

·论著·

$^{89}\text{SrCl}_2$ 与唑来膦酸联合治疗乳腺癌转移性骨肿瘤的疗效分析

刘超 邓智勇 刘鹏杰 贾莉

【摘要】目的 探讨放射性核素二氯化锶($^{89}\text{SrCl}_2$)联合唑来膦酸治疗激素依赖型乳腺癌转移性骨肿瘤的临床疗效。**方法** 回顾性分析 64 例激素依赖型乳腺癌转移性骨肿瘤患者的临床资料,将所有患者分为 3 组: $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组 22 例;唑来膦酸治疗组 21 例; $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合唑来膦酸治疗组 21 例;观察治疗后转移病灶疗效、骨痛缓解情况、生活质量状况、骨髓抑制反应情况。**结果** $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗骨转移病灶有效率为 36.4%(8/22),视觉模拟评分下降率为 77.3%(17/22),全身状况 KPS 评分提高率为 63.6%(14/22),27.2%(6/22)的患者出现骨髓抑制反应;唑来膦酸治疗后骨转移病灶有效率为 33.3%(7/21),视觉模拟评分下降率为 71.4%(15/21),全身状况 KPS 评分提高率为 52.4%(11/21),19.0%(4/21)的患者出现骨髓抑制反应; $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合唑来膦酸治疗骨转移病灶有效率为 42.9%(9/21),视觉评分下降率为 90.5%(19/21),全身状况 KPS 评分提高率为 90.5%(19/21),33.3%(7/21)的患者出现骨髓抑制反应。**结论** $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合唑来膦酸对激素依赖型乳腺癌转移性骨肿瘤的疗效明显,不良反应小,联合治疗效果优于 $^{89}\text{SrCl}_2$ 和唑来膦酸单独治疗。

【关键词】 乳腺肿瘤;肿瘤转移;骨肿瘤;二氯化锶;唑来膦酸

Analysis on the curative effect of combination therapy with zoledronic acid and $^{89}\text{SrCl}_2$ on bone tumor with breast cancer metastasis Liu Chao, Deng Zhiyong, Liu Pengjie, Jia Li. Department of Nuclear Medicine, Yunnan Provincial Tumor Hospital, Kunming 650118, China

Corresponding author: Deng Zhiyong, Email: 13888158986@163.com

【Abstract】Objective To discuss the clinical effects of radionuclide $^{89}\text{SrCl}_2$ combined zoledronic acid treatment for hormone dependent breast neoplasm metastatic osteoma. **Methods** Clinical data of 64 patients with hormone dependent breast neoplasm metastatic osteoma were analyzed retrospectively. All of these patients were divided into 3 groups: one group of 22 cases treated with $^{89}\text{SrCl}_2$ ($^{89}\text{SrCl}_2$ group); another group of 21 cases treated with zoledronic acid (zoledronic acid group); and the last group of 21 cases treated with $^{89}\text{SrCl}_2$ and zoledronic acid (combination group). Then patients' metastatic lesion curative effects, the condition of bone pain remission, quality of life and bone marrow inhibitory reaction after treatment were observed. **Results** The effective rate, visual analogue scale decline rate, whole body KPS score increase rate and bone marrow inhibitory reaction rate of the $^{89}\text{SrCl}_2$ group were 36.4% (8/22), 77.3% (17/22), 63.6% (14/22), 27.2% (6/22), and which were 33.3% (7/21), 71.4% (15/21), 52.4% (11/21), 19.0% (4/21) and 42.9% (9/21), 90.5% (19/21), 90.5% (19/21), 33.3% (7/21) in zoledronic acid group and combination group respectively. **Conclusion** $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with zoledronic acid on treating hormone dependent breast neoplasm metastatic osteoma has significant curative effect, and can relieve pain with less adverse reactions, and the combined treatment effects are better than that of $^{89}\text{SrCl}_2$ or zoledronic acid alone.

【Key words】 Breast neoplasms; Neoplasms metastasis; Osteomas; $^{89}\text{SrCl}_2$; Zoledronic acid

骨转移的发生率比肺和肝脏的肿瘤转移要高许多, 约占所有乳腺癌患者的 70%^[2]。女性乳腺癌患者常接受内分泌辅助治疗, 体内雌激素水平下降, 随后出现骨钙质减少和骨质疏松, 由于骨质疏松及转移性骨肿瘤会导致骨折, 严重影响中老年妇女的健康和寿命, 因此, 它的防治已成为迫切需要解决的问题^[3]。临床上乳腺癌传统的治疗方法有药物止痛、放疗、化疗及手术等, 但疗效不佳^[4]。本研究采用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合唑来膦酸治疗激素依赖型乳腺癌转移性骨肿瘤, 疗效较为满意, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院激素依赖型乳腺癌转移性骨肿瘤女性患者 64 例, 平均年龄为 (60.3 ± 11.4) 岁, 将患者分为 3 组: $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组 22 例, 平均年龄为 (58.4 ± 10.2) 岁; 唑来膦酸治疗组 21 例, 平均年龄为 (61.2 ± 11.6) 岁; $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合唑来膦酸治疗组(以下简称联合治疗组)21 例, 平均年龄为 (62.6 ± 13.1) 岁。

所有患者的原发病灶均经病理或细胞学检查确诊, 全身骨骼转移病灶经 $^{99\text{Tc}}\text{-MDP}$ 骨显像、X 射线检查或 CT、MRI 证实。患者需行血常规检查, $\text{WBC} > 4.0 \times 10^9$ 个/L, 血小板计数 $> 100 \times 10^9$ 个/L, 血红蛋白计数 > 10.0 g/L, 肝、肾功能基本正常, 无病理性骨折或脊髓压迫症, 化疗或大面积放疗停止 > 1 个月, 患者预期生存期 > 3 个月。

1.2 方法

$^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组: 22 例患者均采用 $^{89}\text{SrCl}_2$ (成都中和高通同位素股份有限公司) 静脉一次性给药, 按体质量 $2.22 \sim 2.96$ MBq/kg 进行注射, 用量 $111 \sim 185$ MBq, 平均 148 MBq, 治疗后 3 个月复查全身骨显像。

唑来膦酸治疗组: 21 例患者均采用唑来膦酸(江苏恒瑞医药公司提供)4 mg 加入 100 ml 生理盐水, 稀释后进行静脉滴入, 每次静脉滴入 20~30 min, 每月 1 次, 每月 1 个周期, 连续治疗 3 个周期。

联合治疗组: 21 例患者均先采用唑来膦酸治疗组的治疗方法给予治疗, 治疗 6 d 后再按照 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组的治疗方法进行治疗。

所有患者在治疗前均签署了知情同意书。

1.3 随访时间

治疗后开始随访, 3 个月后复查全身骨显像 1

次, 观察骨转移灶有无缩小、变淡或消失, 并记录 1 次患者疼痛反应、患者全身状况评分, 一个月后复查血常规和肝肾功能。

1.4 疗效评价标准

治疗后评价骨转移灶的标准分为 3 级: I 级为有效, 骨显像示骨转移灶消失或减少; II 级为稳定, 骨显像示转移灶无明显缩小或增大; III 级为无效, 骨显像示转移病灶增大或增多。疼痛评分: 采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)(0~10 分)法。全身状况 Karnofsky(KPS)评分: < 40 分生活不能自理; 40~70 分生活能自理, 但需要别人照顾; 70~100 分有症状或体征, 但能正常活动。治疗后评分增加 10 分为生活质量及体力状况提高, 无变化为生活质量及体力状况稳定, 减少 ≥ 10 分为生活质量及体力状况下降。骨髓抑制反应: 轻度反应 WBC 为 $(3.0 \sim 3.9) \times 10^9$ 个/L、血小板计数为 $(75 \sim 99) \times 10^9$ 个/L; 中度反应 WBC 为 $(2.0 \sim 2.9) \times 10^9$ 个/L、血小板计数为 $(50 \sim 74) \times 10^9$ 个/L; 重度反应 WBC 为 $(1.0 \sim 1.9) \times 10^9$ 个/L、血小板计数为 $(25 \sim 49) \times 10^9$ 个/L。

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病灶疗效

$^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组: 22 例患者中有效 8 例、稳定 8 例、无效 6 例, 有效率为 36.4%(8/22); 唑来膦酸治疗组: 21 例患者中有效 7 例、稳定 4 例、无效 10 例, 有效率为 33.3%(7/21); 联合治疗组: 有效 9 例、稳定 8 例、无效 4 例, 有效率为 42.9%(9/21)。联合治疗组有效率均高于单独治疗组, 但差异无统计学意义($\chi^2 = 4.675$, $P > 0.05$)。

2.2 各组治疗前和治疗后的疼痛评分

$^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组: 治疗前疼痛评分为 6.55 ± 1.65 , 治疗后为 4.09 ± 1.72 ; 唑来膦酸治疗组: 治疗前疼痛评分为 6.38 ± 1.72 , 治疗后为 5.38 ± 1.99 ; 联合治疗组: 治疗前疼痛评分为 6.52 ± 1.75 , 治疗后为 2.71 ± 1.62 。各组治疗前与治疗后的疼痛评分比较, 差异均有统计学意义($t = 4.799, 2.072, 7.321$, P 均 < 0.05)。

2.3 各组患者的全身状况 KPS 评分

$^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组: KPS 评分提高 14 例, 无变化或下降 8 例, 评分提高率为 63.6%; 唑来膦酸治疗组: KPS 评分提高 11 例, 无变化或下降 10 例, 评分提高率为 52.4%; 联合治疗组: KPS 评分提高 19 例, 无变化或下降 2 例, 评分提高率为 90.5%。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组比唑来膦酸治疗组的 KPS 评分提高率要高, 但差异无统计学意义 ($\chi^2=0.559$, $P>0.05$); 而联合治疗组则显著高于 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组 ($\chi^2=4.337$, $P<0.05$) 及唑来膦酸治疗组 ($\chi^2=7.467$, $P<0.05$), 差异有统计学意义。

2.4 各组患者的骨髓抑制反应

$^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗组: 6 例出现骨髓抑制反应 (27.2%), 其中 5 例为轻度反应, 1 例为中度反应; 唑来膦酸治疗组: 4 例出现骨髓抑制反应 (19.0%), 均为轻度; 联合治疗组: 7 例出现骨髓抑制反应 (33.3%), 其中 5 例为轻度, 2 例为中度。各组差异均无统计学意义, 且经过对症治疗后血象均恢复正常。

3 讨论

$^{89}\text{SrCl}_2$ 是一种发射纯 β 射线的亲骨性放射性核素, 静脉注射后在血液内清除较快, 具有靶向性, 能够特异性聚集于骨病变部位, 在骨骼转移灶内的摄取量是正常骨骼的 2~25 倍, 其肿瘤/骨髓放射比 $>10^{[5]}$, 因而绝大部分辐射剂量在病灶内释放, 巨大的电离作用可使瘤体破坏、骨皮质的张力减低。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 同时还可降低碱性磷酸酶和前列腺素水平, 有利于减轻骨质溶解, 促进骨质修复, 降低血钙, 从而达到止痛作用。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 物理半衰期为 50.6 d, 在病灶内滞留时间较长, 注射 $^{89}\text{SrCl}_2$ 后 90 d, 其在骨转移灶内滞留量仍可达到 20%~88%, 可持久地维持药效^[6], 对病灶起到足够的照射作用, 使瘤体缩小甚至消失。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 发射的 β 射线能量为 1.46 MeV, 在骨内平均射程仅 3 mm, 对周围组织及环境的影响较小^[7]。

唑来膦酸的咪唑侧链上含有两个氮原子, 其主要药理作用是通过抑制破骨细胞的活化和抑制未成熟破骨细胞的增生来抑制骨再吸收, 减少骨基质生长因子的释放及抑制癌细胞黏附于骨基质^[8-9]。唑来膦酸具有高度的骨亲和力, 能优先被运到骨质破坏部位, 牢固地吸附在骨小梁的表面, 通过与骨骼

的结合阻滞矿物质骨和软骨的再吸收, 阻挡破骨细胞对骨的破坏溶解, 抑制破骨细胞对骨小梁的溶解和破坏; 同时被具有破骨作用的破骨细胞摄取, 抑制破骨细胞的活性并诱导破骨细胞凋亡^[10]。唑来膦酸可以降低血清钙和磷的水平, 增加尿钙和磷的排泄, 使肿瘤相关高钙血症患者的血钙水平恢复正常。还可以通过诱导细胞凋亡或抑制血管生长, 直接影响肿瘤细胞生长^[11-12]。

骨质疏松是乳腺癌患者接受内分泌治疗后出现的不良反应, 而乳腺癌晚期患者在骨质疏松症状的基础上又有骨转移病灶, 无疑加大了患者疼痛及骨折的风险。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 与唑来膦酸均有较强的亲骨性, 能够有效地在骨肿瘤转移病灶上起作用。本研究结果提示, 在唑来膦酸治疗后 6 d 给予 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗, 疗效显著, 治疗前后患者的 VAS 疼痛程度均有明显缓解, 且差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 全身状况 KPS 评分提高率为 90.5% (19/21), 比任何单独治疗组的 KPS 评分提高率都高, 且差异均具有统计学意义。此结果一方面表明两者结合非但未出现竞争抑制作用, 反而在疗效方面具有较好的协同作用, 通过两种药物的作用机制分析其原因可能是唑来膦酸抑制破骨细胞的活性并诱导成骨细胞强力亲和钙盐来修复破损的骨骼细胞, 而 $^{89}\text{SrCl}_2$ 与钙化学性质相似, 则 $^{89}\text{SrCl}_2$ 被当作钙盐被唑来膦酸更好地吸收到转移病灶当中, 从而两者更好协同治疗骨骼转移病灶; 另一方面表明 $^{89}\text{SrCl}_2$ 与唑来膦酸联合治疗在骨髓抑制不良反应上也并未出现毒性反应累加, 各组差异均无统计学意义; 提示 $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合唑来膦酸治疗乳腺癌转移性骨肿瘤是一种安全、有效的治疗方法, 可提高治疗效果和患者的生存质量。

参 考 文 献

- [1] Kozlow W, Guise TA. Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2005, 10(2): 169-180.
- [2] Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(8): 584-593.
- [3] 吕靖, 马彩玲. 绝经后骨质疏松症的治疗新进展[J]. 医学综述, 2007, 13(1): 62-63.
- [4] 刘鹏熙, 周瑞芳, 许锐, 等. 唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗乳腺癌骨转移性疼痛的近期疗效观察[J/OL]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, (4): 402-406[2014-01-13]. <http://cjbdcn.cn/index.asp>.

- [5] Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(6): 392-400.
- [6] 潘中允. 放射性核素治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 217.
- [7] 翟士军, 万卫星, 吴娜静, 等. $^{90}\text{SrCl}_2$ 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.
- [8] Body JJ. Clinical research update; zoledronate[J]. *Cancer*, 1997, 80(8 Suppl): S1699-1701.
- [9] Skerjance A, Berenson J, Hsu C, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(2): 154-162.
- [10] Neville-Webbe HI, Coleman RE. The use of zoledronic acid in the management of metastatic bone disease and hypercalcaemia[J]. *Palliat Med*, 2003, 17(6): 539-553.
- [11] Matsumoto S, Kimuta S, Seqawa H, et al. Efficacy of the third-generation bisphosphonate, zoledronic acid alone and combined with anti-cancer agents against small cell lung cancer cell lines[J]. *Lung Cancer*, 2005, 47(1): 31-39.
- [12] Croucher P, Jagdev S, Coleman R. The anti-tumor potential of zoledronic acid[J]. *Breast*, 2003, 12 Suppl 2: S30-36.

(收稿日期: 2014-02-13)

(上接第 284 页)

染色作为细胞衰老的生物学标志^[2]。p16 在许多细胞进入衰老时均过度表达, 其持续表达导致了细胞衰老。在本研究中, 通过脂质体介导的质粒转染组 SA- β -Gal 染色阳性细胞百分比较照射组明显降低, 说明转染后 p16 表达降低, 衰老在一定程度上被抑制。

本研究初步探讨了 RNA 干扰沉默 p16 基因表达可以抑制 MEF 细胞的衰老, 为后续相关研究提供了实验基础。

参 考 文 献

- [1] Alcorta DA, Xiong Y, Phelps D, et al. Involvement of the cyclin-dependent kinase inhibitor p16(INK4a) in replicative senescence of normal human fibroblasts[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(24): 13742-13747.
- [2] 邢文英, 金辉, 丁一. 衰老相关- β -半乳糖苷酶和 P16 在老年大鼠脾内的表达及意义[J]. *解剖学杂志*, 2008, 31(4): 486-488.
- [3] Dang LT, Kondo H, Aoki T, et al. Engineered virus-encoded pre-microRNA (pre-miRNA) induces sequence-specific antiviral response in addition to nonspecific immunity in a fish cell line: convergence of RNAi-related pathways and IFN-related pathways in antiviral response[J]. *Antiviral Res*, 2008, 80(3): 316-323.
- [4] 路璐, 黄颂, 李德冠, 等. ^{137}Cs γ -射线诱导小鼠胚胎成纤维细胞衰老模型的建立[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(1): 87-89.
- [5] Dimri GP, Lee X, Basile G, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(20): 9363-9367.
- [6] Ye C, Zhang X, Wan J, et al. Radiation-induced cellular senescence results from a slippage of long-term G2 arrested cells into G1 phase[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(9): 1424-1432.
- [7] Zou Y, Zhang N, Ellerby LM, et al. Responses of human embryonic stem cells and their differentiated progeny to ionizing radiation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 426(1): 100-105.
- [8] 王月英, 吴红英, 李德冠, 等. 不同剂量 ^{137}Cs γ 射线照射对小鼠造血系统的影响[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2013, 37(1): 1-4.

(收稿日期: 2013-12-03)