·临床报道·

二氯化锶治疗转移性骨肿瘤 50 例

李海兵[1△] 王琤[1] 吴丽花[1]

［摘要］ **目的**:观察二氯化锶治疗转移性骨肿瘤患者的临床疗效及不良反应等。**方法**:选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月台州医院使用二氯化锶治疗转移性骨肿瘤患者 50 例,观察患者骨痛缓解率、影像学表现、临床疗效、生活质量及不良反应等。**结果**:50 例患者随访 3～20 个月,平均 10 个月。VRS 分级:Ⅲ级 9 例,Ⅱ级 18 例,Ⅰ级 15 例,0 级 8 例;无效 5 例,有效 20 例,显效 25 例。VRS 平均分由治疗前(8.07±1.35)分降低为治疗后(3.56±0.94)分。骨转移病灶疗效:恶化 5 例,无改变 6 例,部分缓解 24 例,完全缓解 15 例。生活质量:显著改善 12 例,改善 23 例,稳定 10 例,下降 5 例。Karnofsky 平均分由治疗前(63.15±1.79)分升高为治疗后(90.54±2.94)分。临床疗效:显效 20 例,有效 25 例,无效 5 例,治疗过程中无严重不良反应。**结论**:应用二氯化锶治疗转移性骨肿瘤可降低骨转移病灶发生率,缓解骨痛,降低骨骼相关事件发生率,毒副反应小,提高生活质量,疗效较好。

［关键词］ 转移性骨肿瘤;二氯化锶;临床疗效

［中图分类号］ R738.1 ［文献标志码］ B ［文章编号］1005-0205(2019)05-0061-03

肿瘤骨转移临床表现为重度骨痛、椎体转移导致的脊髓压迫、病理性骨折、高血钙等骨骼相关事件,是该类患者生活质量下降及死因之一,预后差,因此早期诊疗极为重要[1],主要疗法包括止痛药、化疗、放疗等。锶盐可以改善骨小梁微结构,降低骨转换,增加碱性磷酸酶活性、骨及骨胶原的合成[2]。近年本院使用二氯化锶治疗转移性骨肿瘤患者 50 例,疗效较好,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究方案获本院伦理委员会批准,所有患方同意并签署知情同意书。选取本院 2015 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 50 例转移性骨肿瘤患者:女 24 例,男 26 例;年龄 40～75 岁,中位数 67 岁;病程 3～36 个月,中位数 20 个月;随访时间 12～20 个月,中位数 15 个月。所有患者均行 PET-CT 及 ECT 等检查,符合下述诊断、纳入和排除标准,由同一组医护人员诊疗。

1.2 诊断标准

符合骨转移性癌痛诊断标准[3]:原发或复发晚期合并骨转移肿瘤患者,细胞或病理学确诊为恶性肿瘤;ECT:全身骨扫描显像见异常浓局灶确诊为骨转移,同时 X 线,CT,PET-CT 及 MRI 等影像学检查亦证实;转移部位伴有不同程度疼痛,视觉评定量表(VRS)分级评分法>3 分。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准;年龄>40 岁,病程>3 个月,预计生存时间>3 个月;外周血白细胞计数>3.5×10^9 个/L,血小板计数>90×10^9 个/L;心肝肾功能无严重损害;无病理性骨折或骨髓压迫征;治疗前 2 周停止钙剂治疗,1 个月内均未接受放化疗药物治疗;同意参与本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准

严重心肝肾功能障碍、治疗药物过敏史;存在精神意识、语言交流障碍不能自我评估疼痛程度者;治疗依从性差者等。

本组病例性别、平均年龄、原发肿瘤、转移灶和转移部位情况见表 1.

2 方法

2.1 治疗方法

在常规放化疗和 WHO 癌症疼痛三阶梯止痛的基础上应用二氯化锶(上海原子科兴药业,批号 H20041312),使用方法:根据体质量,按 1.48～2.22 MBq/kg每月 1 次静脉注射,治疗 3 次者 4 例,2 次者 10 例,1 次者 36 例[4]。每次治疗间隔 4～8 个月,影像学检查证实全身 3 处以上骨转移灶,每人每次按 148 MBq 剂量给药,根据疗效重复治疗间隔 3～6 个月,治疗前和治疗后每月监测血常规、血生化,2 个月后影像学复查。

[1] 浙江台州医院(浙江 临海,317000)

△通信作者 E-mail:254083113@qq.com

表 1 本组病例临床资料($\bar{x}\pm s$)

例数	性别比(男/女)	平均年龄/岁	原发肿瘤			转移灶		转移部位	
			乳腺癌	前列腺癌	肺癌	单发灶	多发灶	脊柱	长管骨
50	26/24	67.41±3.52	20	10	20	24	26	27	23

2.2 疗效评定方法

观察指标[5-7]:采用 VRS 分级法评估疼痛。Ⅲ级:重度疼痛,严重影响睡眠,需服用止痛药。Ⅱ级:中度疼痛,影响睡眠,需服用止痛药。Ⅰ级:轻度疼痛,可耐受。0 级:无痛。无效:疼痛分级无变化或上升。有效:疼痛分级下降一级。显效:疼痛分级下降二级。骨转移病灶疗效评价:恶化为出现新病灶或病灶增大。无改变:病灶无变化。部分缓解:溶骨性病灶体积部分缩减或密度减低或再钙化>4 周。完全缓解:影像检查所有病灶完全消失>4 周。采用 Karnofsky 评分评价生活质量:下降为分数≤10 分;稳定为分数无变化;改善为增加≥10 分;显著改善为增加≥20 分,评分越高表示功能状况越好,总分 100 分。临床疗效标准:无效为不能从事日常生活,临床主要症状无改善或加重;有效为通过扶助才能从事日常生活,临床主要症状明显改善;显效为独立从事日常生活,主要症状消失。按 WHO 毒性分级标准评定不良反应:观察用药后是否出现恶心呕吐、发烧、皮疹、胃肠道反应、肝肾异常、周围神经毒性、骨髓抑制和骨骼相关事件等。

3 结果

3.1 治疗前后 VRS,Karnofsky 评分和血象指标比较

本组治疗后 VRS 评分低于治疗前,Karnofsky 评分高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。本组患者 VRS 分级:Ⅲ级 9 例,Ⅱ级 18 例,Ⅰ级 15 例,0 级 8 例;无效 5 例,有效 20 例,显效 25 例。疼痛多数在治疗 1 周开始显效,持续时间 3~6 个月。治疗后 30 天血小板、白细胞与治疗前相比有所降低,但差异无统计学意义($P>0.05$),说明治疗对血液、骨髓无明显毒性反应,毒副反应以 1~2 度为主,3~4 度不良反应主要为白细胞减少,未发生因严重不良反应而终止治疗或死亡者,见表 2.

表 2 治疗前后 VRS,Karnofsky 评分和血象指标比较($\bar{x}\pm s$)

	VRS 评分		Karnofsky 评分		血小板/($10^9\cdot L^{-1}$)		白细胞/($10^9\cdot L^{-1}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
	8.07±1.35	3.56±0.94	63.15±1.79	90.54±2.94	143.67±40.88	141.82±37.65	6.53±1.03	5.97±1.36
t	1.27		7.93		12.56		1.32	
P	0.03		0.02		0.39		0.61	

3.2 治疗后骨转移灶、生活质量和临床疗效比较

本组骨转移病灶 5 例患者治疗后原转移病灶明显缓解,6 个月后出现新的疼痛部位,影像检查为新发骨转移灶,治疗后未出现放射性肺炎和病理性骨折等,见表 3.

表 3 治疗后骨转移病灶、生活质量和临床疗效比较(例)

骨转移病灶				生活质量				临床疗效		
恶化	无改变	部分缓解	完全缓解	显著改善	改善	稳定	下降	显效	有效	无效
5	6	24	15	12	23	10	5	20	25	5

4 讨论

骨转移癌痛发病机制为病变部位肿瘤及宿主细胞产生对破骨细胞具有刺激性的体液因子,破坏骨形成与骨吸收的平衡,损伤骨质,导致疼痛。临床症状是逐渐加重的顽固性骨疼痛与病理性骨折等不良骨骼相关事件,制动与休息均不能减轻,生活质量较差。骨转移机制是肿瘤细胞浸润至骨膜等组织转移到骨,释放可溶介质,激活成骨、破骨细胞,破坏骨吸收与骨形成的平衡,加强溶骨并造成骨破坏[8]。治疗原则:恢复功能、缓解疼痛、预防或延缓骨骼相关事件发生、提高生活质量、生存率。应用镇痛药物、激素等治疗可缓解部分疼痛,但不良反应明显。放疗可以杀死肿瘤细胞,作用时间久,预防病理性骨折发生,改善临床症状。

二氯化锶是一种半衰期为 56.2 d,发射 β 射线的一种能量为 1.46 MeV 放射性核素,具有较高的靶向性和良好的骨组织亲和性,注入人体后 70%以上集聚于骨组织,浓聚在所有能吸收外加钙并导致骨痛的病骨部位,骨转移瘤浓聚量是正常骨的 20 多倍,注入 3 个月后骨转移灶内滞留量仍然可达 12%~90%,可持久维持药效,是骨转移瘤首选靶向放疗药物,注射一次镇痛可维持 3~5 个月[9]。本研究镇痛 1 周开始显效,持续时间 3~6 个月,VRS 分级和评分均下降,有效率较高,提示镇痛效果较好且持续时间较长,镇痛机理可能主要是射线促使瘤体体积缩小、组织坏死,减低骨皮质张力镇痛;辐射抑制减少致痛性物质如白介素-2、前列腺素等产生;射线破坏肿瘤组织周围的痛觉传出神经镇痛;但该药对关节内骨转移、非承重部位、椎体转移止痛效果差,本组镇痛效果较差主要为脊柱肿瘤转移患者。

二氯化锶发射的 β 射线蓄积于瘤体后通过电离作用破坏瘤体组织,降低碱性磷酸酶和前列腺水平,减轻骨质溶解[10]。本研究显示二氯化锶对骨转移病灶有

效率较高，原因可能是该药在 6 个月内不间断地释放 β 射线，对骨转移灶的肿瘤细胞持续性杀伤，特异性地作用于骨的二磷酸化合物，降低癌细胞活性后将其杀死，延缓新的骨转移灶的出现。该药具有抗骨吸收和增加骨形成作用，增加骨重建和骨量，降低病理性骨折和骨髓压迫发生率等骨骼相关事件，改善骨微结构。Karnofsky 评分对骨转移灶转归与疼痛缓解均有影响，KPS 评分在 90～100 分临床疗效主要为显效，80～90 分临床疗效主要为有效，低于 70 分为无效，KPS 评分越高，骨转移灶转归与疼痛缓解疗效越好，本组有 5 例患者病情进展，病灶较前增大，考虑为肿瘤晚期治疗前转移灶太多疗效欠佳。该药镇痛和抑制骨转移病灶效果较好，减少麻醉镇痛药量，延缓新的骨转移灶出现，生活质量改善明显，从而提高临床疗效。

二氯化锶治疗骨转移癌时产生的 γ 射线少，所用小，射程有限，抑制骨髓作用小。本研究表明患者在治疗后 1 周及 1 个月时虽然有不同程度的血象降低，但仍在正常范围内，主要为一过性的血液毒性，治疗后 3 个月大部分患者血象基本在正常范围，抑制微小且可恢复，本研究显示二氯化锶治疗毒副反应较小。本研究不足之处在于缺乏多中心合作，样本量较小，肿瘤类型和分型偏少，研究时间偏短，需进一步深化研究。

本研究表明，应用二氯化锶治疗转移性骨肿瘤患者可降低骨转移病灶发生率，有效缓解疼痛，提高生活质量，毒副反应较小，疗效较好。

参考文献

[1] 张巍，阮广安. 89SrCl2 治疗肿瘤骨转移临床疗效评价分析[J]. 中国医学创新，2009，6(19)：181-183.

[2] 周莉，庞骁，陈勇，等. 89SrCl2 治疗恶性肿瘤骨转移的影响因素分析[J]. 安徽医学，2018，39(6)：683-686.

[3] 任立杰，李波，朱秀冬. 二氯化锶联合唑来膦酸治疗多发性骨转移癌的疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志，2010，17(19)：1584-1585.

[4] 白侠，王雪梅，张桃，等. 89Sr Cl2 治疗多发性骨转移癌的疗效分析[J]. 内蒙古医科大学学报，2013，12(6)：421-424.

[5] 郭佳，黄际远，戴庆靖，等. 二氯化锶联合唑来膦酸对乳腺癌转移性骨肿瘤患者缓解骨痛及生活质量的影响[J]. 中国地方病防治杂志，2017，32(3)：258-260.

[6] 李全发. 172 例恶性肿瘤骨转移临床分析[J]. 肿瘤基础与临床，2018，31(3)：264-266.

[7] 张孟伟，卢红，王留兴，等. 89SrCl2 联合局部放疗用于恶性肿瘤骨转移疼痛的回顾性分析[J]. 中国药房，2015，36(32)：4546-4548.

[8] 翟士军，万卫星，吴娜静，等. 89SrCl2 联合唑来膦酸治疗转移性骨肿瘤的疗效观察[J]. 中国辐射卫生，2013，22(4)：404-406.

[9] 杨传盛，李金伟，田克强，等. 89SrCl2 联合伊班膦酸钠治疗混合型骨转移癌的临床研究[J]. 医学信息，2015，28(47)：19-23.

[10] 古力努尔·哈布力哈吉，宗平，夏露花. 二氯化锶联合唑来膦酸治疗多发性骨转移癌的效果研究[J]. 世界最新医学信息文摘，2017，17(85)：119-124.

（收稿日期：2018-12-13）