

内分泌治疗在⁸⁹SrCl₂治疗前列腺癌骨转移中的作用

刘鹏杰¹⁾, 唐 铭²⁾, 马世兴¹⁾, 朱家伦¹⁾, 刘超¹⁾, 王永斌¹⁾

(1) 昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院核医学科, 云南 昆明 650118; 2) 昆明理工大学附属医院暨云南省第一人民医院病理科, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 分析内分泌治疗在与⁸⁹SrCl₂联合治疗前列腺癌骨转移过程中所起到的作用. **方法** 127例确诊前列腺癌骨转移伴有疼痛且接受过睾丸切除术治疗的患者被分为3组: 其中A组的70例患者接受了内分泌联合⁸⁹SrCl₂治疗; B组的35例只接受了⁸⁹锶治疗; C组的22例患者只接受了内分泌治疗. 比较治疗前和治疗3个月后的VAS评分、骨转移灶的变化情况、PSA变化情况. **结果** 各组之间在治疗前的VAS评分3组之间无统计学差异($P>0.05$), 治疗后A、B组疼痛较治疗前减轻明显($P<0.05$), C组疼痛缓解不明显($P>0.05$); A组与B组间的疼痛缓解程度无差异($P>0.05$), 而A、B组与C组之间有差异($P<0.05$). 骨扫描显示骨转移灶好转率A组效果较B、C组好($P<0.05$), B组与C组无差异($P>0.05$). PSA减低幅度, A组与C组减低不明显($P>0.05$), B组减低程度要大于A、C组($P<0.05$). **结论** 单独利用⁸⁹SrCl₂或内分泌治疗前列腺癌骨转移不能同时有效的控制疼痛和骨转移灶的发展. 同时配合两种治疗可提高疼痛缓解效果并能更好的治疗骨转移灶.

[关键词] ⁸⁹SrCl₂; 药物去势; 前列腺癌; 骨转移

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2013)04-0122-03

The Effect of Endocrine Therapy Combined with Strontium-89 of Bone Metastases in Treatment of Patients with Prostate Cancer

LIU Peng-jie¹⁾, TANG Ming²⁾, MA Shi-xing¹⁾, ZHU Jia-lun¹⁾, LIU Chao¹⁾, WANG Yong-bin¹⁾

(1) Dept. of Nuclear Medicine, Yunnan Tumor Hospital, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650118; 2) Dept. of Pathology, The 1st People's Hospital of Yunnan Province, The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To analyse the therapeutic effect of strontium-89 combined with endocrine therapy of bone metastases in treatment of patients with prostate cancer. **Methods** 127 prostate cancer patients with bone metastasis who got castrate operation only and felt pain due to bone metastasis from Jan 2009 to Dec 2010 were divided into 3 groups. 70 patients of them was in A group and got strontium-89-chloride and medical castration, 35 patients of them was in B group and got strontium-89-chloride therapy only and 22 patients of them was in C group and got medical castration only. The VAS score, the ECT bone scanning and the PSA before and 3 months after treatment were compared among three group. **Results** Before therapy, the VAS scores of A, B, C groups had no statistically significant difference ($P>0.05$). After therapy, the pain in patients in A and B groups was significantly alleviated ($P<0.05$) but in C group was not significantly alleviated ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in VAS scores between A and B groups after therapy ($P>0.05$), while there was a statistically significant difference between A and C group or B and C group ($P<0.05$). ECT bone scanning showed the improvement rate of bone metastasis was better in A group than B and C group ($P<0.05$), and there was no statistically significant difference between B and C group ($P>0.05$). The reducing rate of PSA was not

[作者简介] 刘鹏杰 (1977~), 男, 湖北武穴市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤临床工作.

statistically significant in A and C group ($P > 0.05$), while was higher in B group than in A and C group ($P < 0.05$). **Conclusion** Single use of Strontium-89-chloride or medical castration couldn't improve the bone metastasis and the pain of prostate cancer patients with bone metastasis, while combination of the two treatment methods could improve the effect of reducing the pain and control the bone metastasis at the same time.

[**Key words**] Strontium-89-chloride; Medical castration; Prostate cancer; Bone metastasis

前列腺癌在我国的发病率逐年升高, 而且前列腺癌骨转移发生率高达 65%~75%, 骨转移导致的疼痛是影响患者生活质量的主要原因之一。以抗雄性激素为主的内分泌治疗被临床广泛用来控制前列腺癌及其骨转移, 并取得较好的临床疗效。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 在控制和缓解骨转移灶的疼痛方面也疗效显著。由于内分泌治疗疗程较长, 临床更多的是将两种治疗方法结合到一块。为了解这两种治疗方法的相互作用关系, 笔者对其做了初步的分析。

1 资料与方法

选择 2009 年 1 月至 2011 年 12 月的 127 例经临床确诊前列腺癌并通过 SPECT 骨扫描证实有骨转移且伴有不同程度疼痛的患者, 其中最大年龄 82 岁, 最小年龄 47 岁, 平均年龄 63 岁。所有患者均接受过睾丸切除术。127 例患者中 70 例同时接受了 $^{89}\text{SrCl}_2$ 和内分泌治疗命名为 A 组, 35 例只接受 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗为 B 组, 22 例只接受内分泌治疗为 C 组。治疗后 3 个月进行随访, 比较治疗前后的 VAS 评分、骨扫描所示骨转移灶变化情况、PSA 变化情况。数据分别采用秩和检验和 t 检验进行统计学分析。

2 结果

A 组中疼痛好转的有 57 例, 疼痛稳定的 11 例, 加重的 2 例, 疼痛缓解率约 81.4%, VAS 评分治疗前平均 6.6 分, 治疗后平均 4.1 分, 平均约减少 2.5 分。B 组中 24 例疼痛有所减轻, 8 例疼痛无明显变化, 3 例加重, 疼痛缓解率约为 68.6%, VAS 评分治疗前平均 6.7 分, 治疗后平均 5.1 分, 平均约减少 1.6 分。C 组中 9 例疼痛减轻, 13 例疼痛无明显变化, 无疼痛加重病例, 疼痛缓解率约为 40.9%, VAS 评分治疗前平均 6.9 分, 治疗后平均 6.0 分, 平均减少 0.9 分, 见表 1。

A 组中 57 例病灶出现骨转移灶缩小、减淡或部分消失, 10 例病灶稳定, 3 例出现新增病灶或原病灶增浓。病灶好转率约为 81.4%, 稳定率约为 14.3%; B 组中 12 例有好转, 9 例无明显变化, 14

例有新增病灶或原病灶增大增浓, 好转率 34.3%、稳定率约 25.7%; C 组中 7 例好转, 15 例稳定, 好转率 31.8%, 稳定率 68.2%, 见表 2。治疗前后 PSA 比较如表 3: A 组中 PSA 较前减低 63 例, 减低幅度最高 35.2 $\mu\text{g/L}$, 最低 7.3 $\mu\text{g/L}$, 平均减低 (22.3 ± 8.7) $\mu\text{g/L}$ 。7 例患者 PSA 较前升高, 平均升高幅度 7.3 $\mu\text{g/L}$; B 组中 35 例患者的 PSA 均较前升高, 最高升高幅度为 16 ng/mL , 最低升高幅度 0.8 ng/mL , 平均升高幅度 (7.1 ± 0.8) ng/mL 。C 组中 PSA 较前减低 21 例, 减低幅度最高 23.9 ng/mL , 最低 5.5 $\mu\text{g/L}$, 平均减低幅度 (14.6 ± 7.3) ng/mL , 较前升高的 1 例, 升高幅度 3.6 $\mu\text{g/L}$, 见表 3。

表 1 治疗前后 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Comparison of VAS scores between before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组 别	治疗前	治疗后 3 个月
A 组	6.6 $\pm$ 0.9	4.1 $\pm$ 1.7*
B 组	6.7 $\pm$ 1.1	5.1 $\pm$ 1.2*
C 组	6.9 $\pm$ 1.1	6.0 $\pm$ 1.2

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 骨 ECT 全身扫描提示骨转移灶变化情况 (n)
Tab. 2 The variety of bone metastasis found by bone ECT scan (n)

组 别	好转	稳定	进展
A 组	57*	10*	3*
B 组	4	9	14
C 组	7	15	0

与 B 组、C 组比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 治疗前后 PSA 值 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 3 PSA value before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组 别	治疗前	治疗后 3 个月
A 组	28.1 $\pm$ 5.9	9.9 $\pm$ 12.0*
B 组	21.4 $\pm$ 2.9	28.5 $\pm$ 3.7
C 组	22.7 $\pm$ 3.7	9.0 $\pm$ 4.3*

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3 组之间的数据, 各组治疗前后 VAS 评分比较用 t 检验: A 组与 B 组治疗前后 VAS 评分有统

计学差异 ($P < 0.05$), 而 C 组治疗前后 VAS 评分无统计学差异 ($P > 0.05$); 组间疼痛缓解率比较用 χ^2 检验: A 组与 B、C 组比较均有统计学差异 ($P < 0.05$), B 组与 C 组比较之间亦有统计学差异 ($P < 0.05$)。骨扫描显示有效率前后比较用秩和检验: A 组扫描显示的有效率与 B、C 组之间比较均有统计学差异 ($P < 0.05$), B 组与 C 组比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗后 FPSA/TPSA 减低幅度比较用 t 检验: A 组与 C 组前后比较有统计学差异 ($P < 0.05$), 但 B 组前后比较无统计学差异 ($P < 0.05$)。

3 讨论

前列腺癌是目前欧美国家男性发病率最高, 死亡率第二的恶性肿瘤。我国发病率也有逐渐增高的趋势。由于前列腺癌骨转移发生率高达 65% ~ 75%, 这使 50% ~ 80% 的前列腺癌患者在就诊时已发生骨转移, 骨转移灶所引起的疼痛成为影响患者生活质量的主要原因^[2,3]。

$^{89}\text{SrCl}_2$ 半衰期 50.5 d, 释放纯 β 射线, 由于其与钙元素同族, 因此具有良好的趋骨性。静脉注射后约 70% 聚集于骨, 而且在成骨性转移灶中的聚集量约是正常骨组织的数十倍^[4], 再加上 3 mm 的有效辐射半径使其在治疗以成骨性转移为主的前列腺癌骨转移中能发挥非常好的治疗效果^[5]。

前列腺是雄性激素依赖性器官, 而绝大多数前列腺癌细胞对雄性激素也存在依赖性, 主要体现在癌细胞表面的雄激素受体与双氢睾酮结合并转入细胞, 进而调控肿瘤细胞的生长。雄激素降低后则可直接导致肿瘤细胞的凋亡。内分泌治疗通过药物降低血清和前列腺局部雄性激素水平, 从而抑制肿瘤生长, 减少肿瘤的转移几率。早在 1941 年 Huggins 和 Hodges 就采用手术趋势和药物去势治疗前列腺癌, 有效率达到了 80%, 直至现在内分泌治疗仍是治疗晚期前列腺癌的重要方法^[6]。

虽然以上两种方法各有优点, 但也有各自的不足。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 的镇痛疗效虽然好, 但使用剂量相对小, 研究表明加大剂量并不能提高疗效, 但副作用反而增高^[7], 且治疗间隔时间长, 2 次治疗间隔时间最少 3 个月, 在不能很好控制雄激素水平的情况下并不能理想控制骨转移灶的发展。内分泌治疗在控制骨转移灶上有优越性, 但用药时间长, 给肝脏带来一定负担, 而且内分泌治疗起效缓慢, 长时间的用药导致耐药等一系列问题。在本研究中单用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗的缓解疼痛有效率为 68.6%, 要

低于联合组 81.4%, 但要高于内分泌治疗组。骨扫描结果显示单用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗的病灶好转率只有 34.3%, 要低于联合组和内分泌治疗组。PSA 是反映前列腺癌病情控制程度以及内分泌治疗是否继续的一项比较敏感的指标。本研究的各组前后 PSA 比较也说明 $^{89}\text{SrCl}_2$ 不能理想的控制骨转移灶, 而内分泌治疗的使用及联合应用能有效控制病灶乃至骨转移灶的进展。而 $^{89}\text{SrCl}_2$ 与内分泌治疗的联合应用在有些方面的疗效都超越了单药的应用。具体可以总结如下: (1) 内分泌治疗的应用控制了骨转移灶的进展, 能让 $^{89}\text{SrCl}_2$ 的局部内放疗的治疗效率提高, 也提高了 $^{89}\text{SrCl}_2$ 的镇痛效果, 减少 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗的次数; (2) 利用 $^{89}\text{SrCl}_2$ 的局部内放疗来协助控制骨转移灶的发展, 进而缩短内分泌治疗的疗程, 减少内分泌治疗的用药量; (3) 联合用药后由于疗程缩短、用药量减少, 从而减少了副反应的发生。总之, $^{89}\text{SrCl}_2$ 与内分泌联合治疗前列腺癌骨转移是一种可以提高疗效, 又可以降低副作用的治疗方法。

[参考文献]

- [1] ARMSTRONG A J, TANNOCK I F, DE W I T R, et al. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(3): 517 - 525.
- [2] ROSEN L S, GORDON D, KAMINSKI M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial[J]. Cancer J, 2001, 7(5): 377 - 387.
- [3] 陈海华, 黄仁胜, 祝丹. 经尿道前列腺电切活检在前列腺癌诊断中的应用[J]. 海南医学, 2007, 18(2): 36 - 37.
- [4] CRAWFORD E D, BALMER C, KOZLOWSKI J M, et al. The use of strontium-89 for palliation of pain from bone metastases associated with hormone refractory prostate cancer[J]. Urology, 1994, 44(4): 481 - 485.
- [5] DAFEMOU A, COLAMUSSI P, GIGANIT M, et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28: 778 - 798.
- [6] GROSSFELD G D, CHAUBHARY U B, REESE D M, et al. Intermittent androgen deprivation: update of cycling characteristics in patients without clinically apparent metastatic prostate cancer[J]. Urology, 2001, 58: 240.
- [7] FOMIN D K, SMIRNOVLU N, TARARUKHINA O B, et al. Strontium chloride (^{89}Sr -chloride) fractional injection method for bone metastases treatment [J]. Vopr Onkol, 2012, 58(1): 116 - 118.

(2013-02-23 收稿)