

氯化锶($^{89}\text{SrCl}_2$) 治疗恶性肿瘤多发骨转移临床观察

张鹏 李学源 田相风 刘娟 车新宇

中国人民解放军第 148 医院 山东 淄博 255300

摘要: 目的 探索氯化锶($^{89}\text{SrCl}_2$) 在恶性肿瘤伴多发性骨转移临床治疗领域的应用价值和有效性。方法 观察我院 76 例恶性肿瘤且伴随多发骨转移的患者使用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗的毒副反应、骨痛缓解率和影像学表现。结果 毒副反应, 治疗后 7 天, 白细胞、血小板计数较治疗前的数值降低均小于 20%, 治疗后 30 天血液、骨髓毒性无明显差异。疼痛缓解率为 71.1% (完全缓解 12 例, 部分缓解 42 例); 患者影像学复查结果总有效率达 80.3%。结论 $^{89}\text{SrCl}_2$ 在晚期恶性肿瘤伴多发骨转移患者的临床治疗中能显著改善患者的骨痛症状和生活质量。

关键词: $^{89}\text{SrCl}_2$; 恶性肿瘤; 骨转移; 有效率; 内放疗

Clinical Observation of the Treatment of Malignant Tumor Multiple Bone with $^{89}\text{SrCl}_2$ Treatment. ZHANG Peng, LI Xue-yuan, TIAN Xiang-feng, LIU Juan, CHE Xin-yu. The Chinese People's Liberation Army 148 Hospital Radiotherapy Center, Zibo 255300 China.

Abstract: **Objective** To explore the clinical value and effectiveness of strontium chloride ($^{89}\text{SrCl}_2$) in the treatment of malignant tumor with multiple bone metastasis. **Methods** The 76 cases of malignant tumor with multiple bone metastasis were observed in patients using $^{89}\text{SrCl}_2$ and the pain relief rate as well as the imaging manifestations. **Results** Adverse reactions were seen 7 days after the treatment. Blood cells and platelet count are 20% lower than those of before treatment. Blood 30 days after treatment, There was no difference in blood and the bone marrow 30 days after treatment. The pain relief rate was 71.1% (12 cases complete response, partial response 42 cases) and the total effective rate was 80.3%. **Conclusion** The clinical use of $^{89}\text{SrCl}_2$ in patients advanced malignant tumor with multiple bone metastasis can significantly relieve the symptom of pain and improve their life quality.

Key words: $^{89}\text{SrCl}_2$; Malignant Tumor; Bone Metastases; Efficient; Internal Radiotherapy

中图分类号: R817 文献标识码: B 文章编号: 1004-714X(2016)01-03-0115

DOI:10.13491/j.cnki.issn.1004-714x.2016.01.047

恶性肿瘤晚期容易出现转移, 骨是最常见的转移

作者简介: 张鹏 (1976-), 女, 山东淄博人, 主治医师, 从事临床肿瘤及放射治疗工作。

综合疗法很可能在烟雾吸入性肺损伤的药物治疗方面具有良好的应用前景^[4]。高压氧治疗可将一氧化碳从细胞内分离出来, 同时提高氧分压。烧伤以及较重的烟雾吸入患者的血流动力学不稳定, 同时还会出现并发症^[5]。联合应用抗生素可以延长急性肺损伤合并感染性休克实验动物的生存时间^[6]。

总之, 急性烟雾损伤影像学有较为特征的改变。影像学的跟踪以及临床综合疗法的安全性和有效性取得了较大的进展, 治愈率已有较大的提高。

参考文献

[1] Abdi S, Herndon DN, Traber LD, et al. Lung edema formation fol-

部位之一。对于临床上出现的恶性肿瘤伴骨转移的患者常采用姑息治疗的方式提高患者生活质量, 比如放射治疗、化疗、双磷酸盐类药物等^[1]。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 是治疗骨转移最常见的放射性核素之一, 在临床治疗中

lowing inhalation injury: role of the bronchial blood flow [J]. J Appl Physiol, 1991, 71: 727-734.

[2] 王光华, 王肖蓉, 祖红旭, 等. 全身低温对吸入性损伤大鼠肺的保护作用 [J]. 河南科技大学学报 (医学版) 2010, 28(4): 244-246.

[3] 孙磊, 李代波, 曹佳. 急性烟雾吸入性肺损伤药物治疗的研究进展 [J]. 中华哮喘杂志 2011, 5(4): 292-296.

[4] Lee AS, Mellins RB. Lung injury from smoke inhalation [J]. Paediatr Respir Rev 2006, 7: 123-128.

[5] 邱亚兵, 常春娟, 常娜, 等. 吸入性损伤的病理生理学特点 (续一) [J]. 中华损伤与修复杂志 (电子版) 2009, 4(4): 493-496.

[6] Nakano Y, Maybauer MO, Maybauer DM, et al. A novel antibiotic based long-term model of ovine smoke inhalation injury and septic-shock [J]. Burns 2010, 36: 1050-1058.

收稿日期: 2015-07-18 修回日期: 2015-09-25

应用广泛。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选取我院 2012 年 6 月至 2015 年 6 月期间住院治疗的恶性肿瘤伴多发骨转移的患者为研究对象,76 例患者中,男性 40 例,女性 36 例,患者年龄在 18~75 周岁之间,中位年龄为 53 岁,均经病理或细胞学确诊,经 CT、SPECT、MRI 或 X 射线片等影像学检查证实。肺癌 24 例,乳腺癌和前列腺癌分别为 17 和 10 例,结直肠癌 12 例,其他部位癌 13 例,患者明显多发骨痛,白细胞计数大于 $3.5 \times 10^9/L$,血小板计数大于 $90 \times 10^9/L$,红细胞计数大于 $3.5 \times 10^{12}/L$,无严重肝肾功能不全。已进行放化疗而致白细胞和血小板降低的患者,对症治疗稳定 30 天后行 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗。对近期进行过化疗而致骨髓极度抑制者,不予治疗。

1.2 方法 所有患者接受治疗前停止钙剂治疗,进行血常规、血生化、肝肾功能的检查确定正常,经 CT、SPECT、MRI 或 X 射线片等影像学检查证实全身 3 处以上骨转移灶。静脉留置针下一次性给药,每人每次给药剂量 148 MBq,根据病情疗效重复治疗间隔 3~6 个月,分别于治疗前和治疗后 7 天、30 天监测血常规、血生化、肝肾功能的检查评价。治疗后 2~3 个月行 CT、SPECT 等影像学复查评价。

1.3 评价指标 以毒副反应、患者骨痛缓解率及影像学评估分级缓解程度作为评价指标。

1.3.1 毒副反应 根据患者治疗后血常规、肝肾功的情况与治疗前相比较,评价患者采用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后的毒副反应。

1.3.2 疼痛缓解率 根据世界卫生组织疼痛 VRS 标准分为 4 度:0 度,无疼痛;1 度,轻度疼痛,可忍受,不影响正常生活;2 度,中度疼痛,影响睡眠,需采用一般性的止痛药;3 度,剧烈疼痛,伴自主神经功能紊乱,严重影响睡眠,需使用麻醉性药物^[2]。疼痛缓解度分为 5 级:0 级,未减轻;1 级,轻度缓解(减轻 1/4);2 级,中度缓解(减轻 1/2);3 级,明显缓解(减轻 3/4);4 级,完全缓解,疼痛完全消失。疼痛缓解率分为:显效,完全缓解+明显缓解;有效,中度缓解;无效为未减轻+轻度缓解;总有效率是显效和有效的和^[3]。

1.4 影像学评价 患者影像学评价指标分为四个等级:显效,骨转移所有病灶钙化、体积缩小或消失;有效,骨转移病灶钙化、缩小或数目减少 50% 以上;好转,骨转移病灶钙化、缩小或数目减少 25% 以上;无

效,骨转移病灶钙化、缩小或数目减少不足 25%。影像学评价是有效或无效需两名以上经验丰富的医师做出判断^[4]。

1.5 统计方法 本实验将所得数据输入统计学软件 SPSS 16.0 中进行统计学分析。

2 结果

2.1 毒副反应化验结果 所有患者采用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后 7 天,血液分析检查结果白细胞、血小板计数较治疗前的数值降低均小于 20%,肝肾功的检查结果无明显变化。治疗后 30 天血常规、肝肾功的检查结果无明显差异。

2.2 骨痛缓解结果 患者治疗后总体显效率为 86.9%,总计 54 例病例骨痛症状明显缓解,本实验患者均为 2 度即中度以上疼痛,多数在治疗 5 天左右开始显效,持续作用时间 2~6 个月,治疗后未出现病理性骨折和放射性肺炎症状等,部分患者经 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后,原转移病灶明显缓解,一段时间后出现新的疼痛部位,影像检查证实为新发骨转移灶。患者总体骨痛缓解率及骨痛恢复情况见表 1 和表 2。

表 1 骨痛缓解率统计

| 原发肿瘤 | 显效例数 | 显效率(%) | 有效例数 | 有效率(%) | 无效例数 | 无效率(%) |
|------|------|--------|------|--------|------|--------|
| 肺癌 | 17 | 70.8 | 4 | 16.7 | 3 | 12.5 |
| 乳腺癌 | 13 | 76.5 | 2 | 11.8 | 2 | 11.8 |
| 前列腺癌 | 8 | 80 | 1 | 10 | 1 | 10 |
| 结直肠癌 | 7 | 58.3 | 3 | 25 | 2 | 16.7 |
| 其他 | 9 | 69.2 | 2 | 15.4 | 2 | 15.4 |
| 总计 | 54 | 71.1 | 12 | 15.8 | 10 | 13.2 |

表 2 患者骨痛恢复情况

| 疼痛缓解度 | 例数 | 构成比(%) |
|-------|----|--------|
| 0 级 | 4 | 5.3 |
| 1 级 | 6 | 7.9 |
| 2 级 | 12 | 15.8 |
| 3 级 | 42 | 64.5 |
| 4 级 | 12 | 6.5 |

2.3 骨显像分级评价结果 相比于治疗前,显效 19 例占 25%,有效 42 例占 55.3%,好转 10 例占 13.2%,无效 4 例占 5.3%,总有效率 80.3%。

3 讨论

资料显示^[1],大约 50% 恶性肿瘤在发病后期会有骨转移,不同种类型对应的骨转移几率存在一定的差异性,比如乳腺癌为 47%~85%,肺癌骨为 30%~55%,前列腺癌为 33%~85%等,在骨转移中最常见的转移

部位是脊柱、骨盆。这类患者的中位生存期为 3 个月到 12 个月不等,尤其是肺癌骨转移患者大多数生存时间较短。在临床诊断中 MRI、CT、X 射线以及 SPECT 等都是重要的诊断方式,放射性核素治疗骨转移是有效的,疼痛缓解率 60%~80%,中位反应时间 2~4 个月。

$^{89}\text{SrCl}_2$ 产生的 β 射线射程有限,一般不会对人体正常骨髓产生明显损害,因此骨髓抑制作用不明显。有研究显示氯化锶($^{89}\text{SrCl}_2$) 的疗效观察中会出现一过性的血液毒性,患者接受治疗后血象略低于正常值,随时间推移各项指标可恢复正常^[5]。本研究也证实了此结论,表明单纯行 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗不会产生明显的骨髓抑制,但治疗前已有明显骨髓抑制的患者或外周血检测严重肾功能障碍或全身骨显像时双肾影浓集的患者应慎用。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 在体内的滞留时间和滞留量与患者血浆清除率大小、骨转移程度有关^[6]。

放射性药物镇痛作用可能与三种因素有关^[7]: ①射线能使瘤体组织坏死,体积缩小,骨皮质张力减低而止痛; ②辐射能抑制致痛性化学物质碱性磷酸酶和前列腺素的分泌; ③射线能破坏肿瘤组织周围的痛觉传出神经而止痛。氯化锶($^{89}\text{SrCl}_2$) 具备独特的物理特性,其衰变类型是 β 衰变,在软组织内射程为 0.8 cm,在骨组织中射程为 2~3 mm,最大能量为 1.46 MeV,半衰期 50.5 d^[8]。骨是锶主要的靶器官,人体摄入的锶 99% 沉积于骨中,并主要经过肾脏排出^[9]。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 临床上常采用静脉注射的方式,有很好的靶向作用,大部分与骨组织结合,能够在骨转移病灶聚集并起到治疗效果,有效半衰期内可持续对局部病灶产生照射。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 在骨转移灶的聚集量是正常骨的 2~25 倍,注射后 90 天,在骨转移灶内的滞留量仍可达 12%~90%^[10],可持久地维持药效,是骨转移瘤首选靶向放射治疗药物。

$^{89}\text{SrCl}_2$ 在人体内的分布情况与全身骨显像检查注射用显像剂 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{MDP}$ 的趋骨性和体内分布非常相近^[9],因此在采用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗时更适于全身骨显像显示为异常放射性浓聚的病灶。雷奈酸锶对很多动物具有对抗骨吸收和促进骨形成的作用^[11],从而达到防治骨质疏松的作用;在小鼠和大鼠的实验中,雷奈酸锶有增强骨形成和降低骨吸收的作用,并表现为骨量增加^[12-13];这些证据表明锶不仅可以被成骨性转移灶吸收,还可以被溶骨性转移灶吸收,证明 $^{89}\text{SrCl}_2$ 可同时治疗成骨性及溶骨性骨转移。有研究显示部分患者经 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后,在原转移病灶缓解同时又出现新发骨转移灶,表明 $^{89}\text{SrCl}_2$ 虽能治疗已经发现的骨

转移灶,却不能预防和延缓新发的骨转移灶,这可能是因为局部骨尚未出现代谢活跃的转移性病灶, $^{89}\text{SrCl}_2$ 不能在此大量聚集和滞留而发挥治疗作用^[14]。这也验证了本组出现的类似情况。

综上所述,对于恶性肿瘤且伴随骨转移的患者,提高其生活质量是最主要目的。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 内放射治疗具备副作用小、操作简单的特点,临床实施的依从性高,在综合治疗中常被作为改善患者生活质量的推荐措施。

参考文献

- [1] 谷钺之,殷蔚伯,余子豪,等. 肿瘤放射治疗学[M]. 4 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 1191-1198.
- [2] 张天泽,徐光炜. 肿瘤学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1998: 2721-2729.
- [3] 蒋迎九,李朝先,向小勇,等. 泰勒宁胶囊对开胸术后镇痛疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(1): 39-40.
- [4] 潘中允. 放射性核素治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 217.
- [5] 张王峰,叶常青,袁梦晖,等. 氯化锶($^{89}\text{Sr}-90$) 放疗辐射对肿瘤骨转移患者血象的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2010, 24(3): 193-195.
- [6] 朱家伦,刘超,刘鹏杰,等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗现状与进展[J]. 中国医药导报, 2010, 7(3): 6-8.
- [7] 王萌,崔亚利. 放射性药物在治疗骨转移瘤中的应用[J]. 实用肿瘤学杂志, 2008, 22(4): 391-392.
- [8] Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, et al. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases[J]. JAMA, 1995, 274(5): 420-424.
- [9] 徐微娜,贾云静,张彩霞,等. 氯化锶($^{89}\text{SrCl}_2$) 治疗恶性肿瘤骨转移的临床分析[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(12): 2175-2177.
- [10] Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostate skeletal malignancy[J]. Br J Radiol, 1991, 64: 816-822.
- [11] Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption[J]. Osteoporos Int, 2005, 16(Suppl 1): S7-10.
- [12] Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption[J]. Bone, 2006, 38(2 Suppl 1): S10-14.
- [13] Ammann P, Shen V, Robin B, et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(12): 2012-2020.
- [14] 魏卫,吴海江,鹿存芝. 氯化锶治疗 56 例肿瘤骨转移疼痛的疗效观察[J]. 中华临床医师杂志, 2010, 4(07): 1132-1133.

收稿日期: 2015-10-15 修回日期: 2015-12-23