

国外放射性核素 ^{89}Sr 治疗骨转移癌的进展

胡 疏, 邓候富

(华西医科大学第一临床医学院核医学科, 四川 成都 610041)

摘要: 简要介绍了国外放射性核素 ^{89}Sr 在缓解骨痛及治疗骨转移癌中的应用。

关键词: ^{89}Sr ; 治疗; 骨转移癌

中图分类号: R 817.8 R 730.55 文献标识码: A 文章编号: 1000-7512(2000)02-0106-05

恶性肿瘤骨转移的发病率很高。中国每年新增 2 百万癌症患者, 其中有 1 百万骨转移癌患者。尸检证实, 50% 的患者伴有骨转移。肺癌、乳腺癌、前列腺癌患者中, 约 70% ~ 85% 的患者有骨转移^[1]。有资料表明, 70% 以上的转移癌患者有骨疼痛。在晚期恶性肿瘤的治疗中, 顽固性骨疼痛是内科、肿瘤科医师最棘手的问题之一。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, 它们均可出现严重副作用或治疗失效。 ^{89}Sr 是一个发射纯 β 射线的放射性核素, β 射线的能量为 1.46 MeV, 半衰期为 50.5 d。 ^{89}Sr 注射后很快由骨摄取, 在正常骨内的生物半衰期为 14 d, 在转移灶内的生物半衰期大于 50 d。 ^{89}Sr 的停留时间很长, 可能是从正常骨中释放的 ^{89}Sr 出现再循环, 而由转移灶重新摄取之故。随着时间的延长, ^{89}Sr 被更深层的骨母细胞置换而不是停留在骨表面。自美国 FDA 批准 ^{89}Sr 的应用以来, ^{89}Sr 在治疗骨转移及缓解骨痛方面发挥了重要作用。虽然主要问题仍是药物的剂量学, 但由于受许多因素的影响, 要准确计算剂量比较困难。尽管如此, ^{89}Sr 治疗骨转移癌仍然受到患者的欢迎, 为放疗、化疗失败的晚期肿瘤患者提供了一种可供选择的治疗手段。

1 ^{89}Sr 在骨及骨肿瘤中的吸收剂量

1.1 骨肿瘤内的吸收剂量

由于 ^{89}Sr 不发射 γ 射线, 要注射示踪剂量的 $^{85}\text{SrCl}$ 才能观察其在组织内的分布。注射后 1 周采集血液、尿液标本。注射后 8 周得到了转移骨及正常骨的 ^{85}Sr 分布结果。结果表明 ^{89}Sr 从正常骨的清除较快, 而从转移灶内的清除很慢^[2]。

利用 ^{85}Sr 能初步估计 ^{89}Sr 释放到骨转移灶的吸收剂量, 肿瘤骨与正常骨摄取比为 $(2 \sim 25)/1$, 肿瘤骨的吸收剂量为 $[(25 \pm 4) \sim (231 \pm 56)] \times 10^{-8} \text{ Gy/Bq}$, 中位数吸收剂量为 $68 \times 10^{-8} \text{ Gy/Bq}$ ^[3]。也可以通过在转移癌中直接测定放射性而确定给予 ^{89}Sr 以后的全身总吸收剂量。用 ^{89}Sr 治疗以后的病人, 从转移病灶和正常骨部位作切片, 每张为 5~8 mm; 用闪烁计数器测定 β 射线的计数。事先用加样器将已知的 ^{89}Sr 转运到牛的多孔骨薄片上作为校正。转移病灶中的放射性为 2.3~240 MBq/kg, 总吸收剂量为 1.3~64 Gy ($18 \pm 16 \text{ Gy}$); 正常骨的总吸收剂

收稿日期: 1999-11-25; 修回日期: 2000-01-27

作者简介: 胡疏(1970~), 女(汉族), 重庆合川人, 在读硕士研究生, 临床核医学专业

量为 $1.1 \pm 0.4 \text{ Gy}$, 其在转移灶与正常骨中的含量比为 $(8 \pm 4) \sim (40 \pm 25) \text{ } 1^{[4]}$ 。

1.2 骨、骨髓的吸收剂量

动力学研究表明, 在成骨细胞区域 ^{89}Sr 的滞留时间为 100 d。Breen 等^[3]用 $^{85}\text{SrCl}$ 计算 34 例前列腺癌病人的骨、骨髓吸收剂量。肿瘤骨的吸收剂量为 $[(25 \pm 4) \sim (231 \pm 56)] \times 10^{-8} \text{ Gy/Bq}$, 肿瘤与骨髓的吸收剂量比为 10 : 1。

2 ^{89}Sr 的临床应用

2.1 ^{89}Sr 对骨痛的缓解作用

文献^[5~10]利用 ^{89}Sr 治疗了 1 097 例骨转移癌患者, 其治疗剂量为 $37.0 \sim 399.6 \text{ MBq}$ 。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%)和乳腺癌患者中疗效最佳(有效率 89%)。在治疗前后分别对患者的疼痛日记、服用止痛药数量、睡眠类型、系列骨扫描及 Karnofsky 评分等进行登记。疼痛及镇痛标准分为: 显效——Karnofsky 评分增加, 疼痛记分下降(4)或镇痛记分下降(1); 部分显效——Karnofsky 评分增加, 疼痛记分下降(2或3分), 镇痛记分无明显变化; 无效——以上参数无改变或恶化。结果表明: 疼痛缓解维持时间为 3~12 月(平均 6 月), 止痛药用量减少 25% 以上, 行为评分(Karnofsky)改善 20% 以上; 有 40.7% 患者疼痛轻度改善, 47.5% 明显改善(10% 患者疼痛消失), 7.6% 无改善。 $^{89}\text{SrCl}$ 治疗一次后平均无痛时间为 3.3 ± 2.3 月。在随访 3 年的一些患者中, 对那些首次从 ^{89}Sr 治疗中获益而无骨髓抑制征象的病人成功地进行了 5 次 $^{89}\text{SrCl}$ 重复治疗。其疼痛缓解的时间呈持续增加, 疼痛消失的维持时间延长(乳腺癌患者由首剂给予后的 3.1 ± 0.5 月延长到第 5 次 $^{89}\text{SrCl}$ 治疗后的 5.3 ± 2.4 月)。

Ruchali 等^[11]治疗了 204 例骨转移癌病人, 其中 20 例按 1.11 MBq/kg 用药, 另外 184 例按 1.48 MBq/kg 用药。重复给药的间隔时间为 3 个月, 按 1.11 MBq/kg 作为重复给药的剂量。有 43 例病人接受 2 次治疗, 6 例接受 3 次治疗, 6 例接受 4 次治疗, 1 例接受 6 次治疗, 另外 1 例接受 8 次治疗。注射 ^{89}Sr 以后几天, 约有 1/3 的病人疼痛很快缓解, 或者明显缓解或者消失。缓解消失的维持时间为 1~15 个月, 平均 3~6 个月。在注射 ^{89}Sr 以后, 10%~20% 的前列腺癌病人几天内疼痛增加, 这是反跳现象或骨疼闪烁(Pain Flare), 其机理尚不清楚。Robbinson 等^[12]还用每次 148 MBq 作为标准剂量, 随访观察治疗结果以及后期给予重复用药的可能性。结果表明: 标准剂量的临床效果与上述剂量范围的结果基本相同。Robbinson 等建议: 为防止疼痛复发, 每 3 个月提供重复治疗, 可以阻止疼痛的发生。

2.2 ^{89}Sr 的治疗作用

已发现的前列腺癌患者约 50% 处于晚期, 且 25% 已发生骨转移。在常规治疗(内分泌治疗和放、化疗)失败的前列腺癌患者中, ^{89}Sr 治疗效果较好。因为 ^{89}Sr 是一种类似钙离子的放射性药物, 能选择性地被成骨细胞活性增高的骨组织吸收^[13]。用完全反应率(CR)和部分反应率(PR)作为判断标准, 经 ^{89}Sr 治疗后, 316 例前列腺癌患者的完全反应率为 88% (279/316)。Ruchali 等^[11]治疗了 204 例病人, 他们的平均生存期为 6.09 个月。华西医科大学附一院核医学科用 ^{89}Sr 治疗了 120 例骨转移癌患者, 用 X 射线照片、CT 或者 MRI 以及骨显像随访治疗效果。结果表明: 一些患者已经生存了 2 年, 原 X 射线上的溶骨型病灶已经转换成硬化型改变, 可以看见有明显的骨小梁的修复。

Kloiber 等^[14]对 10 例骨转移癌病人进行了 ^{89}Sr 治疗前、后的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨显像对比研究。一次治疗后 4 个月, 发现同一部位病灶中的放射性减少 80%, 损害区与正常骨的放射性比明显下降。有 9 例病人的血清碱性磷酸酶含量降低。X 光照片提示, 某些患者原来的溶骨性损害已转化成硬化型, 有再钙化征象。同时还发现, 许多病人使用 ^{89}Sr 以后, 肿瘤标识物如前列腺特异抗原 PSA, 碱性和酸性磷酸酶都有降低。

1998 年, Baziotis 等在 ^{89}Sr 注射后 1 周对 7 例患者进行了 ^{89}Sr 韧致辐射显像, 所有患者都

有异常摄取, 并与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMDP 显像结果基本一致, 未观察到新的转移灶。韧致辐射显像还能直接证实转移灶对 ^{89}Sr 的选择性局部摄取^[15]。

根据观察, 用行为评分 (Karnofsky Performance Score, KPS) 可以评估生存率及疼痛反应。101 例前列腺癌骨转移患者都用 148MBq 的 ^{89}Sr 治疗, 其中 28 例 KPS ≥ 60 , 这组患者中位数生存期为 17.5 周。在这组患者的亚组分析中, KPS ≥ 50 时对疼痛反应偏低 (40%), 平均生存期为 12.5 周。治疗前 KPS ≥ 60 的患者用 ^{89}Sr 治疗后平均生存期为 20.5 周。由此可知, 治疗前 KPS ≥ 50 的患者不宜用 ^{89}Sr 治疗, 而 KPS ≥ 60 者则必须逐例进行基本分析, 以决定 ^{89}Sr 是否为最合理的治疗措施^[16]。

3 ^{89}Sr 对白细胞和血小板的影响

用 ^{89}Sr 治疗以后, 有 20% 的病人白细胞和血小板与基础值比较无明显变化, 20% 的病人白细胞和血小板有降低, 肿瘤细胞已转移到骨髓的患者, 其血小板计数降低较明显; 骨髓中无肿瘤细胞浸润的患者, 其血小板下降的幅度小于基础值的 20%, 但 1~2 月后又恢复到治疗前的水平, 无 1 例病人出现临床症状而需输入血小板。研究表明, 在常规治疗失败的前列腺癌患者中, 给予 1.5MBq/kg ^{89}Sr 或按推荐剂量为 150MBq 一次注射后 3 个月, 其毒性较低。在重复治疗时血小板计数在 $100 \times 10^9/\text{L}$ 以上。因此可进行不短于 3 个月间歇的重复治疗^[17]。另外, 尽管 20%~30% 患者血小板、白细胞计数有所下降, 但这些下降是可逆的^[18]。一般在用药后 4~8 周白细胞和血小板有减少, 12 周后部分患者已恢复到正常。以三个月为间隔时间, 重复注射有多达 10 次以上的患者 (占有 $^{89}\text{SrCl}$ 治疗中的 3.9%)。重复用药时, 限制血小板计数为 $60 \times 10^9/\text{L}$, 白细胞的下限为 $2.4 \times 10^9/\text{L}$ 。也观察到这些重复治疗者的白细胞及血小板计数与基础值比较下降了至少 25%, 这种一过性的中等程度的血液学变化与 ^{89}Sr 治疗密切相关, 但未发现导致严重骨髓抑制的病例^[5]。Tennvall^[19]对 8 例前列腺癌骨转移患者每隔 4 周用 100MBq $^{89}\text{SrCl}$ 治疗一次, 共治疗了 3 次, 12 周内的累积剂量为 300MBq; 另外 3 例患者一次性静脉注射 200MBq。结果表明, 静脉注射 3 次 300MBq 和 1 次 200MBq 的 ^{89}Sr 都能缓解骨疼痛, 未发现明显毒性。

在连续进行 $^{89}\text{SrCl}$ 治疗的过程中, 只有一名前列腺癌骨转移患者用外照射治疗后, 仍有显著骨痛, 然后给予 ^{89}Sr 治疗。由于血小板减少而有鼻出血。该患者在注射 ^{89}Sr 后 36 d 死于全身出血。这虽然不可能建立起 ^{89}Sr 和 DIC 之间的必然联系, 但医务工作者应警惕与原发疾病有关的并发症, 而这些并发症随时都可能会迅速发生^[20]。 ^{89}Sr 所发射的 β 射线对医院的工作人员、家庭成员和火葬场的工作人员都没有辐射危害。

4 ^{89}Sr 治疗与放疗的关系

放射治疗在癌症症状的缓解方面起重要作用, 90% 有症状的骨转移病人经低剂量、短疗程放疗后都有所减轻。治疗有效的患者中有半数获得完全的疼痛缓解。一次 800 cGy 的吸收剂量所达到的疼痛控制可以与大剂量、较长周期放疗所达到的治疗效果相媲美。镇痛剂无法控制的多发性转移所引起的疼痛可采用单剂量半身照射治疗: 600 cGy 作上半身 (脐以上) 照射及 800 cGy 作下半身 (脐至股骨中段) 照射能使 73% 患者的疼痛得到一定程度的缓解^[21]。对 27 例患者应用半身放疗 (HB I) 与对 51 例患者应用放射性核素 ^{89}Sr 治疗作了比较。根据可能的预后因子 (临床表现、骨扫描结果中病灶多少、年龄、组织学和激素治疗有效期维持时间) 将患者进行配对, 以使选择上的偏倚所产生的影响减小到最低程度。半身放疗患者和配对的 ^{89}Sr 治疗患者在治疗后 3 个月, 都可以使疼痛缓解。缓解率分别为 63% 和 52%。以上两组患者的平均生存期相似, 分别为 20 周和 21 周。未配对的 ^{89}Sr 组显示出更好的疗效, 96% 患者疼痛缓解, 平均生存期为 59 周。半身放疗与配对的 ^{89}Sr 组更需要输血 (50%), 而未配对的 ^{89}Sr 组输血的比

例较低(仅为 25%)。尽管常规应用了镇吐治疗, 仍有 37% 的半身放疗患者出现恶心或呕吐。Dearnaley^[22]采用 6~ 8 Gy (600~ 800 rad) 的单侧外放疗与用 55.1~ 111 MBq 的⁸⁹Sr 治疗作比较, 发现疼痛缓解和生存时间都相同。因此⁸⁹Sr 是与半身放疗同样有效的治疗方法。⁸⁹Sr 治疗不仅能解除由骨转移导致的疼痛, 还可能阻碍新的疼痛病灶出现, 并能减少病理性骨折^[21]。

为了保持病人能下床活动和病变尽可能消失, 应尽早使用外照射和⁸⁹Sr 联合治疗^[23]。使用低剂量 Carboplatin (卡铂) 作增敏剂, 15 个病人在 7 和 21 天时按每个病人每平方米给予 Carboplatin (卡铂) 100 mg 后再给予 148 MBq ⁸⁹Sr, 另外 15 个病人只用 148 MBq ⁸⁹Sr。用药后 8 周测定对疾病的反应。对于幸存的 27 个病人作了评价。24 名患者对治疗有反应(74%, 24/27)。用 Carboplatin 加⁸⁹Sr 者, 其生存期为 8.1 月。比单纯用⁸⁹Sr 治疗(生存期为 5.7 月)的效果要好^[24]。对有压迫症状的骨转移患者采用⁶⁰Co 或者直线加速器放疗的同时又加⁸⁹Sr 联合治疗, 均收到了较好效果。

对于不同类型的恶性肿瘤, 在不同时期内对不同的治疗方法反应不一样, 患者的全身状况、免疫功能、营养、内分泌、心理及精神因素等, 都对肿瘤的生长或消退产生调控作用。除了手术、放疗、化疗和放射性核素治疗这些方法外, 免疫治疗、内分泌治疗、中药治疗、发热、激光治疗、介入治疗等多学科治疗已经成为当今治疗肿瘤的重要体系。这些治疗方法对不同部位、不同临床分期的患者, 显示出各种治疗方法的优缺点, 为恶性肿瘤的治疗开辟了新的途径。核医学的医师应该主动地向临床科室渗透, 与多学科配合治疗, 这样对患者的预后将起到决定性的作用。

参考文献:

- [1] Petrovich Z, Baert L, Bagshaw MA, et al. Adenocarcinoma of the Prostate: Innovations in Management. *Am J Clin Oncol*, 1997, 20: 11~ 19
- [2] Blake GM, Zivanovic MA, Lewington VJ, et al. Measurement of the Strontium Plasma Clearance Rate in Patients Receiving ⁸⁹Sr Radionuclide Therapy[J]. *Eur J Nucl Med*, 1989, 15: 780~ 783
- [3] Breen SI, Powe JE, Porter AT, et al. Dose Estimation in Strontium-89 Radiotherapy of Metastatic Prostatic Carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 1992, 33: 1316~ 1323
- [4] Ben-josef E, Maughan RL, Vasan S, et al. A Direct Measurement of Strontium-89 Activity in Bone Metastases[J]. *Nucl Med Commun*, 1995, 16: 457~ 463
- [5] Kasalicky J, Karajská 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: 1362~ 1367
- [6] Pons F, Herranz R, Garcin A, et al. Strontium-89 for Palliation of Pain From Bone Metastases in Patients With Prostate and Breast Cancer[J]. *Eur J Nucl Med*, 1997, 24: 1210~ 1214
- [7] Uchiyama M, Narita H, Makino M, et al. Strontium-89 Therapy and Imaging With Bremsstrahlung in Bone Metastases[J]. *Clin Nucl Med*, 1997, 22: 605~ 609
- [8] Robinson RG, Preston DF, Bzster KG, et al. Clinical Experience With Strontium-89 in Prostatic and Breast Cancer Patients[J]. *Semin Oncol*, 1993, 20: 44~ 48
- [9] Robinson RG, Blake GM, Preston, et al. Strontium-89: Treatment Results and Kinetics in Patients With Painful Metastatic Prostate Cancer in Bone[J]. *Radiographics*, 1989, 9: 271~ 281
- [10] Robinson RG, Spicer JA, Preston DF, et al. Treatment of Metastatic Bone Pain With Strontium-89[J]. *Int J Rad App Instrum*, 1987, 14: 219~ 222
- [11] Ruchail K, Correns HJ, Schuerer M, et al. Results of a Double Blind Study of ⁸⁹-strontium Therapy of Skeletal Metastases of Prostatic Carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med*, 1998, 14: 344~ 351
- [12] Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, et al. Strontium 89 Therapy for the Palliation of Pain Due to Osseous Metastases[J]. *JAMA*, 1995, 274: 402~ 424
- [13] Bos SD. An Overview of Current Clinical Experience With Strontium-89[J]. *Prostate Suppl*, 1994, 5: 23~ 26

- [14] Kliber R, Molnar CP, Barnes M, et al. Sr-89 Therapy for Metastatic Bone Disease: Scintigraphic and Radiographic Follow-up[J]. Radiology, 1987, 163: 719~ 723
- [15] Baziotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, et al. Strontium-89 Chloride in the Treatment of Bone Metastases From Breast Cancer[J]. Oncology, 1998, 55: 377~ 381.
- [16] Scheler K, Bastin K. Strontium-89 for Symptomatic Metastatic Prostate Cancer to Bone: Recommendation For hospice Patients[J]. Hosp J, 1996, 11: 1~ 10
- [17] Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 Chloride for Pain Palliation in Prostatic Skeletal Malignancy[J]. Br J Radiol, 1991, 64: 816~ 822
- [18] Robinson RG. Strontium-89-precursor Targeted Therapy for Pain Relief of Blastic Metastatic Disease[J]. Cancer, 1993, 72: 3 433~ 3 435
- [19] Tennvall J, Darte L, Lundgren R, et al. Palliation of Multiple Bone Metastases From Prostatic Carcinoma With Strontium-89[J]. Acta Oncol, 1988, 27: 365~ 369
- [20] Leong C, McKenzie MR, Coupland DB, et al. Disseminated Intravascular Coagulation in a Patient With Metastatic Prostate Cancer: Fatal Outcome Following Strontium-89 Therapy[J]. J Nucl Med, 1994, 35: 1 662~ 1 664
- [21] Hoegler D. Radiotherapy for Palliation of Symptoms in Incurable Cancer[J]. Cur Probl Cancer, 1997, 21: 129~ 183
- [22] Dearnaley DP, Bayly Rj, A'Hern RP, et al. Palliation of Bone Metastases in Prostate Cancer: Hemibody Irradiation or Strontium-89[J]. Clin Oncol, 1992, 4: 101~ 107.
- [23] De Ruyscher D, Spass P, Specenier P. The Treatment of Osseous Metastases of Nonhormone-refractory Prostate Cancer With External Beam Radiotherapy and Strontium-89[J]. Acta Urol Belg, 1996, 64: 13~ 19
- [24] Sciuto R, Maini CL, Tofani A, et al. Radiosensitization With Low-dose Carboplatin Enhances Pain Palliation Radioisotope Therapy With Strontium-89[J]. Nucl Med Commun, 1996, 17: 799~ 804

The Advances of ^{89}Sr Therapy in Bone Metastases in Abroad

HU Shu, DENG Hou-fu

*(Department of Nuclear Medicine, the First University Teaching Hospital,
West China University of Medical Science, Chengdu 610041, China)*

Abstract: The application of ^{89}Sr in relieving bone pain and therapying bone metastasis in abroad are introduced in brief

Key words: ^{89}Sr ; bone metastases; therapy