

· 临床研究 ·

应用 ^{153}Sm -EDTMP 联合化疗治疗肺癌骨转移

邓侯富 周清华 谭天秩 罗顺忠 张锡英 匡安仁 梁正路 李林 李云春
柴力 杨小川 王全林 莫廷树 潘明志 胡疏 雷勇 马丽莉

【摘要】 目的 研究 ^{153}Sm -EDTMP 与化疗药物联合治疗肺癌骨转移的临床效果。方法 110 例肺癌已有骨转移而未作手术的患者接受了该治疗, 其中男 82 例, 女 28 例, 年龄 32~76 岁; 原发癌分别为肺鳞癌 28 例, 肺腺癌 27 例, 小细胞肺癌 7 例, 混合型 41 例, 肺泡癌 7 例。110 例中, 单独用 ^{153}Sm 治疗 37 例, ^{153}Sm 治疗后 3 天加化疗 42 例, 化疗完成后 30 天再加 ^{153}Sm 治疗 31 例。 ^{153}Sm -EDTMP 采用两次给药法, 其剂量的范围为 1 111~2 660 MBq。小细胞肺癌用 CCNU、MTX、CTX 化疗方案; 非小细胞肺癌用 MMC、VCR、DDP 方案。资料用卡方检验作统计分析。结果 单独 ^{153}Sm 治疗者的总止痛有效率为 89.2%, ^{153}Sm 加化疗为 92.8%, 化疗后加 ^{153}Sm 为 90.3%。单独 ^{153}Sm 治疗者病灶消失 9 例, ^{153}Sm 加化疗消失 12 例, 化疗后加 ^{153}Sm 消失 9 例。单独 ^{153}Sm 治疗者 1 年生存率为 29.7% (11/37), ^{153}Sm 加化疗为 40.5% (17/42), 化疗后加 ^{153}Sm 为 38.7% (12/31)。结论 用 ^{153}Sm -EDTMP 联合化疗治疗肺癌骨转移有较好的临床效果。

【关键词】 ^{153}Sm -EDTMP 内照射 肺肿瘤 化疗 骨转移癌 病灶消失 生存率

【中图分类号】 R730.55; R817.8

The primary applications of ^{153}Sm -EDTMP plus chemotherapy in the treatment of bone metastasis of lung cancer

DENG Houfu*, ZHOU Qinghua, TAN Tianzhi, LUO Shunzhong, ZHANG Xiyang, KUANG Anren, LIANG Zhenglu, LI Lin, LI Yunchun, CHAI Li, YANG Xiaochuan, WANG Quanlin, MO Tingshu, PAN Mingzhi, HU Shu, LEI Yong, MA Lili. *Department of Nuclear Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China

【Abstract】 Objective To study the clinical effects of ^{153}Sm -EDTMP plus chemotherapy in the treatment of bone metastasis of lung cancer. **Methods** One hundred and ten lung cancer patients with one metastasis [male 82 and female 28, aged from 32 to 76 yrs squamous cell carcinoma 28, adenocarcinoma 27, small cell lung cancer (SCLC) 7, mix type 41, alveolar carcinoma 7] who did not undergo an operation were entered into this study. The patients were divided into 3 groups: ^{153}Sm -EDTMP therapy only (37 cases), ^{153}Sm -EDTMP plus chemotherapy after 3 days (42 cases), 30 days after chemotherapy plus ^{153}Sm -EDTMP (31 cases). The dosages of ^{153}Sm -EDTMP ranged from 1 111 to 2 660 MBq. The patients with SCLC were adapted CCNU, MTX and CTX; those with non-small cell lung cancer (NSCLC) were adapted MMC, VCR and DDP. Statistic analysis of the data was performed by χ^2 test. **Results** Total pain relief rate for ^{153}Sm -EDTMP only was 89.2%, for ^{153}Sm -EDTMP plus chemotherapy was 92.8%, and for chemotherapy plus ^{153}Sm -EDTMP was 90.3%. The foci disappeared in 9 cases with ^{153}Sm -EDTMP only, in 12 cases with ^{153}Sm -EDTMP plus chemotherapy, and in 9 cases with chemotherapy plus ^{153}Sm -EDTMP. The 1-year survival rate was 29.7% (11/37) by ^{153}Sm only, 40.5% (17/42) by ^{153}Sm plus chemotherapy, 38.7% (12/31) by chemotherapy plus ^{153}Sm -EDTMP. **Conclusion** ^{153}Sm -EDTMP plus chemotherapy is effective in the treatment of bone metastasis of lung cancer.

【Key words】 ^{153}Sm -EDTMP Inner radiation Lung neoplasms Chemotherapy Bone metastasis Foci disappearance Survival rate

This work was supported by a grant from National Natural Science Foundation of China (to LUO Shunzhong) (No. 29971027).

本研究受国家自然科学基金(29971027)资助

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院核医学科(邓侯富、谭天秩、罗顺忠、张锡英、匡安仁、梁正路、李林、李云春、柴力、杨小川、王全林、莫廷树、潘明志、胡疏、雷勇、马丽莉), 胸心外科(周清华); 中国工程物理研究院(罗顺忠)

肺癌发生广泛骨转移以后, 用放射性核素 ^{153}Sm 钐(^{153}Sm) 内照射治疗有较好的效果^[1,2], 可以尽快改善患者的生活质量和延长生存期。我们用 ^{153}Sm 钐-乙二胺四甲撑磷酸(^{153}Sm -EDTMP) 联合化疗药物治疗肺癌骨转移, 探索了在临床治疗中二者之间的关系, 现将

结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 放射性药物 ¹⁵³Sm-EDTMP 分别由中国核动力研究院和中国原子能科学研究院提供^[3]。该制剂为无色、澄清液体, pH 值 8.0, 放化纯度>99%。

1.2 治疗对象及分组 患者中男 82 例, 女 28 例, 年龄 32~76 岁。所有患者的原发病灶均经病理学或组织细胞学活检所证实。原发癌分别为肺鳞癌 28 例, 肺腺癌 27 例, 小细胞肺癌 7 例, 混合型 41 例, 肺泡癌 7 例。因发现有骨转移患者均未作手术治疗。骨转移病灶经 X 射线、CT、MRI 或者^{99m}Tc-亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc-MDP)ECT 骨显像所证实。所有被纳入治疗的对象中, 估计至少还能生存 6 个月以上, 能够随访观察其治疗效果。同时要求患者的白细胞>3.5×10⁹/L, 血小板>8×10⁹/L, 血清生化指标正常。患者的治疗分组情况见表 1。

表 1 110 例肺癌骨转移患者治疗的分组

Tab 1 Histological classification of patients in different groups

| Histology | Groups | | |
|-----------|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | ¹⁵³ Sm | ¹⁵³ Sm + chemotherapy | Chemotherapy + ¹⁵³ Sm |
| SQC | 10 | 8 | 10 |
| AD | 10 | 12 | 5 |
| SCLC | 2 | 3 | 2 |
| Mix types | 13 | 16 | 12 |
| ALV | 2 | 3 | 2 |
| Total | 37 | 42 | 31 |

SQC: squamous cell carcinoma AD: adenocarcinoma SCLC: small cell lung cancer
ALV: alveolar carcinoma

1.3 给药方法

1.3.1 ¹⁵³Sm 治疗 采用两次给药法^[1, 2, 4]。第一次先注射示踪剂量, 分别计算尿排谢率、骨摄取率、骨累积活性、红骨髓的吸收剂量。计算总用药量减第一次示踪剂量, 为第二次注射应补足的剂量。

1.3.2 化疗方案 小细胞肺癌用 CCNU+MTX+CTX, 非小细胞肺癌用 MMC+VCR+DDP。42 例患者用¹⁵³Sm 治疗后 3 天加用化疗药物, 31 例患者先接受化疗, 疗程结束后 1 个月再用¹⁵³Sm 作内照射治疗。

1.4 疼痛判断标准以及疗效的评价

1.4.1 疼痛标准 按照国际 VRS 法^[5]分类, 其中 0 级: 无疼痛。I 级: 轻度疼痛, 有疼痛感觉但尚能忍受, 不影响生活和睡眠。II 级: 中度疼痛, 有明显疼痛, 要求服用止痛药物, 影响生活和睡眠。定量标准, 相当于 650 mg 阿斯匹林用量。II 级: 疼痛剧烈并伴有植物神

经功能紊乱, 生活和睡眠受到严重干扰, 必须服用止痛剂才能控制疼痛。定量标准, 相当于 10 mg 吗啡或 75 mg 度冷丁肌肉注射用量。

疼痛缓解的评价分为完全缓解(疼痛消失)、中度缓解(疼痛缓解达到 25% 以上)和无缓解^[6, 7]。上述各类疾病缓解的时间均以最大缓解时间为依据。

1.4.2 疗效判断标准 按 WHO 公布的国际抗癌联盟关于骨转移癌疗效评价标准进行评价^[8, 9], 分为四级: I 级为有效, X 线或骨显像检查证实所有转移灶均钙化或消失; II 级为显效, X 线检查证实转移灶的上下径和横径的乘积减少或其钙化 50% 或骨显像显示转移灶大小或数目减少>50%; III 级为好转, X 线检查证实转移灶的两径乘积减少或者钙化>25%, 或骨显像显示转移灶大小或数目减少>25%; IV 级为无效, X 线检查证实转移灶的两径乘积或者钙化<25%, 或骨显像显示转移灶大小和数目减少<25% 或无变化。

2 结果

2.1 总止痛有效率 ¹⁵³Sm-EDTMP 内照射治疗和加用化疗药物均有较好的止痛作用。由表 2 可见, 用¹⁵³Sm-EDTMP 内照射治疗后 3 天再加用化疗药物, 总止痛有效率高于其它两组。

表 2 110 例肺癌骨转移患者治疗后的止痛效果

Tab 2 Pain-relieving response of patients by different treatments

| Groups | NR | CR | MR | Pain-relieving rate |
|---------------------------------|----|----|----|---------------------|
| ¹⁵³ Sm | 4 | 11 | 22 | 89.2% |
| ¹⁵³ Sm+Chemotherapy | 3 | 11 | 28 | 92.9% |
| Chemotherapy+ ¹⁵³ Sm | 3 | 10 | 18 | 90.3% |

2.2 病灶的变化 无论采用何种治疗方法, 骨转移病灶均有消失, 单用¹⁵³Sm-EDTMP、¹⁵³Sm-EDTMP 后 3 天加化疗药物、化疗后加¹⁵³Sm-EDTMP 三组的骨转移病灶消失率分别为 24.3%(9/37)、28.6%(12/42)和 25.8%(8/31), 其中¹⁵³Sm 内照射治疗后 3 天再加用化疗药物的病灶消失率高于其它两组(P<0.05), 单用¹⁵³Sm 和化疗后加¹⁵³Sm 内照射的病灶消失率无显著性差异(P>0.05)。

2.3 生存情况 单用¹⁵³Sm-EDTMP、¹⁵³Sm-EDTMP 后 3 天加化疗药物、化疗后加¹⁵³Sm-EDTMP 三组的 1 年生存率分别为 29.7%(11/37)、40.5%(17/42)和 38.7%(12/31), ¹⁵³Sm 联合化疗药物治疗组的生存率显著高于单用¹⁵³Sm 治疗组(P<0.05)。

3 讨论

晚期肺癌发生骨转移以后,多数患者有骨疼痛甚至剧烈疼痛,给临床治疗工作带来了一定的难度^[10]。另外,肺癌的转移病灶多位于肋骨、胸椎和腰椎,骨盆或者四肢骨,全身骨显像表现为多发性、散在的小病灶^[1]。化疗药物在治疗骨转移癌中有重要作用,能抑制和杀灭微小病灶,但其主要缺点是化疗药物直接进入病灶内的浓度较低,半衰期较短。相反,¹⁵³Sm-EDTMP 是一种内照射治疗的放射性药物,放射性核素¹⁵³Sm 发射 3.4 mm 的 β 射线;在骨肿瘤部位浓聚的含量高于正常骨组织 16~32 倍;¹⁵³Sm-EDTMP 在病灶内的生物半衰期为 46.8 h;上述特性对肿瘤有明显的破坏、杀伤、杀死作用,能使病灶缩小、消失^[11~14]。¹⁵³Sm β 射线的射程较短,对骨髓的损坏较轻;非骨组织的放射性约为 1%,血清除很快;因此可以允许单独或者重复给药。理论上讲,如果用¹⁵³Sm-EDTMP 加用化疗药物,可以充分发挥两种治疗方法的优点,有助于提高临床治疗效果。

化疗药物对癌性骨疼痛有较好的止痛作用。¹⁵³Sm 发射 β 射线的能量聚集在最靠近受损害病变的区域,而 β 射线能够穿透血流灌注受限的低氧细胞群,刺激癌变骨组织周围的疼痛感受器,干扰疼痛部位伤害冲动的形成,使该部位的 pH 值、氧压力和代谢物质发生改变。此外, β 射线还能直接辐射骨肿瘤与正常骨的交界面,引起骨母细胞活性增加,代谢旺盛,病灶内蓄积的总放射性增多,电离辐射效应影响神经末梢去极化的速度,干扰疼痛在轴索中的传导,使疼痛减轻或消失^[5]。通过本组观察也证实,无论是¹⁵³Sm-EDTMP 加用化疗药物,或者是先用化疗药物后再加用¹⁵³Sm-EDTMP,其止痛效果均优于单独用¹⁵³Sm-EDTMP 的止痛效果。

注射¹⁵³Sm-EDTMP 以后,第 1 天测得病灶内药物浓度为正常骨的 11 倍(有的高达 32 倍),第 3 天为 14 倍,第 7 天为 8 倍。我们还测得骨肿瘤病灶内的剂量为 104~295 Gy,有足够的剂量使肿瘤细胞死亡,完全可以达到治疗的目的。国外学者认为:当给予放射性核素的剂量为常用量的两倍时,作最低限度的估计,癌细胞会被大量杀伤、杀死。Dearnaley 等^[15]采用 6~8 Gy(600~800 rad)的单侧外照射放疗,认为可以杀死癌细胞。但是,假如患者的骨显像表现为“过度曝光”(superscan)^[12]损害,即肿瘤细胞已经广泛扩散,进入血液或者骨髓,化疗药物所能起到的作用则比放射

性¹⁵³Sm-EDTMP 更大。因为化疗药物在血中的浓度较高,进入骨髓的几率增加。本组资料中¹⁵³Sm 加化疗组和化疗后加¹⁵³Sm 组均比单独¹⁵³Sm 治疗组的病灶消失率高出 4 个百分点以上,同时由于两种方法的联合使用,患者的 1 年生存率显著提高。虽然在观察中发现加用化疗药物治疗患者其病情恶化的比例要大些,但是如果掌握的剂量或者使用的疗程得当,¹⁵³Sm 联合化疗治疗肺癌骨转移仍可以获得较好的临床效果。

参考文献

- 1 邓候富,谭天秩,张锡英,等.¹⁵³Sm-EDTMP 治疗肺癌骨转移.中国肺癌杂志,2000,3(3):186-190.
- 2 Tumer JH, Martindale AA, Sorby P, et al. Samarium-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis. Eur J Nucl Med, 1989, 15(12):784-795.
- 3 邓候富,谭天秩,匡安仁,等.新的骨显像吸骨肿瘤治疗剂,¹⁵³Sm-EDTMP 的应用.中华核医学杂志,1992,12(1):27-28.
- 4 Logan KW, Volkert WA, Holmes RA. Radiation dose calculations in persons receiving injection of samarium-153 EDTMP. J Nucl Med, 1987, 28(4):505-509.
- 5 邓候富,罗顺忠,谭天秩,等.¹⁵³Sm-EDTMP 对骨转移癌疼痛的止痛效果.华西医科大学学报,1995,26(4):391-394.
- 6 孙燕,宋少章,刘丽影,等译.止痛药的相对强度.成人与儿童肿瘤内科分册.第 1 版.北京:学术期刊出版社,1988.101.
- 7 Deschamps M, Band PR, Coldman AJ. Assessment of adult cancer pain: shortcomings of current methods. Pain, 1988, 32(2):133-139.
- 8 Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer, 1982, 50(5):893-899.
- 9 孙燕主编.实体肿瘤的疗效标准.临床肿瘤内科手册.第 2 版.北京:人民卫生出版社,1992.25-32.
- 10 Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I / II trial. J Nucl Med, 1993, 34(11):1839-1844.
- 11 邓候富,罗顺忠,赵惠阳.放射性药物治疗恶性骨肿瘤的现状.国外医学放射医学核医学分册,1992,6(3):121-125.
- 12 Campa JA 3rd, Payne R. The management of intractable bone pain: a clinician's perspective. Semin Nucl Med, 1992, 22(1):3-11.
- 13 Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, et al. Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. J Nucl Med, 1992, 33(8):1451-1458.
- 14 谭天秩,邓候富,梁正路.¹⁵³Sm-EDTMP 治疗骨转移癌的临床观察.中华核医学杂志,1995,15(1):23-25.
- 15 Dearnaley DP, Bayly RJ, A'Hern RP, et al. Palliation of bone metastases in prostate cancer. Hemibody irradiation or strontium-89? Clin Oncol(R Coll Radiol), 1992, 4(2):101-107.

(收稿:2001-06-08 修回:2001-12-12)

(本文编辑 张世雯)