

· 临床研究 ·

$^{89}\text{SrCl}_2$ 和/或骨磷治疗肺癌骨转移疗效分析

苏瑾 尤长宣 蔡绍曦 孟要武

【摘要】 目的 评价 $^{89}\text{SrCl}_2$ 和/或骨磷治疗肺癌骨转移的疗效。方法 选择 67 例肺癌多发性骨转移患者,其原发肺癌均有病理诊断,全身骨显像及 X 线检查证实有多发性骨转移,患者均有中度以上骨痛。其中 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组 19 例,骨磷治疗组 28 例, $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合骨磷治疗组 20 例。所有病例均随访观察 3 个月。结果 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组和骨磷治疗组骨痛缓解率分别为 84.2% 和 80.4%,对骨转移病灶有效率分别为 15.7% 和 10.7%,生活质量改善率分别为 47.3% 和 42.8%,其差异均无显著性($P > 0.05$)。而联合应用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 和骨磷治疗组镇痛有效率为 90.0%,与前两组比较差异无显著性($P > 0.05$),对骨转移病灶有效率和生活质量改善率分别为 45.0% 和 80.0%,与前两组比较均有显著性差异($P < 0.05$)。结论 $^{89}\text{SrCl}_2$ 和骨磷对肺癌骨转移均有较好的镇痛疗效,联合应用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 和骨磷对缓解骨痛和提高患者生活质量的疗效明显优于单用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 或骨磷。

【关键词】 $^{89}\text{SrCl}_2$ 骨磷 肺肿瘤 骨转移 放射治疗

【中图分类号】 R73-37; R730.5

$^{89}\text{SrCl}_2$ and/ or Bonefos in the treatment of bone metastasis from pulmonary carcinoma SU Jin, YOU Chang-xuan, CAI Shaoxi, MENG Yaowu. Department of Respiration, Nanfang Hospital, First Military Medicine University, Guangzhou, Guangdong 510515, P. R. China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effect of $^{89}\text{SrCl}_2$ and/ or Bonefos in the treatment of bone metastasis from pulmonary carcinoma. **Methods** A total of sixty-seven lung cancer patients with bone metastasis were enrolled in this study, who were divided into three groups: nineteen cases were treated with $^{89}\text{SrCl}_2$; twenty-eight cases with Bonefos; and twenty cases combined $^{89}\text{SrCl}_2$ with Bonefos. **Results** The total relief rate of the bone pain: the $^{89}\text{SrCl}_2$ group was 84.2%, and the Bonefos group was 80.4%, the combination group was 90.0%. There was no statistical difference among three groups ($P > 0.05$). The effective rate of the bone metastasis: the $^{89}\text{SrCl}_2$ group was 15.7%, the Bonefos group was 10.7%, and the combination group was 45.0%. The combination group had significantly higher effective rate than that of the $^{89}\text{SrCl}_2$ group or the Bonefos group alone ($P < 0.05$). The rate of improvement of quality of life: the $^{89}\text{SrCl}_2$ group was 47.3%, the Bonefos group was 42.8%, and the combination group was 80.0%. The combination group had significantly higher effective rate than that of the $^{89}\text{SrCl}_2$ group or the Bonefos group alone ($P < 0.05$). The side effects of three groups were minimal. **Conclusion** $^{89}\text{SrCl}_2$ and Bonefos are two effective and safe drugs on relief of pain. Combined $^{89}\text{SrCl}_2$ and Bonefos might be a better therapy for bone metastasis and improvement of quality of life than the single one, and the side effect is slight and tolerable.

【Key words】 $^{89}\text{SrCl}_2$ Bonefos Lung neoplasms Bone metastasis Radiotherapy

骨转移癌是晚期恶性肿瘤常见的并发症,骨转移患者常常会产生难以忍受的骨痛。原发性肺癌骨转移占晚期肺癌患者的 50%~70%,主要分布在肋骨、脊柱、骨盆以及四肢骨等部位,绝大多数系溶骨性破坏。由于骨质和骨膜破坏,常造成局部剧痛、骨关节运动障碍、病理性骨折、高钙血症,从而使患者的生存质量明

显下降。传统治疗骨癌性疼痛的方法,如普通药物止痛、放射治疗或化学治疗,虽然有一定的有效率,但许多病例因严重的毒副作用或最终复发而使其应用受到限制^[1]。我院自 1993 年以来,采用氯化锶($^{89}\text{SrCl}_2$)和/或骨磷治疗 67 例晚期肺癌骨转移伴中重度骨痛患者,取得良好疗效。

1 资料与方法

1.1 治疗对象 我院自 1993~2000 年共治疗 67 例

作者单位: 510515 广州,第一军医大学南方医院呼吸科(苏瑾、蔡绍曦、孟要武),肿瘤科(尤长宣)

肺癌多发性骨转移患者, 其中接受 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗者 19 例, 含鳞癌 8 例, 腺癌 7 例, 其他 4 例; 男性 13 例, 女性 6 例, 年龄 30~70 岁, 平均 57.8 岁。接受骨磷治疗者 28 例, 鳞癌 11 例, 腺癌 12 例, 其他 5 例; 男性 16 例, 女性 12 例, 年龄 26~75 岁, 平均 59.3 岁。接受 $^{89}\text{SrCl}_2$ 和骨磷治疗者 20 例, 鳞癌 9 例, 腺癌 8 例, 其他 3 例; 男性 15 例, 女性 5 例, 年龄 32~73 岁, 平均 59.6 岁。

患者原发肿瘤均有病理诊断, 全身骨显像、X 线检查证实为多发性骨转移, 转移灶多发生在头颅、椎体、肋骨、骨盆及四肢长骨等处。患者均有中度以上骨痛, 且做过 1 次以上化疗, 化疗对骨痛无明显疗效。所有病例均随访观察 3 个月。

1.2 治疗方法

1.2.1 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组 由中国核动力研究设计院第一研究所提供。按每人 14.8 $\times 10^7$ Bq 静脉注射或加入 100 ml 生理盐水静脉点滴。患者均只治疗 1 次。

1.2.2 骨磷组 将骨磷针剂 300 mg 加入生理盐水 500 ml 中静脉滴注, 连用 5 天。由第 6 天开始于空腹或半空腹时口服骨磷胶囊, 每日用量 1 600~2 400 mg, 连服 30 天。

1.2.3 $^{89}\text{SrCl}_2$ +骨磷组 先进行如上骨磷组的治疗, 在注射完骨磷 3~5 天后再进行如上 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组的治疗。

1.3 疗效观察

1.3.1 疼痛及镇痛程度评价 ①疼痛程度分级 根据主诉疼痛分级法^[2]分为: I 级, 轻度疼痛; II 级, 中度疼痛; III 级, 重度疼痛。本组 67 例中 II 级 39 例, III 级 28 例。②镇痛程度评价 完全缓解(CR): 所有部位骨痛完全消失, 停用止痛药物; 部分缓解(PR): 50% 以上部位骨痛消失或明显减轻, 止痛药用量减少; 无效(NR): 骨痛减轻不明显或无任何改善。

1.3.2 骨转移瘤消退情况评价 治疗后经 X 线摄片或全身骨显像检查来评价骨转移瘤消失或缩小情况, 标准分为 4 级: I 级为完全缓解(CR), 所有转移灶均消失, 至少 4 周; II 级为部分缓解(PR), 转移灶数目减少或体积缩减 $> 25\%$; III 级为稳定或无变化(NC), 转移灶数目减少或体积缩减 $< 25\%$; IV 级为恶化(PD), 转移灶体积增大或其数目增多。

1.3.3 生活质量改善情况评价 治疗后卡氏评分较治疗前提高 ≥ 10 分为生活质量改善。

1.4 统计学处理 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 镇痛疗效 表 1 数据示 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组总有效率(CR+PR)为 84.2%, 骨磷组总有效率为 82.1%, 联合用药组高于单独用药组, 为 90.0%, 但三组两两比较均无显著性差异($P > 0.05$)。

表 1 三组镇痛疗效结果分析

Tab 1 Pain relief responses of three groups in patient with bone metastasis from lung cancer

Groups	CR	PR	NC	Relief rates	P value
$^{89}\text{SrCl}_2$ group	7	9	3	84.2%	> 0.05
Bonefos group	8	15	5	82.1%	
Combination group	8	10	2	90.0%	

$$\chi^2 = 0.583$$

2.2 骨转移瘤情况评价 患者于治疗后 1 个月行全身骨显像或 X 线检查, 并与治疗前进行对比观察, 结果如表 2。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组总有效率为 15.7%, 骨磷组总有效率为 10.7%, 联合用药组高于单独用药组, 为 45.0%。联合用药组与单独用药组两两比较有显著性差异($P < 0.05$), 但单独用药组之间比较无显著性差异($P > 0.05$)。

表 2 三组治疗后骨转移灶疗效分析

Tab 2 Effective rates of the bone metastasis in patient with bone metastasis from lung cancer

Groups	CR	PR	NC	PD	Relief rates
$^{89}\text{SrCl}_2$ group ¹	0	3	12	4	15.7%
Bonefos group ²	0	3	16	9	10.7%
Combination group ³	1	8	8	3	45.0%

$$1 \text{ vs } 2: \chi^2 = 0.262, P > 0.05; 2 \text{ vs } 3: \chi^2 = 7.312, P < 0.05; 1 \text{ vs } 3: \chi^2 = 3.903, P < 0.05$$

2.3 生活质量改善情况评价 患者于治疗后 1 个月以卡氏评分法对其生活质量改善进行评价, $^{89}\text{SrCl}_2$ 组生活质量改善率为 47.3% (9/19), 骨磷组生活质量改善率为 42.8% (12/28), 联合用药组高于单独用药组, 为 75.0% (15/20)。联合用药组与单独用药组两两比较有显著性差异(χ^2 分别为 4.508 和 6.024, P 均 < 0.05), 但单独用药组之间比较无显著性差异($\chi^2 = 0.092, P > 0.05$)。

2.4 毒副作用 三组的毒副作用均少见, 结果如表 3。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 组和联合用药组在治疗后 1~3 天出现少数病例骨痛反而加重, 但持续 3~7 天后疼痛明显减轻。

出现的白细胞计数及血小板计数下降均在 8 周内完全恢复,无 1 例患者因出现明显的临床症状而需要输入血小板。

表 3 三组治疗后毒副作用情况(例次)

Tab 3 The side effects of three groups in patient with bone metastasis from lung cancer (No. of cases)

Groups	Nausea and vomiting	Bone pain progress	Leukopenia grade II	Thrombocytopenia grade II
$^{89}\text{SrCl}_2$ group	2	3	2	2
Bonefos group	3	0	0	0
Combination group	3	1	3	1

3 讨论

^{89}Sr 是一种发射纯 β 射线的放射性核素, β 射线的能量为 1.46 MeV, 射程 0.8 mm, 半衰期为 50.5 天。注射后很快由骨摄取, 在正常骨内的生物半衰期为 14 天, 在转移灶内的生物半衰期大于 50 天。随着时间的延长, 锶被更深层的骨母细胞置换而不是停留在骨表面。 ^{89}Sr 的这种理想的生物半衰期以及高浓度的 β 射线能够发挥显著的治疗作用^[1], 美国 FDA (食物和药品管理局) 已批准其进入临床应用。它一次注射后疼痛改善可持续 3~6 个月。由于 ^{89}Sr 发射纯 β 射线, 不会因为射线造成机体的辐射损伤, 故比较安全。治疗过程中也不需特别的设备和监护, 使用简单、方便。注射药物后, 锶优先和骨转移灶结合, 转移灶部分的放射性吸收剂量是骨髓的 10 倍之多, 所以它对骨髓的抑制作用轻微, 重复治疗是可行的。据报道, 部分患者治疗达 10 次之多而未发现有严重毒副作用^[4]。本文应用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗晚期肺癌并多发性骨转移, 获得较好疗效, 镇痛有效率达 84.2%。除了有镇痛效果外, 部分患者的骨转移灶缩小或消退, 总有效率为 15.7%, 转移灶稳定率为 55.9%, 这对预防病理性骨折的发生也具有重大意义。患者生活改善率达 47.3%, 且毒副作用小, 因此 ^{89}Sr 是治疗骨转移癌、控制骨痛的好药物。

骨膦 (Bonefos) 化学名为双氯甲烷二磷酸二钠

(bisphosphonate), 可与磷酸钙强力结合, 抑制结晶形成及凝聚, 也可抑制其溶解。在体内骨膦与羟磷灰石结晶结合, 当发生骨吸收时, 骨膦由局部释放, 选择性地沉积于破骨细胞的下面, 使破骨细胞难以达到骨质引起骨吸收, 减少乳酸及前列腺素生成。另外骨膦还可直接抑制破骨细胞活性, 从而抑制骨溶解, 防止高钙血症, 减少肿瘤对骨的直接浸润, 减轻疼痛及减少病理性骨折。本组单用骨膦治疗取得较好疗效, 对骨痛缓解的总有效率为 82.1%, 对骨转移病灶有效率为 10.7%, 骨转移病灶稳定率为 64.3%, 生活质量改善率为 42.8%。

当联合应用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 和骨膦时, 一方面 $^{89}\text{SrCl}_2$ 内照射可直接杀伤肿瘤细胞, 抑制引起疼痛的化学物质的分泌^[3], 另一方面骨膦可抑制破骨细胞活性, 降低血钙, 又不影响骨组织中矿物质的正常代谢过程, 低血钙可增加 ^{89}Sr 在骨病灶中的沉积, 两者在理论上具有协同作用。从本文结果可见, 联合用药组的骨痛缓解率有所提高, 而且骨转移有效率和生活质量改善率均比单独用药组显著提高, 同时还观察到单用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗中骨痛暂时加重的比率的减少。二者合用也并未见毒副作用增加, 无 1 例患者因低钙或白细胞计数及血小板计数下降而需特殊治疗。由此可见, 联合应用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 和骨膦在对骨转移及提高生活质量方面有显著疗效, 且毒副作用小, 可能是治疗肺癌多发性骨转移的优先疗法。

参 考 文 献

- 雷勇, 马丽莉, 邓侯富. 放射性核素 Sr-89 治疗肺癌骨转移的进展. 中国肺癌杂志, 2001, 4(2): 109-111.
- Kassalicky J, Krajska V. The effect of repeated strontium-89 chloride therapy on bone pain palliation in patients with skeletal cancer metastases. Eur J Nucl Med, 1998, 25(10): 1362-1367.
- McEwan AJ. Use of radionuclides for the palliation of bone metastases. Semin Radiat Oncol, 2000, 10(2): 103-114.

(收稿: 2001-10-09 修回: 2002-03-05)

(本文编辑 张世雯)

· 启事 ·

致作者

《中国肺癌杂志》自创刊以来, 得到广大作者的大力支持, 并取得了显著进步。为了缩短文章的刊出周期, 请广大作者务必在投稿时, 严格按稿约要求: ①来稿(含图片、表格)一式 3 份; ②附单位证明材料, 并注明材料的真实性, 作者排名无争议, 无一稿多投, 以及是否涉及保密内容等; ③根据国家科技部中国科技论文统计源期刊要求, 凡受各类基金资助项目的论文, 务必附上基金资助通知复印件。谢谢合作!

本刊编辑部