

# 肿瘤多发性骨转移<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗后的血液毒性及不良反应研究

黄蕊<sup>1</sup> 董萍<sup>1</sup> 杨沛<sup>1</sup> 王平<sup>2</sup> 杨琦<sup>3</sup> 曹春晓<sup>3</sup> 倪剑<sup>4</sup> 江雪<sup>5</sup> 匡安仁<sup>1</sup> 李林<sup>1</sup>

<sup>1</sup>四川大学华西医院核医学科,成都 610041;<sup>2</sup>攀钢集团总医院核医学科,攀枝花 617000;<sup>3</sup>宜宾市第二人民医院核医学科 644000;<sup>4</sup>简阳市人民医院核医学科 641400;<sup>5</sup>成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院核医学科 610057

通信作者:匡安仁, Email: kuanganren@263.net

**【摘要】** 目的 观察肿瘤多发性骨转移<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗后的血液毒性及不良反应,分析相关危险因素。方法 前瞻性纳入 2015 年 12 月至 2017 年 6 月间 89 例肿瘤多发性骨转移<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗的患者,其中男 63 例、女 26 例,年龄(62.3±5.2)岁;分析其治疗前和治疗 2 和 4 周后的血液学资料,参照通用不良事件术语标准(CTCAE)v4.03 进行评价,分析发生血液毒性及不良反应的影响因素。采用 logistic 回归分析数据。结果 <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗 2 和 4 周后出现 I~II 级贫血、WBC 和 PLT 减少发生率分别为 15.7%(14/89)、18.0%(16/89)、11.2%(10/89)和 18.0%(16/89)、24.7%(22/89)和 18.0%(16/89);出现 III~IV 级贫血、WBC 和 PLT 减少发生率分别为 2.2%(2/89)、0、0 和 2.2%(2/89)、2.2%(2/89)、3.4%(3/89)。Logistic 回归显示骨转移灶数目与治疗前 Hb 水平是<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗后出现血液毒性及不良反应的独立影响因素,其比值比(OR)分别为 2.200(95% CI:1.269~3.841)和 0.961(95% CI:0.932~0.991)。结论 <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>治疗后严重血液毒性及不良反应少见;骨转移灶数目与治疗前 Hb 水平是治疗后出现血液毒性及不良反应的独立影响因素。

**【关键词】** 肿瘤转移;骨骼;放射疗法;锶放射性同位素;药物相关副作用和不良反应;血液

基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2017SZ0119)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.006

## Hematological toxicity of <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> in patients with multiple bone metastases

Huang Rui<sup>1</sup>, Dong Ping<sup>1</sup>, Yang Pei<sup>1</sup>, Wang Ping<sup>2</sup>, Yang Qi<sup>3</sup>, Cao Chunxiao<sup>3</sup>, Ni Jian<sup>4</sup>, Jiang Xue<sup>5</sup>, Kuang Anren<sup>1</sup>, Li Lin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Panzhihua Iron & Steel Group Co., Panzhihua 617000, China;

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, the Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, China;

<sup>4</sup>Department of Nuclear Medicine, People's Hospital of Jianyang, Jianyang 641400, China;

<sup>5</sup>Department of Nuclear Medicine, Nuclear Industry 416 Hospital, the Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610057, China

Corresponding author: Kuang Anren, Email: kuanganren@263.net

**【Abstract】 Objective** To observe the hematological toxicity of <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> in patients with multiple bone metastases of malignant tumors, and analyze the related-risk factors. **Methods** A total of 89 patients (63 males, 26 females; age: (62.3±5.2) years) with multiple bone metastases and treated with <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> were enrolled. Hematological data at 2 and 4 weeks after treatment with <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> were analyzed. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 was used to evaluate the hematological toxicity, and the influencing risk factors were analyzed. Logistic regression analysis was used to analyze the data. **Results** The incidences of grade I-II anemia, leukopenia and thrombocytopenia at 2 and 4 weeks after treatment were 15.7%(14/89), 18.0%(16/89), 11.2%(10/89) and 18.0%(16/89), 24.7%(22/89), 18.0%(16/89), respectively. The incidences of grade III-IV anemia, leukopenia and thrombocytopenia were 2.2%(2/89), 0, 0 and 2.2%(2/89), 2.2%(2/89), 3.4%(3/89), respectively. Logistics multivariate analysis showed that the number of bone metastases and the Hb level before treatment were independent effect factors for hematological toxicity of <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>, with odds ratio (OR) values of 2.200(95% CI:1.269-3.841) and 0.961(95% CI:0.932-0.991), respectively. **Conclusions** Serious hematological toxicity after <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> treatment is rare. The number of bone metastases and the Hb level before treatment are independent effect factors for hematological toxicity.

**【Key words】** Neoplasm metastasis; Skeleton; Radiotherapy; Strontium radioisotopes; Drug-related side effects and adverse reactions; Blood



**Fund program:** Key Project of Research and Development Plan of Science & Technology Department of Sichuan Province(2017SZ0119)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.006

趋骨性放射性药物是一种全身性治疗肿瘤骨转移的药物,其利用辐射生物效应杀伤肿瘤细胞,可有效缓解骨痛、缩小部分病灶,改善患者生活质量。目前国内常用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 进行治疗,疼痛缓解率为 65%~90%,其中约 10%的患者疼痛消失<sup>[1-2]</sup>。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 可造成一定程度的血液毒性,这一直是临床关注的问题之一,因此,2015 年中华医学会核医学分会组织多中心临床研究观察 $^{89}\text{SrCl}_2$ 对血液系统的毒性,以期通过动态监测 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后血常规的变化,客观评估血液毒性及不良反应,为临床安全使用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 提供可靠依据。

## 资料与方法

1.患者资料。研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。前瞻性纳入 2015 年 12 月至 2017 年 6 月间在 5 家医院(四川大学华西医院、四川攀枝花攀钢集团总医院、宜宾市第二人民医院、简阳市人民医院、成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院)行 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗的肿瘤多发骨转移患者。纳入标准:(1)诊断明确的多发性骨转移肿瘤(原发灶:病理确诊;骨转移:综合 CT、MRI 结果判断);(2) $^{99}\text{Tc}^m$ -亚甲基二膦酸盐(methylene diphosphonate, MDP)骨显像示骨转移病灶处有放射性浓聚;(3)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;(4)治疗前 1 周内的 Hb>80(括号内为正常参考值范围,下同;男,120~140;女,110~130) g/L, WBC 计数 $\geq 3.0 \times 10^9(4.0 \times 10^9 \sim 10.0 \times 10^9)/\text{L}$ , PLT $\geq 75 \times 10^9(100 \times 10^9 \sim 300 \times 10^9)/\text{L}$ ;(5)年龄 $\geq 18$ 岁。

排除标准:(1)女性患者处于妊娠或哺乳期;(2)急性脊髓压迫;(3)负重骨可能或已出现病理性骨折,且正处于急性水肿期;(4)骨显像示转移灶无放射性浓聚;(5)急性或慢性肾功能衰竭:肾小球滤过率 $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,肌酐 $> 200 \text{ mmol/L}$ ,尿素 $> 12 \text{ mmol/L}$ ;(6)近期(6 周内)进行过化疗和放疗,出现严重骨髓功能障碍;(7)预期寿命 $< 3$ 个月。

2.  $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗。(1)治疗前准备。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗与患者化疗或放疗间隔 2~4 周,治疗前 1 周检查血常规、肝肾功能、电解质和酶学等,治疗前 4~8 周内行全身骨显像和相应影像学检查。患者均签署知情同意书。对于治疗前血液指标 Hb $< 110 \text{ g/L}$ 、WBC 计数 $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$ 、PLT $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 的患者,给予相

应的补铁、升 WBC 和 PLT 药物。

(2)  $^{89}\text{SrCl}_2$ 的活度及给药方法。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 注射液由成都中核高通同位素股份有限公司(国药准字 H20080474)提供,治疗剂量每次 148 MBq,缓慢静脉注射(1~2 min)。

3.血液系统不良事件评估标准。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后 2 和 4 周检查血常规,进行血液学毒性及不良反应评价。参照美国国立癌症研究院通用不良事件术语标准 4.03(the Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03,CTCAE v4.03):0 级定义为正常, I~II 级定义为轻度抑制, III~IV 级定义为重度抑制。

4.骨显像分析。各中心按照操作规范<sup>[3]</sup>进行骨显像图像采集(采用仪器分别为美国 GE 公司 Discovery 670 SPECT/CT 仪和 Infinia VC Hawkeye 4 SPECT/CT 仪,德国 Siemens 公司 E. COM DCR SPECT 仪和 Symbia T16 SPECT/CT 仪,荷兰 Philips 公司 Forte SPECT 仪和 Skylight SPECT 仪;MDP 由中国同辐股份有限公司、北京原子高科股份有限公司提供),并上传至组长单位,由 2 位高年资医师盲法阅片,判断骨转移数目,按 $< 5$ 、 $5 \sim 10$ 、 $> 10$ 进行记录。如意见不统一,再引入 2 位医师,4 位医师讨论后达成共识。

5.统计学处理。使用 IBM SPSS 21.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用两样本  $t$  检验和  $\chi^2$  检验分析组间差异。组间构成比差异采用 Mann-Whitney  $u$  检验和 Kruskal-Wallis 秩和检验。行 logistic 回归分析影响治疗后血液毒性及不良反应的因素。 $P < 0.05$  为差异或相关性有统计学意义。

## 结 果

共纳入符合标准患者 89 例,其中男 63 例、女 26 例,年龄 29~86(62.3 $\pm$ 5.2)岁;其中前列腺癌 38 例,肺癌 29 例,乳腺癌、鼻咽癌各 5 例,肝癌 3 例,肠癌、食管癌各 2 例,宫颈癌、甲状腺滤泡状癌各 1 例,余 3 例转移灶穿刺证实癌转移,但无原发灶,无法判断类型。

$^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后 2 和 4 周,分别有 30 和 42 例发生血液毒性及不良反应(表 1)。

对治疗后 4 周的结果进行分析,发生和未发生血液毒性及不良反应的 2 组患者在年龄[(64.1 $\pm$ 14.0)



表 1 89 例患者<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 治疗前后血液毒性及不良反应指标的 CTCAE 分级[例(%)]

时间	Hb		WBC		PLT	
	I ~ II 级	III ~ IV 级	I ~ II 级	III ~ IV 级	I ~ II 级	III ~ IV 级
治疗前	19(21.3)	0(0)	6(6.7)	0(0)	7(7.9)	0(0)
治疗 2 周后	14(15.7)	2(2.2)	16(18.0)	0(0)	10(11.2)	0(0)
治疗 4 周后	16(18.0)	2(2.2)	22(24.7)	2(2.2)	16(18.0)	3(3.4)

注:CTCAE 为通用不良反应事件评价标准

与(62.1±13.3)岁]、性别[男/女:33/9 与 30/17 例]、肿瘤类型[肺癌、乳腺癌、前列腺癌、其他:18、2、15、7 与 11、3、23、10 例]、治疗前 6 个月内有无针对肿瘤的治疗[有/无:22/20 与 28/19 例]、治疗前 WBC 计数[(5.6±1.9)×10<sup>9</sup>/L 与 (6.3±1.5)×10<sup>9</sup>/L]和治疗前 PLT[(176.9±74.4)×10<sup>9</sup>/L 与 (204.2±69.6)×10<sup>9</sup>/L]间差异并无统计学意义(*t* 值:-0.695~1.853,  $\chi^2$  值:2.331~5.011, 均 *P*>0.05), 而 2 组间转移灶数目[<5、5~10 和 >10 处:10、8 和 24 与 22、15 和 10 例]、治疗前 Hb[(118.4±17.8) g/L 与 (129.1±13.9) g/L]差异均有统计意义( $\chi^2 = 12.153$ , *t* = 3.163, 均 *P*<0.05)。Logistic 回归分析显示, 骨转移灶数目和治疗前 Hb 是<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 治疗后出现血液毒性及不良反应的独立影响因素(*b* 值:0.789 和 -0.040, 均 *P*<0.05), 其比值比(odds ratio, *OR*)值分别为 2.200(95% *CI*: 1.269~3.841) 和 0.961(95% *CI*: 0.932~0.991)。

## 讨 论

<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 骨皮质吸收剂量为 17.0 mGy/MBq, 对红骨髓吸收剂量为 11.0 mGy/MBq, 治疗后部分患者会出现骨髓抑制<sup>[2]</sup>。刘兴党等<sup>[1]</sup>报道 90 例患者<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> (148 MBq) 治疗出现 I ~ II 级贫血, WBC 和 PLT 减少发生率分别为 1.7%、27.6% 和 17.2%, III ~ IV 级贫血、WBC 和 PLT 减少发生率均为 1.7%。在 Heianna 等<sup>[4]</sup>的研究中,<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 联合放疗和单独<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 治疗出现 III 级 WBC 和 PLT 减少发生率分别为 23.5%、21.4% 和 14.3%、14.3%, 两者差异无统计学意义。一项前列腺癌骨转移临床 II 期随机对照试验结果显示,<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 联合多柔比星治疗时, 5.7% (2/35) 的患者发生 III 级毒性及不良反应, 对照组(多柔比星治疗)为 2.7% (1/37)<sup>[5]</sup>。

本研究前瞻性观察<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 血液毒性及不良反应发现, 血常规指标下降发生率 4 周时高于 2 周时, 治疗 4 周后出现严重的 III ~ IV 级血液毒性及不良反应不到 5%。

统计学分析结果显示, 骨转移灶数目和治疗前

Hb 水平是出现骨髓抑制的独立影响因素, 推测骨转移病灶数目越多, 出现肿瘤骨髓浸润的可能性越高, 从而引起造血细胞减少, 治疗后出现血液不良反应概率高。年龄、性别、是否接受放化疗等对<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 治疗后的血液毒性及不良反应无明显影响, 符合上述联合放疗或化疗未加重骨髓抑制的报道<sup>[4-5]</sup>。

本研究有以下不足之处:(1) 纳入病例数偏少, 数据可能存在一定偏倚;(2) 未评估患者血液毒性及不良反应的恢复情况, 也不能回答多次治疗是否增加血液毒性及不良反应风险;(3) 分析影响因素时, 纳入指标不太全面, 如未纳入患者体质指数、功能状态、骨转移病灶体积等。今后会继续收集相关数据, 对研究加以完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 刘兴党, 崩大禹, 金少津, 等. 国产<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> 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 <sup>89</sup>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.
- [2] Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(5): 846-859. DOI: 10.1007/s00259-018-3947-x.
- [3] 中华医学会. 临床技术操作规范: 核医学分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 77-78.  
Chinese Medical Association. Clinical technical specification: nuclear medicine division[M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 2004: 77-78.
- [4] 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.
- [5] Bilen MA, Johnson MM, Mathew P, et al. Randomized phase 2 study of bone-targeted therapy containing strontium-89 in advanced castrate-sensitive prostate cancer[J]. Cancer, 2015, 121(1): 69-76. DOI: 10.1002/cncr.28971.

(收稿日期: 2018-08-09)