

$^{89}\text{SrCl}_2$ 联合局部放疗用于恶性肿瘤骨转移疼痛的回顾性分析

张孟伟^{1*}, 卢红^{1#}, 王留兴², 张伟杰², 刘俊才¹(1.河南大学淮河医院, 河南 开封 475000; 2.郑州大学第一附属医院肿瘤科, 郑州 450052)

中图分类号 R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4546-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.29

摘要 目的:评价放射性核素二氯化锶($^{89}\text{SrCl}_2$)联合局部放疗用于恶性肿瘤骨转移所致疼痛的疗效及毒副反应。方法:回顾性分析115例恶性肿瘤伴骨转移的患者,应用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合局部放疗的治疗方法,根据患者体质量计算 $^{89}\text{SrCl}_2$ 的用量,在治疗开始时静脉给予,再根据影像学显示确定放疗靶区进行照射,治疗结束后评价控制骨痛的效果、毒副反应(骨髓抑制)及对患者生存质量的影响。结果:治疗1个月后,患者骨痛完全缓解32例、部分缓解62例,总有效率为81.7%。治疗1个月后,有6例(5.1%)患者出现Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制,但治疗2个月后未有患者出现Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制。治疗后患者整体生存质量较治疗前改善不明显,但可以显著改善疼痛症状、一般状况及睡眠质量。结论: $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合局部放疗能有效控制恶性肿瘤骨转移所致疼痛,且毒副反应不明显,在一定程度上可提高患者的生存质量。

关键词 二氯化锶;局部放疗;恶性肿瘤;骨转移;疼痛

Retrospective Analysis of Strontium Dichloride ($^{89}\text{SrCl}_2$) Combined with Local Radiotherapy for Pain Caused by Malignant Tumor Bone Metastasis

ZHANG Meng-wei¹, LU Hong¹, WANG Liu-xing², ZHANG Wei-jie², LIU Jun-cai¹(1. Huaihe Hospital of Henan University, Henan Kaifeng 475000, China; 2. Dept. of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate therapeutic efficacy of strontium dichloride ($^{89}\text{SrCl}_2$) combined with local radiotherapy for pain caused by malignant tumor bone metastasis. **METHODS:** 115 patients with malignant tumor complicated with bone metastasis were analyzed retrospectively, and they received therapy regimen of $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with local radiotherapy. The amount of $^{89}\text{SrCl}_2$ was calculated according to body weight of patients, and given by intravenous injection manner at the beginning of treatment, and then radiotherapy target section was confirmed according to iconography for irradiation. Effect of bone pain control, side effects (myelosuppression) and the effect of treatment on quality of life were evaluated at the end of treatment. **RESULTS:** After one month of treatment, there were 32 cases of complete remission (CR) and 62 cases of partial remission (PR), and total effective rate was 81.7%; after one month of treatment, 6 cases (5.1%) suffered from III-IV degree myelosuppression; but there was none of III-IV degree myelosuppression case after 2 months of treatment. The improvement of overall quality of life was not significant after treatment. Pain symptoms, general situation and sleep quality all improved significantly. **CONCLUSIONS:** $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with local radiotherapy can control pain caused by malignant tumor bone metastasis and induce side effect, and improve quality of life to certain extent.

KEYWORDS Discandium trisulphate; Local radiotherapy; Malignant tumor; Bone metastasis; Pain

目前,恶性肿瘤的发病率居高不下,且晚期恶性肿瘤常发生骨转移,特别是前列腺癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌,甚至有的恶性肿瘤以骨转移为首发症状。虽然恶性肿瘤发生骨转移后患者仍可有较长的生存期,但骨转移所引起的疼痛严重影响了患者的生存质量。临床上对于恶性肿瘤骨转移的治疗,主要有应用双膦酸盐制剂、化疗、放疗、核素治疗及外科治疗。其中,放射性核素二氯化锶($^{89}\text{SrCl}_2$)是用于治疗恶性肿瘤多发骨转移的常用药物,止痛效果较好。本研究观察了 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合局部放疗用于恶性肿瘤骨转移疼痛的疗效及毒副反应,以期为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取河南大学淮河医院与郑州大学第一附属医院于2008—2013年临床诊断为恶性肿瘤且证实发生骨转移的住院患者,应用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合局部放疗控制病情,共115例。其中,男性65例(56.5%),女性50例(43.5%);年龄28~86岁,中位年龄62岁;生存质量评分(KPS评分)30~90分,中位评分70分;原发肿瘤:前列腺癌32例(27.8%),乳腺癌38例(33.0%),肺癌26例(22.6%),膀胱癌5例(4.3%),肾癌5例(4.3%),其他肿瘤9例(7.8%);发生内脏转移87例(75.7%),无内脏转移28例(24.3%);照射部位:胸椎/腰椎48例(55.7%),骨盆23例(19.1%),四肢长骨17例(41.7%),肩胛骨12例(10.4%),肋骨11例(9.6%),其他4例(3.5%);放疗分区:单一区域86例(74.8%),多个区域29例(25.2%)。115例患者共进行了150

* 住院医师,硕士。研究方向:恶性肿瘤的基础与临床。电话:0371-23906820。E-mail:hhyydoctorzhang@126.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:恶性肿瘤的基础、临床及教学。电话:0371-23906818。E-mail:hhyyyluhong@126.com

次治疗,其中88例患者进行了单次治疗,19例患者进行了2次治疗,8例患者进行了3次治疗。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)临床诊断为恶性肿瘤且证实发生骨转移;(2)少于4个转移灶,能够集中或分野照射的患者。

排除标准:(1)复杂的多发骨转移无法照射的患者;(2)肝肾功能不全者;(3)不能配合放疗的患者或精神异常者;(4)靶区出现感染、出血的患者。

1.3 治疗方法

氯化锶(⁸⁹Sr)注射液购自上海原子科兴药业有限公司,批准文号:国药准字H20041312,规格:150 MBq(4 mCi):4 ml(瓶),用量为1.48~2.22 mbq/kg,采用静脉留置针在放疗前一次给予,每3~6月给药1次。放疗部位根据发射型计算机断层扫描仪(ECT)、电子计算机断层扫描仪(CT)及磁共振成像(MRI)结构来判定,应用6 MV直线加速器进行照射,30~60 Gy/3~6周,在放疗之前停用化疗及双膦酸盐制剂至少1周。

治疗前检查肝/肾功能、血常规并检测碱性磷酸酶等指标,治疗后第1、2周及1、2月复查以上各项指标变化,且定期评估ECT查看骨转移病变情况(主要查看核素在骨转移部位浓聚情况,根据浓聚改变情况判断治疗效果);在治疗过程中出现爆发性疼痛时将所用的阿片类药物换成等计量的吗啡。

1.4 疗效及毒副反应评价

1.4.1 疼痛治疗效果评价 采用疼痛数字分级法(NRS),即用0~10代表不同程度的疼痛,0为无痛,10为剧痛。分级标准——0分:无痛;1~3分:轻度疼痛;4~6分:中度疼痛;7~10分:重度疼痛。再根据国际癌痛评价标准^[1]评价镇痛疗效——完全缓解(CR):完全无痛或在不断增加阿片类药物剂量的情况下完全无痛;部分缓解(PR):疼痛评分降低 ≥ 2 分或降低25%阿片类药物剂量;稳定(SP):疼痛评分无变化;进展(PP):疼痛评分较前增加2分。

1.4.2 生存质量评价 应用晚期癌症患者生存质量量表(EORTC QLQ-C15-PAL)进行评价^[2],分别在开始治疗后的第1、2周及1、2月进行。

1.4.3 骨转移病灶评价 在治疗结束后3~6个月时行骨扫描及MRI检查,以了解转移灶变化情况,参考文献[3]进行评价。

I级:影像学或骨显像检查证实所有部位的转移灶出现钙化或消失;II级:影像学检查证实转移灶体积缩小或其钙化 $> 50\%$,或骨显像显示转移灶数目减少 $> 50\%$;III级:影像学检查证实转移灶体积缩小或其钙化 $> 25\%$,或骨显像显示转移灶数目减少 $> 25\%$;IV级:影像学检查证实转移灶体积缩小或其钙化 $\leq 25\%$ 或无变化,或者骨显像显示转移灶数目减少 $\leq 25\%$ 或无变化。将I级、II级变化视为有效,III级、IV级变化视为无效。

1.4.4 毒副反应评价 所有患者在开始治疗后的第1、2周及1、2月进行血常规检查,根据美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC)对骨髓抑制情况进行分级,由轻到重共分为0、I、II、III、IV级。存在两种或以上血细胞同时降低的病例取最高分级。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 镇痛效果

应用⁸⁹SrCl₂联合局部放疗后,大部分患者的骨痛症状较治疗前明显改善,在治疗期间随着照射剂量的增加,镇痛效果也在增加,呈正相关($P < 0.05$);在治疗期间出现爆发性疼痛时应用吗啡的剂量较治疗前减少,且随着治疗时间的延长应用镇痛药物的量逐渐降低($P < 0.05$)。治疗各时段的镇痛效果评价见表1;疼痛评分及镇痛药物用量的变化见图1。

表1 治疗各时段的镇痛效果评价

治疗时间	例数	有效率, %	95%置信区间
第1周			
CR	12	10.4	1.2~21.3
PR	48	41.7	26.6~51.4
CR+PR	60	52.1	39.1~65.6
SD	40	34.8	22.3~42.8
PD	15	13.0	1.6~23.6
第2周			
CR	22	19.1	3.2~24.9
PR	63	54.8	42.1~68.8
CR+PR	85	73.9	64.1~85.3
SD	18	15.7	2.4~23.3
PD	12	10.4	1.4~19.3
第1月			
CR	32	27.8	20.8~34.4
PR	62	53.9	35.8~72.1
CR+PR	94	81.7	72.9~94.2
SD	12	10.4	1.3~19.5
PD	9	7.8	0.9~18.3
第2月			
CR	32	27.8	20.8~34.4
PR	62	53.9	35.8~72.1
CR+PR	94	81.7	72.9~94.2
SD	11	9.6	1.1~17.9
PD	10	8.7	1.0~16.3

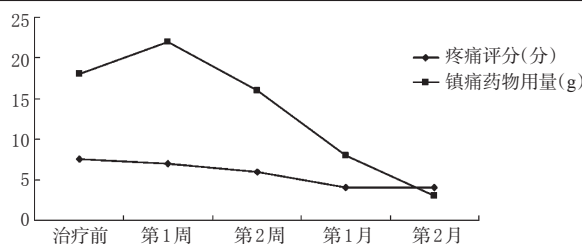


图1 疼痛评分及镇痛药物用量的变化

Tab 1 Changes of pain scores and analgesic drug dosage

2.2 骨转移病灶控制情况

治疗3~6个月后,除11名患者因失访或身体原因未行骨扫描外,其余患者均行骨扫描并评价骨转移病灶变化。其中,出现I级影像学改变的患者18例(15.7%),II级影像学改变的患者56例(48.7%),III级影像学改变的患者18例(15.7%),IV级影像学改变的患者12例(10.4%)。

2.3 患者生存质量

除有8名患者失访,其他患者治疗结束之后均通过电话随访的方式完成EORTC QLQ-C15-PAL量表($n=107$,占93%)。通过量表统计结果可知,患者整体的生存质量未得到显著提

高,功能状态改善不明显。但就其症状而言,在第1、2月时疼痛症状较治疗前明显缓解,差异有统计学意义($P=0.001$);因疼痛所致的失眠症状在第1月时有显著改善,差异有统计学意义($P=0.006$);另外,便秘、乏力、抑郁的情况也较治疗前有所改善。

2.4 毒副反应

根据监测结果可知,在开始治疗后第1周时出现I度骨髓抑制18例(15.7%)、II度骨髓抑制11例(9.7%),仅有2例(1.7%)出现III度骨髓抑制;随着照射剂量的累积,在第2周时有20例(17.4%)患者出现I度骨髓抑制,21例(18.3%)出现II度骨髓抑制,另有4例(3.4%)出现III~IV度骨髓抑制;第1月时出现I~II度骨髓抑制40例(34.8%)、III~IV度骨髓抑制6例(5.1%);第2月时共有18例(15.7%)患者出现I~II度骨髓抑制,未出现III~IV度骨髓抑制。出现骨髓抑制者均予以粒细胞集落刺激因子治疗后恢复正常。

3 讨论

所有恶性肿瘤均有可能发生骨转移,根据报道男性以前列腺癌多见,女性以乳腺癌多见,最常见的转移部位为椎体,其发生病理性骨折的几率为30%^[4-5]。骨转移所带来的疼痛严重影响了患者的生存质量,故临床上对其治疗采取了多学科综合治疗的方式,如内科的双膦酸盐制剂、放疗科的局部外照射、外科手术以及核医学科的放射性核素治疗,将来也可能有靶向治疗药物出现^[6-7]。以上各种治疗手段的应用使得骨转移所致症状的缓解率大大提高,减少了不良事件的发生,提高了患者的生存质量。

⁸⁹SrCl₂是一种亲骨性强的放射性药品,最早主要应用于前列腺癌及乳腺癌骨转移的治疗,以后逐渐应用于多种恶性肿瘤骨转移的治疗^[8],起主要治疗作用的是其发射的β射线,能量为1.46 MeV,有效射程为2~3 mm。该药进入人体后在骨转移病灶的聚集浓度很高,约10 d后对骨转移病灶所引起的疼痛具有相当好的镇痛效果,可持久地维持药效,提高患者的生存质量^[9]。该药吸附于骨组织后释放的β射线能杀死肿瘤细胞,使瘤体缩小,并通过调节外周淋巴细胞改善骨转移区域微环境,从而起到修复骨质及镇痛的目的^[10]。在部分患者中,该药还可以对骨转移灶起到治疗作用^[11]。局部外照射是一种通过射线缓解骨转移症状的手段,其缓解疼痛的有效率可达80%~90%^[12],且对治疗激素抵抗性前列腺癌的效果优于⁸⁹SrCl₂^[6]。但对于多发骨转移病灶而言,单纯外照射不能起到很好的治疗效果,这时候就需要联合⁸⁹SrCl₂共同控制骨转移病灶来缓解症状。有文献报道,⁸⁹SrCl₂联合局部外照射对骨转移病灶的缓解率较单独应用⁸⁹SrCl₂高^[13]。

本研究结果表明,患者应用局部放疗联合⁸⁹SrCl₂治疗后,疼痛症状较治疗前明显缓解,治疗至第2个月时的有效率为81.7%,疼痛评分较治疗前明显降低,且抑郁、失眠、便秘等症状均较治疗前有所缓解,治疗期间及治疗后复查血常规未出现明显骨髓抑制,毒副反应较小,能取得较高的治疗效益。但本研究样本量相对较小,缺乏大样本试验数据及循证医学的支持,还需要做进一步临床研究。

参考文献

[1] Chow E, Wu JS, Hoskin P, et al. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical tri-

als in bone metastases[J]. *Radiother Oncol*, 2002, 64(3): 275.

- [2] Caissie A, Culleton S, Nguyen J, et al. EORTC QLQ-C15-PAL quality of life scores in patients with advanced cancer referred for palliative radiotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(4): 841.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南:核医学分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 428-436.
- [4] Briganti A, Suardi N, Gallina A, et al. Predicting the risk of bone metastasis in prostate cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(1): 3.
- [5] Erdogan B, Cicin I. Medical treatment of breast cancer bone metastasis: from bisphosphonates to targeted drugs[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(4): 1 503.
- [6] Vinay R, KusumDevi V. Potential of targeted drug delivery system for the treatment of bone metastasis[J]. *Drug Deliv*, 2015, 21: 1.
- [7] Tian QH, Wu CG, Gu YF, et al. Combination radiofrequency ablation and percutaneous osteoplasty for palliative treatment of painful extraspinal bone metastasis: a single-center experience[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25(7): 1 094.
- [8] Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, et al. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(4): 739.
- [9] Yamashita T. On revision of the manual for the appropriate use of strontium-89 chloride to ease pain associated with bone metastasis[J]. *Kaku Igaku*, 2013, 50(4): 297.
- [10] Nishio M, Sano M, Tamaki Y, et al. A multicenter study to determine the efficacy and safety of strontium (89 Sr) chloride for palliation of painful bony metastases in cancer patients[J]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 2005, 65(4): 399.
- [11] Li Y, Li XF, Ma Y, et al. Changes in the levels of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes after strontium-89 chloride therapy for painful bone metastases in patients correlate with treatment efficacy[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2007, 22(3): 367.
- [12] Koizumi M. Encounter of cancer cells with bone. Radiotherapy for bone metastasis of cancer[J]. *Clin Calcium*, 2011, 21(3): 455.
- [13] Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al. Strontium (89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group[J]. *Eur Urol*, 2003, 44(5): 519.

(收稿日期:2015-03-20 修回日期:2015-07-20)

(编辑:胡晓霖)