h ydroxyethylidenediphosphonate[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(15): 2869-2875.
- [9] Bishayee A, Rao DV, Srivastava SC, et al. Marrow-sparing effects of ^{117m}Sn (4+) diethylenetriaminepentaacetic acid for radionuclide therapy of bone cancer[J]. J Nucl Med, 2000, 41(12): 2043-2050.
- [10] Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, et al. Targeting of osseous sites with alpha-emitting ^{223}Ra : comparison with the β -emitter ^{89}Sr in mice[J]. J Nucl Med, 2003, 44(2): 252-259.

(收稿日期: 2007-09-15)