

二氯化锶联合唑来膦酸治疗多发性骨转移癌的疗效观察

任立杰¹, 李波², 朱秀冬¹

1. 即墨市人民医院肿瘤科, 山东 即墨 266200
2. 青岛市胶州中心医院肿瘤科, 山东 胶州 266300

【摘要】 为了比较二氯化锶(⁸⁹SrCl₂)和⁸⁹SrCl₂联合唑来膦酸治疗多发性骨转移癌的疗效,将80例多发性骨转移癌患者,随机分为A组(单独使用放射性核素⁸⁹SrCl₂治疗)和B组(⁸⁹SrCl₂联合唑来膦酸治疗)各40例,观察治疗后骨痛缓解和生活质量的情况,比较转移病灶骨代谢的变化和血液毒性反应。结果显示,A组治疗后总有效率72.5%(29/40),B组总有效率77.5%(31/40), $\chi^2=4.24$, $P<0.05$ 。A组生活质量改善率65.0%(26/40),B组改善率82.5%(33/40), $\chi^2=7.49$, $P<0.01$ 。两组转移病灶骨代谢治疗后有效率分别为45.0%和67.5%, $P<0.05$;血液毒性反应分别为22.5%和27.5%, $P>0.05$ 。初步研究结果提示,⁸⁹SrCl₂联合唑来膦酸治疗多发骨转移癌,可以增加止痛效果、提高患者生存质量,而不增加毒副反应,是一种较好的联合治疗方法。

中华肿瘤防治杂志,2010,17(19):1584—1585

Clinical effect of ⁸⁹SrCl₂ combined with zoledronic acid on treatment of multiple osseous metastasis

REN Li-jie¹, LI Bo², ZHU Xiu-dong¹

1. Department of Oncology, People's Hospital of Jimo, Jimo 266200, P.R. China
2. Department of Oncology, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Jiaozhou 266300, P.R. China

[ABSTRACT] The objective of this study was to compare the clinical effect of treating multiple osseous metastasis between ⁸⁹SrCl₂ and the association of ⁸⁹SrCl₂ and zoledronic acid. Eighty cases of multiple osseous metastasis were divided into two groups randomly, the group A was solely applied adionuclide ⁸⁹SrCl₂ and the group B was used the association of ⁸⁹SrCl₂ and zoledronic acid, and the condition of remission of bone ache and quality of life after the treatment were observed to compare the changing of bone metabolism of metastatic lesion and the reaction of hematological toxicity. The effective rate of relieving pain of group A was 72.5%(29/40), the effective rate of relieving pain of group B was 77.5%(31/40), $\chi^2=4.24$, $P<0.05$. The effective rate of improving of group A was 65.0%(26/40). The effective rate of improving of group B was 82.5%(33/40), $\chi^2=7.49$, $P<0.01$. The effective rates of bone metabolism of metastatic lesion after treatment were 45.0% and 67.5% ($P<0.05$) in the group A and group B, respectively, and the hematological toxicities were 22.5% and 27.5%, respectively ($P>0.05$). Applying the association of ⁸⁹SrCl₂ and zoledronic acid in the treatment of multiple osseous metastasis can increase the analgesic effect and improve of the quality of life furthermore, but not adding toxic and side reactions, so it is a better method of associated treatment.

Chin J Cancer Prev Treat, 2010, 17(19): 1584—1585

【关键词】 骨肿瘤/治疗;锶放射性同位素;二膦酸盐类;肿瘤,多原发性

[KEYWORDS] bone neoplasms/therapy; strontium radioisotopes; diphosphonates; neoplasms, multiple primary

【中图分类号】 R738.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673—5269(2010)19—1584—02

骨是恶性肿瘤转移的常见部位,常导致剧烈骨痛,尤其是多发性骨转移患者,临床处理困难。本研究分别用二氯化锶(⁸⁹SrCl₂)核素内放射治疗以及⁸⁹SrCl₂联合唑来膦酸治疗多发性骨转移癌患者各40例,结果总结报道如下。

【通讯作者简介】 任立杰,男,山东青岛人,副主任医师,主要从事肿瘤内科放射治疗的临床研究工作。

Tel: 86—735—88518911 E-mail: rljqd@126.com

1 对象与方法

1.1 病例选择及一般资料

即墨市人民医院 2003-03-01—2008-12-30 共收治骨转移癌患者80例。男52例,女28例。年龄35~71岁,中位年龄51.5岁。原发灶为肺癌35例,乳腺癌24例,前列腺癌10例,胃癌8例,宫颈癌3例。骨转移病灶2个的8例,3个的19例,4个的5例,>4个的48例。77例患者病灶分布集中在脊柱、肋骨和骨

盆,其中 17 例患者同时伴有四肢骨转移病灶,3 例患者病灶分布在四肢骨和颅骨。全组均为多发骨转移灶患者(≥ 2 灶)。停止放疗及化疗 >1 个月,血液学及肝、肾功能正常。疼痛分级方法采用 WHO 推荐的主诉疼痛分级方法^[1],治疗前疼痛 I 级 7 例,II 级 39 例,III 级 34 例。80 例患者随机分为单纯⁸⁹SrCl₂ 治疗组(A 组)及⁸⁹SrCl₂ 加唑来膦酸治疗组(B 组)各 40 例,两组患者在转移病灶数量、转移病灶位置、性别、年龄、病期、原发灶部位及疼痛分级方面接近, $P>0.05$,具有可比性。

1.2 方法

A 组采用⁸⁹SrCl₂ (由上海科兴药业公司提供),根据体质量 1.48~2.22 MBq/kg 静脉注射,每 3~6 个月 1 次。治疗 1 次者 31 例,2 次者 8 例,4 次者 1 例。B 组首先应用⁸⁹SrCl₂ 治疗,方法同 A 组,治疗 1 次者 32 例,2 次者 6 例,3 次者 2 例。首次注射⁸⁹SrCl₂ 2 周后开始应用唑来膦酸,4 mg 加入生理盐水 100 mL 中,静脉滴入 15 min。每 3~4 周 1 次。

1.3 疼痛疗效评价

治疗前及治疗 3~6 个月后进行止痛疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无效(NR)。CR 为疼痛基本消失;PR 为疼痛部位减少及程度减轻,或止痛剂用量明显减少;NR 为疼痛未减轻或加重、止痛剂维持原剂量或增加。总有效率为 CR+PR。

1.4 生存质量评价

治疗前及治疗 3~6 个月后进行生存质量评价,按 KPS 评分标准,增加 ≥ 20 者为显著改善,增加 10 者为改善,无变化者为稳定,减少 ≥ 10 者为下降。

$$\text{改善率}(\%) = \frac{\text{显著改善} + \text{改善}}{\text{总病例数}} \times 100\%$$

1.5 骨代谢改变

在治疗前及治疗 3~6 个月后的骨显像上勾画同一病灶的 9 个像素的感兴趣区(ROI),并以相同像素的 ROI 测量邻近正常骨或对侧骨正常区。ROI 内放射性比值=病灶 ROI 放射性计数/邻近正常骨或对侧骨正常区放射性计数。

1.6 血液毒性反应评价

全部患者在⁸⁹SrCl₂ 核素治疗后每 2 周复查血常规,唑来膦酸治疗后 1 周复查肝肾功能。评价标准参照 WHO (1991 年)急性和亚急性毒性反应表现和分度标准。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 11.0 统计软件包进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,进行治疗前后病灶 ROI 比值配对 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 止痛效果

A 组 40 例,CR 3 例(7.5%),PR 26 例(65.0%),NR 11 例(27.5%),总有效率 72.5%;B 组 40 例,CR 10 例(25%),PR 21 例(52.5%),NR 9 例(22.5%),总有效率 77.5%。两组止痛疗效比较差异有统计学意义, $\chi^2=4.24$, $P<0.05$ 。

2.2 生存质量变化

A 组显著改善、改善、稳定及下降者分别为 8、18、8 和 6 例,改善率 65.0%;B 组分别为 22、11、4 和 3 例,改善率 82.5%。两组比较差异有统计学意义, $\chi^2=7.49$, $P<0.01$ 。

2.3 骨代谢改变

A 组 40 例中,转移病灶骨代谢降低、全部或部分病灶缩小

的患者 18 例(45.0%),病灶代谢增高、无改变或病灶增大、新病灶出现 22 例(55.0%);B 组分别为 27 例(67.5%)和 13 例(32.5%)。两组比较差异有统计学意义, $\chi^2=4.11$, $P<0.05$ 。

2.4 血液毒性反应

两组均未见肝、肾功能受损。血液毒性反应为白细胞下降和血小板下降,均自行恢复正常。A 组血液毒性 9 例(22.5%),其中 I 度 8 例,II 度 1 例;B 组血液毒性反应 11 例(27.5%),均为 I 度。两组比较差异无统计学意义, $\chi^2=1.29$, $P>0.05$ 。

3 讨论

⁸⁹SrCl₂ 是一种发射 β 射线的放射性核素,具有亲骨性,注入体内后, $>70\%$ 集聚于骨,在骨转移瘤的浓聚量可高达正常骨的 2~25 倍,注射后 90 d,⁸⁹SrCl₂ 在骨转移灶内的滞留量仍可达到 20%~88%^[2],注射 1 次后镇痛效果可维持 3~6 个月^[3]。⁸⁹SrCl₂ 发射的 β 射线能杀灭肿瘤细胞,同时⁸⁹SrCl₂ 还可以降低碱性磷酸酶和前列腺素水平,减轻骨质溶解,促进骨质修复,降低血钙。

唑来膦酸为第 3 代双膦酸盐,对骨组织有亲和性和抑制骨吸收的活性。唑来膦酸具有诱导破骨细胞凋亡、抑制破骨细胞对骨重吸收、防止破骨细胞形成等作用,还能够抑制肿瘤细胞的骨侵犯^[4]。在 3 项包括 3 000 多例患者的研究中发现,唑来膦酸可以降低骨相关事件的发生率,延迟第 1 次骨相关事件发生的时间,并能缓解疼痛^[5]。本组患者单独使用⁸⁹SrCl₂ 和⁸⁹SrCl₂ 联合使用唑来膦酸治疗多发骨转移癌,B 组治疗效果较 A 组明显;应用全身骨显像以 ROI 技术观察两组患者治疗前后病灶骨代谢的变化,B 组较 A 组对骨转移病变的骨代谢改变影响明显,均提示⁸⁹SrCl₂ 联合唑来膦酸在治疗骨转移方面起到协同作用,止痛疗效与文献报道^[6] 相符。而在血液毒性反应方面,两组差异无统计学意义,且均自行恢复,可见唑来膦酸不加重⁸⁹SrCl₂ 血液毒性反应。

【参考文献】

- [1] Fuster D, Herranz D, Vidal-Sicart S, et al. Usefulness of strontium-89 for bone pain palliation in metastatic breast cancer patients[J]. Nuclear Medicine Communications, 2000, 21(7): 623-626.
- [2] Crawford E D, Kozlowski J M, Debruyne F M, et al. The use of 89Sr for palliation of pain from bone metastases associated with hormone refractory prostate cancer[J]. Urology, 1994, 44(4): 481-485.
- [3] Robinson R G, Preston D F, Schiefelbein M, et al. 89Sr therapy for the palliation of pain due to osseous metastases[J]. JAMA, 1995, 274(5): 420-424.
- [4] Ferretti G, Fabi A, Carlini P, et al. Zoledronic acid-induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients[J]. Oncology, 2005, 69(1): 35-43.
- [5] Smith M R. Zoledronic acid to prevent skeletal complications in cancer: Corroborating the evidence[J]. Cancer Treat Rew, 2005, 31(Suppl 3): 19.
- [6] 姚忠强,肖国有,李党生,等. ⁸⁹SrCl₂ 与唑来膦酸联合治疗转移性骨肿瘤的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(4): 293-295.

收稿日期: 2010-06-13 修回日期: 2010-08-28