

## $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗肺癌骨转移 126 例疗效分析

郑航, 罗荣城, 范义湘 (南方医科大学南方医院肿瘤科, 广东 广州 510515)

**摘要:** **目的** 探讨  $^{89}\text{SrCl}_2$  治疗肺癌骨转移的疗效。 **方法** 不同病理类型肺癌骨转移患者 126 例, 按 148 MBq/ 人次确定给药剂量,  $^{89}\text{SrCl}_2$  由肘静脉一次性注射。以疼痛程度、疼痛频率及疼痛得分的变化衡量止痛效果, 以病灶数目或大小的变化判断病灶疗效, 比较不同病理类型肺癌疗效差异。 **结果** 治疗后 6 个月内, 疼痛减轻率为 70.6% (89/126), 其中消失率为 19.8% (25/126), 表明疼痛程度明显缓解 ( $u=5.361, P<0.01$ ); 78.6% (99/126) 的患者疼痛频率下降, 疼痛次数明显减少 ( $u=4.589, P<0.01$ ), 其中 25 例疼痛不再发作。疼痛评分由  $7.54\pm 3.29$  降低至  $4.19\pm 4.38$ , 降低显著 ( $t=6.865, P<0.001$ )。病灶数目或大小减少 25% 以上者占 45.2% (57/126)。 $^{89}\text{SrCl}_2$  对鳞癌疼痛程度、频率缓解分别为 85.7% (30/35) 和 88.6% (31/35), 病灶改善率为 57.1% (20/35)。各指标在 4 种肿瘤类型之间均无显著性差异 ( $P>0.05$ )。 **结论**  $^{89}\text{SrCl}_2$  对肺癌骨转移的疗效较好, 可缓解疼痛, 改善病灶;  $^{89}\text{SrCl}_2$  对不同病理类型肺癌骨转移疗效无明显差异。

**关键词:** 锶放射性同位素 / 治疗应用; 内照射治疗; 肺肿瘤; 骨肿瘤

中图分类号: R734.202; R738.1; R817.5 文献标识码: A 文章编号: 1000-2588(2004)10-1194-03

## Therapeutic effects of strontium-89 against osseous metastases of lung cancer: analysis of 126 cases

ZHENG Hang, LUO Rong-cheng, FAN Yi-xiang

Department of Oncology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the therapeutic effects of strontium-89 against osseous metastases of lung cancer. **Methods** A total of 126 patients with osseous metastases of lung cancer received strontium-89 treatment ( $^{89}\text{SrCl}_2$ ) at the dose of 148 MBq given through a single intravenous injection. The analgesic effect was evaluated by the changes in the degree, frequency and scores of the pain, and the therapeutic effect assessed by observing the changes in the number and volume of osseous lesions after therapy and compared between different pathological types of lung cancer by Ka-square test. **Results** Within 6 months after the injection, the total pain relief rate was 70.6% (89/126), including 25 (19.8%) cases with pain vanished, suggesting significant alleviation of the pain intensity by the treatment ( $u=5.361, P<0.01$ ). The frequency of pain was reduced in 78.6% (99/126) of the cases ( $u=4.589, P<0.01$ ), and the average score of pain decreased significantly from  $7.54\pm 3.29$  to  $4.19\pm 4.38$  ( $t=6.865, P<0.001$ ). The number and size of lesions decreased by more than 25% in 57 cases, showing a total efficacy rate of 45.2% (57/126). No significant difference was noted in the therapeutic effects among the 4 pathological types of lung cancer ( $P>0.05$ ). **Conclusions** Strontium-89 is effective for pain relief and tumor focus confinement in osseous metastases of lung cancer. No significant difference has been found in its effect between 4 different pathological types of lung cancer.

**Key words:** strontium radioisotopes/therapeutic use; internal radiotherapy; lung neoplasms; bone neoplasms

锶-89 是一种亲骨性放射性核素, 国外学者用于缓解骨转移瘤疼痛取得较好疗效。我科应用该药治疗肺癌骨转移 126 例, 现分析报道如下。

### 1 资料和方法

#### 1.1 临床资料

肺癌患者 126 例, 其中男 87 例、女 39 例, 年龄 24~76 岁, 平均  $(53.5\pm 16.5)$  岁。按病理类型分类: 腺癌 46 例, 鳞癌 35 例, 未分化癌 34 例, 鳞腺癌 11 例。所有患者均经肺部 CT、手术或活检证实, 表现一处或多处骨痛、X 线摄片或  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  全身骨显像证实存在

骨转移。

#### 1.2 适应证

患者主诉骨痛, 经化疗和放疗无效; 全身骨显像于骨痛部位可见  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  异常浓聚提示骨转移; 白细胞  $>3.0\times 10^9/\text{L}$ , 血小板  $>90\times 10^9/\text{L}$ ; 治疗前停止钙治疗。

#### 1.3 给药方法和剂量

$^{89}\text{Sr}$  的化学形式是  $^{89}\text{SrCl}_2$  注射液, 为无色透明液体, 无菌、无热原。按 148 MBq/ 人次确定给药剂量<sup>[1,2]</sup>, 由肘静脉一次性注射。治疗后 3~6 个月内随访患者症状、体征, 并对原骨痛部位进行 X 线摄片或  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  全身骨显像复查。

#### 1.4 止痛效果评定

参照文献 [3,4], 将治疗前后患者的疼痛程度分

收稿日期: 2004-03-23

作者简介: 郑航 (1965-), 男, 在读博士研究生, 主治医师, 电话: 020-61641655

为无痛、轻度、中度、重度和酷痛(疼痛难忍)5级,其量化值分别为0、1、2、3、4;疼痛发作频率分为不发作、偶发(少于1次/d)、少发(至少1次/d)、多发(1~3次/d)、持续(整天发作),其量化值分别为0、1、2、3、4。疼痛评分=疼痛程度量化值×疼痛频率量化值。治疗前后疼痛程度和频率变化采用等级资料的秩和检验,疼痛评分变化采用 $t$ 检验。

### 1.5 病灶疗效评价

根据治疗前后全身骨显像显示的病灶体积大小或病灶数目的变化<sup>[5,6]</sup>,将病灶疗效分为4级:I级为有效,所有转移灶消失;II级为显效,转移灶体积或数目减少50%以上;III级为好转,转移灶体积或数目减少25%以上;IV级为无效,转移灶体积或数目减少小于25%或无变化。

### 1.6 原发肿瘤病理类型与疗效的关系

计算并采用 $\chi^2$ 检验比较不同病理类型肺癌骨转移患者的疗效。

## 2 结果

### 2.1 止痛效果

治疗前病灶部位均有不同程度疼痛,治疗后7~35 d内疼痛开始减轻,至治疗后6个月内,89例患者疼痛出现缓解,缓解率为70.6%(89/126)。其中轻度疼痛由治疗前的18.3%(23/126)升高到61.1%

(77/126);有25例疼痛完全消失,消失率19.8%(25/126);7例酷痛患者均出现缓解。治疗后患者疼痛明显缓解( $t=5.361, P<0.01$ )。

治疗前患者中55.6%(70/126)疼痛为多发,不发作者为零;治疗后6个月内32例疼痛发作次数减少,减少率78.6%(99/126)。治疗后疼痛频率明显降低( $t=4.589, P<0.01$ )。

治疗前患者疼痛评分为1~16,平均 $7.54\pm 3.29$ ;治疗后疼痛评分为0~16,平均 $4.19\pm 4.38$ 。治疗后疼痛评分明显降低( $t=6.865, P<0.001$ )。

### 2.2 病灶疗效

根据治疗后3~6个月全身骨显像检查结果,按病灶疗效评价标准分类:I级0例,II级23例,III级34例,IV级69例,总有效者(II级+III级)为57例,占45.2%。69例无效患者中,有31例在复查期内病灶数目增多,或原有病灶变大。

### 2.3 原发肿瘤病理类型与疗效的关系

治疗后6个月内,从疼痛程度减弱率、疼痛频率降低率、病灶改善率各指标看,鳞癌组疗效最高,疼痛程度及频率缓解率分别为85.7%(30/35)和88.6%(31/35),病灶改善率为57.1%(20/35)。其他病理类型组疗效从高到低依次为鳞腺癌、未分化癌、腺癌(表1)。上述3个指标在4种肿瘤之间均无显著性差异( $P>0.05$ )。

表1 <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 对不同病理类型肺癌骨转移疗效比较

Pathological type	n	Degree of pain relief	Pain frequency reduced	Lesion improvement
Adenoma	46	29(63.0%)	33(71.7%)	19(41.3%)
Squamous carcinoma	35	30(85.7%)	31(88.6%)	20(57.1%)
Undifferentiated carcinoma	34	22(64.7%)	26(76.5%)	13(38.2%)
Adeno-squamous carcinoma	11	8(72.7%)	9(81.8%)	5(45.5%)

## 3 讨论

原发性肺癌患者约60%出现骨转移,骨转移所引起的难治性骨痛在肺癌患者的处理中是一个难题,其治疗通常需要采取多种措施,包括使用镇痛剂、外照射治疗、激素治疗、化疗以及外科手术治疗。放射性核素锶-89是一种新的、重要的治疗手段,有助于缓解骨痛和提高生活质量<sup>[2,7,8]</sup>。锶-89虽然为全身给药,但能聚集在骨转移灶内的活性成骨组织中,是一种有效的骨肿瘤的内照射治疗剂。在美国锶-89已由FDA批准进入临床应用<sup>[1]</sup>。锶-89具有亲骨性,注入体内以后,70%以上能集聚于骨,在骨转移瘤的浓聚量更高,达正常骨的3倍以上。借助锶-89产生的短

射程的 $\beta$ 射线,对病灶进行集中照射,使瘤体缩小、破坏,骨皮质张力减低;另一方面通过减轻溶骨作用从而减少瘤体致痛物质的产生而达到止痛目的<sup>[9,10]</sup>。本研究提示,<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗骨转移瘤止痛效果显著,治疗后6个月内,疼痛减轻率为70.6%,其中消失率达19.8%,使患者疼痛程度明显缓解。在疼痛程度减轻的同时,78.6%的患者疼痛频率下降,疼痛次数明显减少,其中25例疼痛不再发作。但Raddy等<sup>[11,12]</sup>报道锶-89治疗骨转移瘤止痛效率达91%,比本文结果高,可能所用剂量较大或与所采用的疼痛评价标准不同有关。部分患者对治疗无效,可能与病灶的严重程度有关,其恶化趋势超过了<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>所发挥的疗效。随

着疼痛程度的减弱,大部分患者疼痛发作次数也减少,疼痛评分降低显著,痛苦减轻。由于疼痛得到控制,患者睡眠、情绪好转,生活质量提高。

虽然目前对放射性核素治疗的病灶消退作用仍不能肯定,但 Turner 等<sup>[13,14]</sup>研究表明,核射线可使骨转移瘤病灶缩小、减少、钙化甚至消失,病灶总改善率达 44%。本研究 126 例患者中,治疗后 3~6 个月经 X 线摄影或全身骨显像复查,达 II 级疗效标准者 23 例, III 级者 34 例,总有效者 (II 级 + III 级) 为 57 例,达 45.2%。说明在部分患者,可以起到改善病灶的作用。69 例无效患者中,有 31 例在复查期内病灶数目增多或病灶变大。但无病例出现病灶完全消失。部分患者病灶改善程度与疼痛减弱程度不相符,25 例疼痛完全消失的患者中,无 1 例出现病灶完全消退。这可能与所采用的病灶疗效评价标准有关,即以病灶有无摄取 <sup>99m</sup>Tc-MDP 及其摄取强度判断病灶是否好转。而在 <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 治疗随访过程中,若病灶摄取 <sup>99m</sup>Tc-MDP 降低即被判断为好转,但有些病灶因治疗好转后,骨修复合成代谢和成骨活动增强,摄取 <sup>99m</sup>Tc-MDP 较治疗前增加而被判断为无变化甚至恶化,这样病灶疗效便降低了。

从目前研究的病例数目及随访期限统计,治疗后 6 个月内,<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 在鳞癌组疗效最高,其疼痛程度减轻率、疼痛频率降低率、病灶改善率等指标均高于其他类型肺癌组,分别达 85.7%、88.6% 和 57.1%,其次分别为鳞腺癌、未分化癌和腺癌,但目前尚难肯定存在显著性差异。虽然鳞癌为放疗中度敏感组织,而其他类型肺癌为低度敏感或不敏感组织<sup>[15]</sup>,但对于小剂量 <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 所产生的内照射而言,上述 4 种类型肿瘤是否在疗效上有显著差异,尚需进一步研究。

## 参考文献:

- [1] Lee CK, Aeppli DM, Unger J, *et al.* Strontium-89 chloride (Metastron) for palliative treatment of bone metastases. The university of Minnesota experience [J]. *Am J Clin Oncol*, 1996, 19(2): 102-7.
- [2] Saarto T, Janes R, Tenhunen M, *et al.* Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases [J]. *Eur J Pain*, 2002, 6(5): 323-30.
- [3] 林祥通. 关于放射性核素治疗骨转移瘤所致骨痛的疗效评价 [J]. *中华核医学杂志 (Chin J Nucl Med)*, 1995, 15(2): 123.
- [4] Gompakis N, Triantafyllou P, Sidi B, *et al.* Strontium-89 for palliation of bone pain [J]. *Med Pediatr Oncol*, 2003, 40(2): 136.
- [5] 谭天秩. <sup>153</sup>Sm-EDTMP 治疗骨转移瘤方案 [J]. *华西医学 (Huaxi Med J)*, 1995, 10(2): 228-30.
- [6] Kasalicky J, Krajska V. The effect of repeated strontium-89 chloride therapy on bone pain palliation in patients with skeletal cancer metastases [J]. *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(10): 1362-7.
- [7] McEwan AJ. Use of radionuclides for the palliation of bone metastases [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2000, 10(2): 103-14.
- [8] Sternberg AJ, Davies P, Macmillan C, *et al.* Strontium-89: a novel treatment for a case of osteosclerotic myeloma associated with life-threatening neuropathy [J]. *Br J Haematol*, 2002, 118(3): 821-4.
- [9] 金稚奎. 骨转移瘤的放射性核素治疗 [J]. *国外医学·放射医学核医学分册 (Foreign Med·Radiol Nucl Sect)*, 1995, 19: 145.
- [10] Turner SL, Gruenewald S, Spry N, *et al.* Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer [J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(3): 297-302.
- [11] Raddy EK, Robinson RG, Mansfield CM. <sup>89</sup>Sr for palliation of bone metastases [J]. *J Natl Med Assoc*, 1986, 78(11): 1027-31.
- [12] Giammarile F, Chauvot P. "Bone pain palliation with strontium-89 in children" [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1998, 30(3): 199-200.
- [13] Turner JH, Martindale AA, Sorby P, *et al.* <sup>153</sup>Sm-EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis [J]. *Eur J Nucl Med*, 1989, 15(12): 784-95.
- [14] Smeland S, Erikstein B, Aas M, *et al.* Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(5): 1397-404.
- [15] 谷铎之, 殷蔚伯, 刘泰福, 等. 肿瘤放射治疗学 [M]. 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997. 510-26.



(上接 1193 页)

- Zhong XY, Luo R, Lei ZX. Renal ischemic-reperfusion injury following hemorrhagic shock in rats: a experimental study [J]. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2002, 22 (5): 403-5.
- [8] 沈青, 姚裕家, 杨泽宏, 等. 斑蝥素抗肾小管上皮细胞低氧损伤研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(11): 858-9.
- Shen Q, Yao YJ, Yang ZH, *et al.* Preventive effect of cantharidin against hypoxic damage in renal tubular epithelial cells [J]. *Chin J Pediatr*, 2003, 41(11): 858-9.
- [9] Knapp J, Boknik P, Huke S, *et al.* Contractility and inhibition of protein phosphatases by cantharidin [J]. *Gen Pharmacol*, 1998, 31

(5): 729-33.

- [10] Pombo CM, Tsujita T, Kyriakis JM, *et al.* Activation of the ste20-like oxidant stress response kinase-1 during the initial stages of chemical anoxia-induced necrotic cell death [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(46): 29372-9.
- [11] Hong SJ. Inhibition of mouse neuromuscular transmission and contractile function by okadaic acid and cantharidin [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130(6): 1211-8.
- [12] Loisel TP, Boujemaa R, Pantaloni D, *et al.* Reconstitution of actin-based motility of *Listeria* and *Shigella* using pure proteins [J]. *Nature*, 1999, 401(6753): 613-6.