

氯化锶 [^{89}Sr] 治疗转移性骨肿瘤专家共识 (2017 年版)

中华医学会核医学分会转移性骨肿瘤治疗工作委员会

通信作者:李亚明, Email: ymli2001@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.008

Expert consensus on strontium-89 chloride treatment of bone metastases (2017) The Chinese Society

of Nuclear Medicine Working Committee for Treatment of Bone Metastasis

Corresponding author: Li Yaming, Email: ymli2001@163.com

一、前言

60%~90%晚期癌症患者会发生骨转移。骨转移肿瘤的主要症状为逐渐加剧的顽固性疼痛、活动受限,并可导致功能障碍、病理性骨折、脊髓和神经压迫以至截瘫、高血钙症等不良事件。疼痛如果得不到缓解,导致或加重患者的焦虑、抑郁,患者的生活质量明显降低。肿瘤骨转移患者目前可以选择的治疗方法有:放射性药物靶向治疗、手术、外放射、双膦酸盐、化疗、止痛药物等^[1]。

放射性药物靶向治疗的主要目标为:(1)缓解疼痛,恢复功能,改善生活质量;(2)预防和治疗骨相关不良事件;(3)控制肿瘤进展,延长生存期^[2-6]。

氯化锶 [^{89}Sr] (以下简称“ ^{89}Sr ”)治疗骨肿瘤的研究和应用已有 70 多年历史。1989 年和 1993 年 ^{89}Sr 分别在英国和美国应用于临床。我国生产的 ^{89}Sr 于 2004 年获国家药监局批准应用于临床^[7-8]。

制定本共识的目的是指导临床评估和筛选适合接受 ^{89}Sr 治疗的肿瘤骨转移患者、掌握实施 ^{89}Sr 治疗的相关信息及方法、了解和评估治疗结局。

二、 ^{89}Sr 治疗骨肿瘤的原理

1. ^{89}Sr 的物理半衰期 50.5 d, β 射线最高能量 1.46 MeV, 平均能量 0.58 MeV, 骨组织中的射程约 3 mm。通过高通量反应堆辐照高纯度的锶 [^{88}Sr], 发生 $^{88}\text{Sr}(n, \gamma)^{89}\text{Sr}$ 反应获得 ^{89}Sr 。氯化锶 [^{89}Sr] 的分子式为 $^{89}\text{SrCl}_2$, 相对分子质量为 159。

2. ^{89}Sr 的生物学特性及骨肿瘤病灶浓聚 ^{89}Sr 的机制。锶在元素周期表中与钙同族,其体内代谢特点与钙相似。肿瘤细胞破坏骨组织,导致成骨修复活跃,骨组织代谢增高,浓聚大量的 ^{89}Sr 。病变骨组织与正常骨组织的摄取比为 2:1~25:1; ^{89}Sr 在正常骨的有效半衰期 14 d, 在肿瘤骨转移灶内的有效半衰期长于 50 d, 因此可使病灶获得较高的辐射吸收

剂量,所以能获得较好疗效。 ^{89}Sr 与 $^{99}\text{Tc}^m$ -亚甲基二膦酸盐(methylene diphosphonate, MDP)在体内的分布相似, $^{99}\text{Tc}^m$ -MDP 骨显像可显示病变部位并同时预测 ^{89}Sr 在病灶中的摄取程度; ^{89}Sr 注射后几个小时内,未被骨转移灶和骨组织摄取的 ^{89}Sr 70%~90% 通过泌尿系统排泄^[9-11]。

3. ^{89}Sr 治疗骨肿瘤缓解疼痛及治疗病灶的机制。 ^{89}Sr 发射的 β 射线集中照射病变组织,抑制和杀灭肿瘤细胞,发挥缓解骨痛、抑制骨转移灶生长的作用。目前认为其止痛的可能机制为:(1) ^{89}Sr 治疗使瘤体缩小,减轻了受累骨膜和骨髓腔的压力;(2) 辐射生物效应干扰了神经末梢去极化的过程,影响了疼痛信号的传导;(3) 辐射生物效应抑制缓激肽和前列腺素等炎性疼痛介质的产生^[9-11]。

三、 ^{89}Sr 治疗骨肿瘤的适应证和禁忌证^[1,12]

1. 适应证。(1) 诊断明确的多发性骨转移肿瘤, $^{99}\text{Tc}^m$ -MDP 骨显像证实骨转移病灶处有浓聚。即使 X 线检查为溶骨性病灶,只要骨显像该病灶浓聚 $^{99}\text{Tc}^m$ -MDP, ^{89}Sr 治疗就可能获得疗效。(2) 原发性骨肿瘤未能手术切除或术后残留病灶或伴骨内多发转移者, $^{99}\text{Tc}^m$ -MDP 骨显像证实病灶处有浓聚。(3) 治疗前 1 周内的血红蛋白 $>90 \text{ g/L}$, 白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9/\text{L}$, 血小板 $\geq 80 \times 10^9/\text{L}$ 。

2. 禁忌证。(1) 绝对禁忌证。妊娠或哺乳期患者。(2) 相对禁忌证。由于放射性药物可能产生的骨髓毒性,血细胞计数低至一定范围是使用 ^{89}Sr 的相对禁忌证,但目前还未明确定义相关指标准确的低限。在没有合并慢性弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的情况下,权衡利弊,血细胞计数的下限可放宽至:白细胞总数 $>2.4 \times 10^9/\text{L}$, 血小板 $\geq 60 \times 10^9/\text{L}$ 。

血肌酐 $>180 \mu\text{mol/L}$ 和(或)肾小球滤过率

(glomerular filtration rate, GFR) < 30 ml/min 的患者应避免接受⁸⁹Sr 治疗。脊髓压迫和病理性骨折急性期患者应避免单独接受⁸⁹Sr 治疗,也不宜用于预期生存短于 8 周的患者。

四、治疗方案

1. 患者准备。一般无需特殊准备。注射⁸⁹Sr 前后适量饮水,正常饮食;患者于治疗前 8 周内行全身骨显像;1 周内完成血常规和生化检查;双膦酸盐对⁸⁹Sr 疗效无影响,可同时应用^[1];签署知情同意书。

2. ⁸⁹Sr 的活度及给药方法。⁸⁹Sr 活度:常用剂量为 1.48~2.22 MBq/kg,成人一般为 148 MBq/次。临床结果表明,低于 1.11 MBq/kg 缓解疼痛的疗效不好,过大剂量不但加重经济负担和不良反应,而且疗效并不随剂量的增加而提高^[1,12]。给药方法:一次静脉缓慢注射给药(1~2 min)。应先建立静脉通道便于注射后用生理盐水冲洗,避免⁸⁹Sr 注射液渗漏。发生渗漏后局部热敷可加快药物吸收,降低局部辐射剂量。

3. 重复治疗的指征及方案。第一次治疗疗效好,骨痛未完全消失或复发,可重复治疗;⁸⁹Sr 重复治疗间隔 3 个月或更长时间;对于第一次注射后无反应的患者,第二次治疗 50% 的患者可获得疗效^[12]。

4. 治疗注意事项^[1,12]。须在具有放射防护措施的场所,由具有相关资质的医护人员来完成⁸⁹Sr 的治疗;⁸⁹Sr 治疗前后行局部放疗是安全的,但治疗前后 3 个月内应避免行大野放疗(半身放疗);在⁸⁹Sr 治疗前 4~8 周内、治疗后 6~12 周内应停用具有长效骨髓抑制作用的化疗药物;DIC 是⁸⁹Sr 治疗后引起严重血小板减少症的危险因素,在⁸⁹Sr 治疗前应行凝血功能检测以排除亚临床 DIC,尤其应注意近期有血小板急剧降低的患者;应排除非骨肿瘤导致的骨痛患者,如脊髓压迫、肿瘤组织压迫等;如受肿瘤侵犯的骨骼有 50% 以上的骨质破坏(尤其是四肢骨),或者伴有病理性骨折,应避免单独使用⁸⁹Sr 治疗。

五、疼痛反应的评价标准

根据《临床诊疗指南核医学分册》^[11]标准,进行疼痛分级、疗效评价和疼痛反应评价。

疼痛分级:Ⅰ级无疼痛;Ⅱ级轻度疼痛,能忍受,睡眠不受干扰,不需服用止痛剂;Ⅲ级中度疼痛,正常生活和睡眠受到干扰,要求服用止痛剂;Ⅳ级重度疼痛,正常生活和睡眠受到严重干扰,须用较大剂量止痛剂。疗效评价:Ⅰ级:所有部位的骨痛完全消失;Ⅱ级至少有 25% 以上部位的骨痛消失或骨痛明显减轻,必要时服用少量止痛剂;Ⅲ级骨痛减轻不明

显,或无任何改善,甚至加重。

六、疗效评价

⁸⁹Sr 治疗疼痛缓解率平均为 76%;疼痛完全缓解率平均为 32%;使用止痛药降低率 71%~81%。⁸⁹Sr 治疗不同肿瘤骨转移的疗效无显著差异。有效的患者治疗后 2~7 d 约 64% 的患者出现疗效,治疗后 4 周 90% 的患者出现疗效,疼痛缓解一般可持续 3 个月,报道疼痛缓解持续最长时间可达 15 个月。经⁸⁹Sr 治疗后患者生活质量可获得显著改善,行为能力评分可提高 20% 以上^[3]。

有利于⁸⁹Sr 疗效的因素:早期转移灶较少的患者可能获得更好的疗效;预期存活时间更长,身体一般状况好的患者可能获得更好的疗效;骨显像放射性浓聚强的病灶可能获得更好疗效。⁸⁹Sr 疗效的不利因素:使用⁸⁹Sr 的活度不当;广泛的骨转移;骨转移灶中有软组织病变组织;血液毒性;放射抵抗。

5%~10% 的患者在⁸⁹Sr 注射后出现短暂的疼痛加重,称之为反跳痛或称骨痛闪烁现象,一般发生在注射后 3~6 d,持续约 2~7 d,通常预示可获得较好的疗效,如果出现疼痛加重,可加大止痛药用量或将止痛药升级^[1,12]。

关于⁸⁹Sr 对于骨转移肿瘤病灶的治疗作用,国内外文献均有报告。⁸⁹Sr 治疗后患者的部分病灶⁹⁹Tc^m-MDP 骨显像的放射性摄取降低;X 线检查显示病灶缩小,溶骨性病灶有再钙化征象;部分患者骨转移灶数目减少,有的患者甚至骨转移灶完全消失。部分前列腺癌骨转移患者⁸⁹Sr 治疗后骨痛缓解伴随前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)降低^[13-15]。但⁸⁹Sr 对于骨肿瘤转移灶的治疗作用以及对于肿瘤标志物的影响尚缺乏多中心的前瞻性随机对照大样本研究证据。

七、不良反应及处理

1. 未见⁸⁹Sr 导致过敏、消化道反应及肝肾功能损害的报道。

2. 血液学毒性反应。注射⁸⁹Sr 后部分患者会出现骨髓抑制,但骨髓严重抑制的发生率较低。白细胞和血小板可比治疗前降低 20%~30%,一般治疗后 10~16 周恢复正常^[3]。

中华医学会核医学分会 2015 年启动的⁸⁹Sr 治疗骨肿瘤多中心临床试验,根据常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE),结果显示,⁸⁹Sr 治疗后主要为 CTCAE 1~2 级的骨髓抑制,出现 CTCAE 3~4 级骨髓抑制不到 5%。

CTCAE1~2 级的骨髓抑制的患者,可采用口服药物治疗,如给予升白细胞药物及补充铁剂等,一般 10~16 周内即可恢复到治疗前水平。CTCAE3~4 级骨髓抑制的患者,应根据病情分别输红细胞或血小板,选择性使用促红细胞生成素、集落刺激因子、重组人白细胞介素 11 或重组人血小板生成素注射治疗。CTCAE4 级粒细胞减少的患者,无论有无发热,必须预防性使用抗生素。对 CTCAE3~4 级血小板减少的患者,还应注意避免剧烈运动,防止受伤,避免增加腹压的动作,保持大便通畅和镇咳,减少黏膜损伤的机会。

骨髓抑制与骨肿瘤病灶对骨髓的破坏、已行的放疗或化疗、患者的一般状况及⁸⁹Sr 治疗相关,所以治疗前应评价导致骨髓抑制的危险因素。目前尚无很好的指标预测骨髓抑制的发生, Furubayashi 等^[16]研究发现⁸⁹Sr 治疗之前 ALP 增高与骨髓抑制相关。如果患者因放化疗发生过 CTCAE3~4 级骨髓抑制,提示骨髓造血细胞敏感,⁸⁹Sr 治疗时可预防性采取升白细胞、血小板等措施。

3. 病理性骨折、脊髓压迫。如果有即将出现病理性骨折、脊髓压迫风险的患者,原则上是不适宜单独使用⁸⁹Sr 治疗,因为⁸⁹Sr 治疗导致的局部放射性水肿有可能增加骨折或加重脊髓压迫风险,在治疗前,特别是针对椎体和负重骨骼的病变,应利用影像学检查进行评估。某些慢性脊髓压迫患者经风险评估后,可考虑⁸⁹Sr 与高剂量糖皮质激素联合治疗,并密切随访观察^[1,12]。

八、⁸⁹Sr 与其他方法联合治疗

1. ⁸⁹Sr 与双膦酸盐联合治疗:唑来膦酸与⁸⁹Sr 联合应用可以提高骨转移灶对⁸⁹Sr 的摄取从而提高疗效,其可能的机制是唑来膦酸抑制破骨细胞活性,促进成骨修复。Wang 等^[17]的研究纳入 180 例非小细胞肺癌骨转移患者,组 1 唑来膦酸与⁸⁹Sr 联合治疗、组 2 唑来膦酸治疗、组 3 ⁸⁹Sr 治疗、组 4 未治疗。结果显示:4 组发生第 1 次骨不良事件的时间分别为 15、12、9 和 8 个月;总存活期分别为 17、16、12 和 12 个月;年不良事件发生率分别为 22.4%、55.6%、75.6%和 91.1%。提示唑来膦酸与⁸⁹Sr 联合治疗肿瘤骨转移可以明显提高疗效,且未发现不良反应增加。高瞻等^[18]认为⁸⁹Sr 联合依班膦酸钠是治疗骨转移性癌疼痛较为有效和可行的方法。联合用药临床疗效优于单独用药。

2. ⁸⁹Sr 联合放疗。对于单发病灶或多个病灶分布在较局限的部位的患者,外放疗具有优势。对于多

发转移,⁸⁹Sr 治疗优势明显。⁸⁹Sr 与外放疗可以分别使用,或者是依次使用,也可以联合使用。Heianna 等^[19]的研究纳入 45 例肿瘤骨转移患者,其中 17 例患者外照射联合⁸⁹Sr 治疗,⁸⁹Sr 在放疗开始的前 1 d 注射或在放疗过程中注射,余 28 例仅⁸⁹Sr 治疗,疼痛缓解率分别为 88.2%和 60.7%,2 组间血液的不良反应差异无统计意义。

3. ⁸⁹Sr 联合化疗。⁸⁹Sr 联合非长效骨髓抑制的化疗药物,如阿霉素、顺铂等,没有明显增加不良反应,但疗效明显提高。Sciuto 等^[20]的研究纳入 70 例前列腺癌骨转移激素治疗抵抗的患者,联合治疗组 148 MBq ⁸⁹Sr 加 50 mg/m² 顺铂,另一组 148 MBq ⁸⁹Sr 加安慰剂,疼痛缓解率分别为 91%与 63%;疼痛缓解持续的中位时间分别为 120 d 与 60 d;分别有 27%与 64%的患者被观察到骨肿瘤病灶进展;中位存活期分别为 9 与 6 个月。Amato 等^[21]的研究纳入 27 例激素治疗抵抗的前列腺癌骨转移患者,⁸⁹Sr 联合阿霉素、酮康唑 4、紫杉醇和雌氮芥进行治疗。治疗后 16 周和 32 周,PSA 降低 50%以上并至少维持 8 周以上的患者分别为 77.7%和 66.6%,无进展中位生存期为 11.27 个月,中位总生存期为 22.67 个月。研究结果证明该联合治疗方案是安全有效的,可延长无进展生存期和总生存期。

⁸⁹Sr 可以联合膦酸盐、化疗、放疗等治疗肿瘤骨转移,应进行多中心前瞻性随机对照的大样本研究,筛选不良反应小且疗效高的联合治疗方案。

利益冲突 无

编写委员会成员名单:匡安仁(四川大学华西医院核医学科);丁虹(中华核医学与分子影像杂志编辑部);王全师(南方医科大学南方医院核医学科);王雪梅(内蒙古医科大学附属医院核医学科);冯珏(河北医科大学第二医院核医学科);石洪成(复旦大学附属中山医院核医学科);吴华(厦门大学附属第一医院核医学科);李亚明(中国医科大学附属第一医院核医学科);李林(四川大学华西医院核医学科);李思进(山西医科大学第一医院核医学科);武志芳(山西医科大学第一医院核医学科);高再荣(华中科技大学同济医学院附属协和医院);黄蕤(四川大学华西医院核医学科);谭建(天津医科大学总医院核医学科)

参 考 文 献

- [1] Bodei L, Lam M, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(10): 1934-1940. DOI:10.1007/s00259-008-0841-y.
- [2] Dennis K, Vassiliou V, Balboni T, et al. Management of bone metastases: recent advances and current status[J]. J Radiat Oncol, 2012, 1(3): 201-210. DOI:10.1007/s13566-012-0058-3.
- [3] Kuroda I. Effective use of strontium-89 in osseous metastases[J]. Ann Nucl Med, 2012, 26(3): 197-206. DOI:10.1007/s12149-011-0560-5.
- [4] Christensen MH, Petersen LJ. Radionuclide treatment of painful bone

- metastases in patients with breast cancer: a systematic review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(2): 164-171. DOI:10.1016/j.ctrv.2011.05.008.
- [5] Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, et al. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(4): 739-743. DOI:10.1007/s10147-013-0597-7.
- [6] Paes FM, Serafini AN. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain [J]. *Semin Nucl Med*, 2010, 40(2): 89-104. DOI:10.1053/j.semnucmed.2009.10.003.
- [7] 刘兴党, 蒯大禹, 金少津, 等. 国产 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗肿瘤骨转移灶所致骨痛临床多中心研究 [J]. *中华核医学杂志*, 2004, 24(4): 213-216. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2004.04.007.
Liu XD, Kuai DY, Jin SJ, et al. A clinical multicenter study of ^{89}Sr therapy in patients with painful bone metastases [J]. *Chin J Nucl Med*, 2004, 24(4): 213-216. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2004.04.007.
- [8] 刘兴党, 张光明, 蒯大禹, 等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 注射液治疗肿瘤骨转移致骨痛的多中心临床研究 (II) [J]. *中华核医学杂志*, 2007, 27(4): 245-247. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2007.04.017.
Liu XD, Zhang GM, Kuai DY, et al. A multicentre study on $^{89}\text{SrCl}_2$ therapy in patients with painful bone metastases [J]. *Chin J Nucl Med*, 2007, 27(4): 245-247. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2007.04.017.
- [9] 匡安仁, 李林. *核医学* [M]. 2 版. 北京: 高等教育出版社, 2017: 266-271.
Kuang AR, Li L. *Nuclear medicine* [M]. 2nd ed. Beijing: Higher Education Press, 2017: 266-271.
- [10] Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, et al. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases [J]. *JAMA*, 1995, 274(5): 420-424.
- [11] 中华医学会. *临床诊疗指南核医学分册* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 428-436.
Chinese Medical Association. *Clinical diagnosis and treatment guidelines for nuclear medicine* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 428-436.
- [12] Silberstein EB, Buscombe JR, McEwan A, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for palliative treatment of painful bone metastases [J]. *Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual*, 2003, 3: 147-153.
- [13] 孙达, 褚玉, 楼岑, 等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗转移性骨肿瘤的临床应用 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(8): 499-501. DOI:10.3760/j.issn:0253-3766.2005.08.015.
Sun D, Chu Y, Lou C, et al. $^{89}\text{SrCl}_2$ in the treatment of cancer patients with bone metastasis and pain [J]. *Chin J Oncol*, 2005, 27(8): 499-501. DOI:10.3760/j.issn:0253-3766.2005.08.015.
- [14] Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, et al. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5291-5299. DOI:10.2147/DDDT.S87304.
- [15] Kloiber R, Molnar CP, Barnes M. Sr-89 therapy for metastatic bone disease: scintigraphic and radiographic follow-up [J]. *Radiology*, 1987, 163(3): 719-723. DOI:10.1148/radiology.163.3.3575721.
- [16] Furubayashi N, Negishi T, Ura S, et al. Palliative effects and adverse events of strontium-89 for prostate cancer patients with bone metastasis [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(1): 257-263. DOI:10.3892/mco.2014.449.
- [17] Wang Y, Tao H, Yu X, et al. Clinical significance of zoledronic acid and strontium-89 in patients with asymptomatic bone metastases from non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(3): 254-260. DOI:10.1016/j.clc.2012.09.001.
- [18] 高瞻, 邱贵华, 高荣光. $^{89}\text{SrCl}$ 联合依班膦酸钠治疗多发性骨转移癌疼痛 [J]. *中华核医学杂志*, 2010, 30(4): 264-266. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.04.012.
Gao Z, Qiu GH, Gao RG. Treatment with $^{89}\text{SrCl}$ and Sodium Ibandronate for pain relief of multiple bone metastases [J]. *Chin J Nucl Med*, 2010, 30(4): 264-266. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.04.012.
- [19] Heianna J, Toita T, Endo W, et al. Concurrent use of strontium-89 with external beam radiotherapy for multiple bone metastases: early experience [J]. *Ann Nucl Med*, 2015, 29(10): 848-853. DOI:10.1007/s12149-015-1010-6.
- [20] Sciuto R, Festa A, Rea S, et al. Effects of low-dose cisplatin on ^{89}Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(1): 79-86.
- [21] Amato RJ, Hernandez-McClain J, Henary H. Bone-targeted therapy phase II study of strontium-89 in combination with alternating weekly chemohormonal therapies for patients with advanced androgen-independent prostate cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2008, 31(6): 532-538. DOI:10.1097/COC.0b013e318172aa92.

(收稿日期:2018-04-26)