

放射性核素 ^{89}Sr 治疗骨转移癌的新进展

青春 邓候富 贾志云

【摘要】 乳腺癌、前列腺癌和肺癌骨转移最常见的症状是骨疼痛。在广泛性骨转移癌出现严重骨疼痛时,那些通常使用的治疗手段即止痛药物、激素、化疗和外照射治疗都不够理想,且均可出现严重副作用或治疗失败。镭放射性同位素 (^{89}Sr)治疗骨转移癌是一种新的治疗方法,也是一种安全有效的方法,较传统治疗方式而言,更能靶向定位于所有受累部位,包括骨扫描及X线片或CT, MRI难以发现的隐匿转移癌灶,选择性病灶摄取使正常组织仅受有限的辐射剂量而治疗效率增高,副作用较小。 ^{89}Sr 治疗骨转移癌的总有效率大于80%,其对血细胞的抑制作用轻微且是一过性的,短期内能得到恢复。 ^{89}Sr 加用外放疗或者化疗药物联合治疗,能够显著减轻骨疼痛、降低治疗的副作用,并可抑制病骨病灶继续发展而延长患者的生存期。

【关键词】 镭放射性同位素;骨肿瘤;肿瘤转移

【中图分类号】 R817.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)03-0160-03

The new advances of radionuclide ^{89}Sr in metastatic bone cancer

QING Chun, DENG Hou-fu, JIA Zhi-yun

(Department of Nuclear Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Bone pain from metastatic disease is the most common in cancers of the breast, prostate, and lung. Patients, with disseminated, hormone-refractory or chemo-refractory cancer suffered from persisting bone pain, can get benefit from ^{89}Sr . Radionuclide ^{89}Sr , a kind of new therapy and safely for metastatic bone cancer. Beta-emitting of ^{89}Sr , bone-seeking radiopharmaceuticals, concentrate in painful bone lesions, including those that can not be seen by X-ray, CT or MRI. Absorbing of ^{89}Sr by lesions selectively can diminish the radiation dose of normal tissue and heighten curative effect. Multicentre observational study proved that ^{89}Sr has been effective in providing pain relief for metastatic bone cancer with a total response rate of more than 80%, and its side effects were generally mild. Radionuclide ^{89}Sr together with external beam radiotherapy or chemotherapy can bring patients a significant improvement in pain palliation and a cytostatic effect on bone lesions, cut down the side effect and then can also prolong patients survival effectively.

【Key words】 Strontium radioisotopes; Bone heoplasms; Neoplasms metastases

2005年,美国将 ^{32}P 、 ^{89}Sr 和 ^{153}Sm 等3种放射性药物用于临床,对缓解成骨性转移所导致的疼痛起到了较好作用^[1,2]。放射性核素 ^{89}Sr 治疗骨转移癌是一种新的治疗方法, ^{89}Sr 在转移灶内的生物半衰期大于50d,其 β 射线的能量为1.46MeV,射程(骨穿透距离)为0.8cm。 ^{89}Sr 在原发性骨肿瘤中的分布均匀,在骨皮质中的摄取较高^[3]。

1 ^{89}Sr 治疗骨转移癌的临床效果

一组多中心的临床数据显示,对63篇文章共8051例患者的总评价是放射性药物治疗能明显缓解

骨转移癌所致的骨疼痛,总有效率大于80%,是一种有效的治疗方法。其中,用 ^{89}Sr 治疗了1097例骨转移癌患者,治疗剂量的范围为37~372.96MBq,在治疗前后分别对患者的疼痛记录、服用止痛药数量、睡眠类型、动态SPECT骨扫描和行为评分等进行登记,结果有40.7%的患者疼痛轻度改善,47.5%明显改善;(10%的患者疼痛消失),7.6%无改善, ^{89}Sr 治疗一次后平均无痛时间为(3.3±2.3)个月;虽然少部分其他类型肿瘤患者疗效不太理想,但在前列腺癌患者(有效率80%)和乳腺癌患者(有效率89%)中疗效最佳;在随访3年的部分患者中,对那些首次从 ^{89}Sr 治疗中获益而无骨髓抑制征象的患者成功地重复进行了5次 ^{89}Sr 治疗,疼痛缓

解的时间持续增加,疼痛消失的维持时间延长[乳腺癌患者由首剂给予后无痛时间(3.1±0.5)个月延长到第5次⁸⁹Sr治疗后的(5.3±2.4)个月]^[4]。

Deng等^[5]用⁸⁹Sr治疗了180例骨转移癌患者(男性为108例,女性为72例,年龄为16~88岁,平均年龄为55.8岁),其中原发癌分别为:肺癌52例,乳腺癌47例,前列腺癌38例,其他癌43例。给患者每人每次静脉内注射111MBq⁸⁹Sr,按行为评分和WHO关于转移癌疗效判断标准进行评价,用卡方检验作统计分析。结果显示,大多数患者的疼痛缓解出现于用药后1~2.5个月,少数患者在用药后2周左右疼痛得以缓解,上述患者缓解的维持时间平均在1.25个月以上;180例患者中显效率为18.3%(33/180),有效率为62.2%(112/180),无效率为19.5%(35/180),⁸⁹Sr治疗骨转移癌的总有效率(显效率+有效率)为80.5%;治疗一次与治疗两次相比,其痛分度均有显著性差异($P<0.01$)。一小部分患者治疗前X线摄片显示的溶骨型病灶,治疗后已转变成硬化型,可见骨小梁有明显修复的征象;治疗后血液细胞学计数和肝肾功能与治疗前基础值比较,均无显著性差异。

2 评价⁸⁹Sr疗效的方法

2.1 SPECT骨扫描和碱性磷酸酶测定

范义湘等^[6]研究显示,73例前列腺癌骨转移患者接受⁸⁹Sr治疗前1周,行SPECT骨扫描对转移灶进行分级,用感兴趣区计数分别计算肿瘤/正常组织(T/NT)比值,测定骨型碱性磷酸酶,⁸⁹Sr治疗后第6个月重复上述观察,结果发现:①由治疗前的618个骨转移病灶(平均为8.6±7.4)减少为349个(平均为3.8±6.7);②T/NT比值由治疗前的5.36±4.67降低为3.17±2.95;③骨型碱性磷酸酶也从(28.4±14.8)μg/L降至(20.9±11.7)μg/L。SPECT骨显像和骨型碱性磷酸酶测定评估显示,⁸⁹Sr治疗后纠正了5例假阳性和6例假阴性结果。SPECT骨扫描发现,经⁸⁹Sr治疗后有70%的病例放射性浓聚降低,是肿瘤对治疗的反应所致^[2]。

2.2 用前列腺特异抗原水平监测治疗作用

Zyskowski等^[7]对50例用⁸⁹Sr治疗的前列腺癌骨转移患者进行了治疗后前列腺特异抗原变化与生存率之间相关性的研究,观察到30例患者前列腺特异抗原原有变化,其中14例在用药后前列腺特异抗原

降低,其平均生存时间为641d,16例前列腺特异抗原升高的患者其平均生存时间只有275d。

3 ⁸⁹Sr对骨转移癌患者白细胞和血小板的影响

用⁸⁹Sr治疗后,20%的骨转移癌患者白细胞和血小板与基础值相比无明显变化;骨髓中有转移者,血小板下降幅度小于20%。白细胞和血小板最低值出现于注射后第4~8周,约在第12周部分患者开始恢复到正常值。治疗中未发现需要临床处理的危急情况。

Deng等^[5]研究表明,610例患者用药后,其血液毒副作用较低(多数患者为轻至中度反应)。血小板计数降低率为25.5%,但1~2个月后可恢复到治疗的基础对照值。有学者^[4]观察了180例⁸⁹Sr治疗骨转移的结果,治疗后血液细胞学计数与治疗前基础值相比,均无显著性差异。

4 联合治疗

4.1 ⁸⁹Sr和二磷酸盐联用

脊髓压迫(spinal cord compression, SCC)的发生是骨转移癌最严重的并发症。Soerdjbalie-Maikoe等^[8]报道,⁸⁹Sr和二磷酸盐联合应用能减少前列腺癌骨转移对SCC的发病率:172例有骨转移的患者采用了药物或睾丸去势手术,在两年内有147例(占85%)最终发展成有进行性骨疼痛的骨转移癌,对131例骨转移癌并出现SCC的患者进行了治疗,其中10例作局部外照射治疗,46例用⁸⁹Sr治疗,57例静脉给予奥帕磷酸盐,9例口服奥帕磷酸盐,另外的9例患者用⁸⁹Sr加奥帕磷酸盐治疗,没有接受任何治疗的16例患者作为对照,结果131例患者经上述治疗后SCC的发病率为17%,16例对照组SCC的发病率达50%;局部外照射治疗的9例患者无1例发生SCC,⁸⁹Sr治疗的46例SCC发病率仅为4%,奥帕磷酸盐治疗组为21%。该组资料提示,局部外照射可以阻止SCC的发生,⁸⁹Sr治疗能显著降低SCC的发生,奥帕磷酸盐有降低SCC发生的作用,睾丸去势手术对降低SCC发生的可能性最低,如果局部外照射再加上⁸⁹Sr治疗,对于SCC的治疗效果将更加明显。

4.2 ⁸⁹Sr治疗与外照射治疗联用

Oosterhof等^[9]报道,对两组病例采用随机对照分析,一组101例患者静脉注射⁸⁹Sr,150MBq/人,

另一组 102 例患者以病灶为中心作局部外照射放疗。结果,外放疗的总生存期为 11 个月, ^{89}Sr 治疗的生存期为 7.2 个月;病情无进展的生存期和病情进展期的患者均无明显差异;患者主观感觉缓解率 ^{89}Sr 组为 34.1%,外放疗组为 33.3%;生化检测指标中外放疗组有 10% 的患者有副反应, ^{89}Sr 治疗组副反应率为 13%,二者的毒副作用无明显差别。

4.3 ^{89}Sr 治疗与化疗药物联用

Sciuto 等^[10]对采用低剂量卡泊金加 ^{89}Sr 治疗组成联合用药(148 MBq ^{89}Sr + 50 mg/m² 卡泊金)的 A 组与单独使用 ^{89}Sr 治疗(148 MBq ^{89}Sr + 安慰剂)的 B 组进行比较,观察治疗前列腺癌骨转移的临床效果,探讨两种方法缓解疼痛和抑制细胞生长的作用。结果, A 组疼痛缓解率为 91%, B 组为 3%,没有出现新发病灶的平均时间 A 组为 4 个月, B 组为 2 个月; A 组骨路疾病呈进行性发展为 27%, B 组为 64%; A 组治疗后的平均生存期为 9 个月, B 组 6 个月;根据世界卫生组织标准判断,两种治疗方法都有暂时和轻度血液毒副作用,但无显著性差异。因此,小剂量卡泊金能增强 ^{89}Sr 的疗效而无明显副作用,能够显著减轻骨疼痛,有抑制骨转移癌病灶继续发展的作用。

Pagliari 等^[11]对前列腺癌骨转移的患者采用 ^{89}Sr 加 2,2-二氟脱氧胞苷的治疗方案:于 1、8、15、43、50 和 57 d 用 2,2-二氟脱氧胞苷,第 8 日单独用 ^{89}Sr 2 MBq/kg。4 例患者用 2,2-二氟脱氧胞苷 600 mg/m²,并未出现副作用;11 例患者接受了 2,2-二氟脱氧胞苷 800 mg/m²,在该剂量范围内,血小板下降为 25×10⁹/L~50×10⁹/L,其中有 1 例患者血小板减少为 IV 级,4 例患者粒细胞低于 0.5×10⁹/L,并可恢复。800 mg/m² 2,2-二氟脱氧胞苷是能够耐受的剂量,因此 ^{89}Sr 加 2,2-二氟脱氧胞苷的治疗方案是可行的,其副反应率小于 10%。

综上所述,对于不同类型的恶性肿瘤,同时期内手术、放疗、化疗和放射性核素治疗是目前比较公认并较成熟的治疗方法,各自都有其优缺点,可依据患者具体情况选择其适合有效的方法,

更可以应用联合治疗,减少各自的副作用以达到最佳治疗效果。

参 考 文 献

- Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med*, 2005, 35(2): 152-158.
- Finlay IC, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2005, 6(6): 392-400.
- Kvinnslund Y, Bruland O, Moe L, et al. A method for measurement of the uptake patterns of two beta-emitting radionuclides in the same tissue section with a digital silicon detector: application to a study of $^{89}\text{SrCl}_2$ and $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ in a dog with spontaneous osteosarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(2): 191-197.
- Falkmer U, Jarhult J, Wersau P, et al. Systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol*, 2003, 42(5-6): 620-633.
- Deng HF, Zhang XY, Tan TZ, et al. Treatment of metastatic bone pain with Strontium-89. *J Nucl Med*, 2003, 44(5): 413.
- 范义湘, 罗荣成, 李贵平, 等. 骨显像联合 B-AKP 测定评价 ^{89}Sr 治疗前列腺癌骨转移疗效. *中华男科学*, 2004, 10(3): 178-181.
- Zyskowski A, Lamb D, Morum P, et al. Strontium-89 treatment for prostate cancer bone metastases, does a prostate-specific antigen response predict for improved survival?. *Australas Radiol*, 2001, 45(1): 39-42.
- Soerdjbalie-Maikoe V, Pelger RC, Lycklama à Nijeholt GA, et al. Strontium-89 (Metastron) and the bisphosphonate olpadronate reduce the incidence of spinal cord compression in patients with hormone-refractory prostate cancer metastatic to the skeleton. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(4): 494-498.
- 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. *Eur Urol*, 2003, 44(5): 519-526.
- Sciuto R, Festa A, Rea S, et al. Effects of low-dose cisplatin on ^{89}Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med*, 2002, 43(1): 79-86.
- Pagliari LC, Delpassand ES, Williams D, et al. A phase I/II study of strontium-89 combined with gemcitabine in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma and bone metastases. *Cancer*, 2003, 97(12): 2988-2994.

(收稿日期: 2006-10-30)