

大剂量和常规分割剂量调强适形放疗联合 $^{89}\text{SrCl}_2$ 静脉注射治疗肺癌骨转移的效果

郭连洪¹, 赵素花², 李斌³, 於雪清¹, 段丽莎⁴

1. 张家口市第一医院核医学科, 河北 张家口 075000; 2. 张家口市第一医院透析科, 河北 张家口 075000; 3. 张家口市第一医院骨科, 河北 张家口 075000; 4. 河北医科大学第三医院放射科, 河北 石家庄 050051

【摘要】目的:分析大剂量和常规分割剂量调强适形放疗分别联合 $^{89}\text{SrCl}_2$ 静脉注射治疗肺癌骨转移的效果, 为骨转移的临床治疗提供试验数据。**方法:**将80例肺癌骨转移患者按自愿原则分大剂量调强适形放疗组(A组, $n=35$)和常规分割剂量调强适形放疗组(B组, $n=45$)。比较两组近期疗效、远期疗效、疼痛及不良反应发生情况。**结果:**(1)两组近期疗效等级比较差异无统计学意义($P>0.05$), A组局部控制率略高于B组(91.43% vs 84.44%), 但差异无统计学意义($P>0.05$); (2)A组累积生存率为84.00%, 高于B组的66.50%, 差异无统计学意义($P>0.05$); (3)治疗后两组NRS评分均较治疗前下降, 但A组治疗后NRS评分低于B组, 且疼痛缓解开始时间较B组短, 差异有统计学意义($P<0.05$); (4)两组白细胞减少、血小板减少、消化道副反应、神经毒性、放射性皮肤损伤等III~IV级不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**大剂量或常规分割剂量调强适形放疗联合 $^{89}\text{SrCl}_2$ 静脉注射治疗肺癌骨转移在近远期疗效上获益相当, 但前者对疼痛的改善更显著更迅速, 且大剂量调强适形放疗并未增加III~IV级不良反应发生率。

【关键词】大剂量调强适形放疗; 常规分割剂量调强适形放疗; 氯化锶; 静脉注射; 肺癌; 骨转移; 疼痛

【中图分类号】R816.8

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)09-1111-04

Curative effects of high-dose and routine fractionated intensity-modulated radiotherapy separately combined with $^{89}\text{SrCl}_2$ intravenous injection on bone metastasis of lung cancer

GUO Lianhong¹, ZHAO Suhua², LI Bin³, YU Xueqing¹, DUAN Lisha⁴

1. Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Zhangjiakou City, Zhangjiakou 075000, China; 2. Department of Dialysis, the First Hospital of Zhangjiakou City, Zhangjiakou 075000, China; 3. Department of Orthopaedics, the First Hospital of Zhangjiakou City, Zhangjiakou 075000, China; 4. Department of Radiology, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Abstract: Objective To provide experimental data for clinical treatment of bone metastases by analyzing the curative effects of high-dose and routine fractionated intensity-modulated radiotherapy (IMRT) separately combined with $^{89}\text{SrCl}_2$ intravenous injection on bone metastasis of lung cancer. **Methods** Eighty patients with bone metastases of lung cancer were divided into high-dose IMRT group (group A, $n=35$) and routine fractionated IMRT group (group B, $n=45$). The short-term and long-term curative effects, pain and occurrence of adverse reactions were compared between two groups. **Results** (1) There was no significant difference in short-term curative effect between two groups ($P>0.05$). The tumor control probability in group A was slightly higher than that in group B, without statistical differences (91.43% vs 84.44%, $P>0.05$). (2) The cumulative survival rate of group A was 84.00%, higher than 66.50% of group B, without statistical differences ($P>0.05$). (3) After treatment, the NRS scores in both groups were decreased. However, the NRS score of group A was lower than that of group B, and the starting time of pain relief was shorter than that of group B ($P<0.05$). (4) There was no significant difference between two groups in the incidence of grade III-IV adverse reactions such as leukopenia, thrombocytopenia, gastrointestinal side effects, neurotoxicity and radiation-induced skin injuries ($P>0.05$). **Conclusion** The short-term and long-term curative effects of high-dose and routine fractionated IMRT separately combined with $^{89}\text{SrCl}_2$ intravenous injection are comparable on bone metastasis of lung cancer. However, the pain relief of the former is more significant and faster. Moreover, compared with routine fractionated IMRT, high-dose IMRT does not increase the incidence of grade III-IV adverse reactions.

【收稿日期】2020-04-21

【基金项目】河北省医学科学研究课题(20190616); 张家口市科技计划(1921084D)

【作者简介】郭连洪, E-mail: 815568790@qq.com

Keywords: high-dose intensity-modulated radiotherapy; routine fractionated intensity-modulated radiotherapy; $^{89}\text{SrCl}_2$; intravenous injection; lung cancer; bone metastasis; pain

前言

肺癌死亡率居恶性肿瘤首位,随着治疗多样化及靶向药物的应用,肺癌患者总生存时间有明显延长^[1-2]。除肺功能衰竭外,肺癌骨转移也是影响肺癌患者生存时间及质量的重要因素^[3]。据报道30%~50%的肺癌患者可出现骨转移,从而引发病理性骨折、剧烈疼痛甚至截瘫等严重并发症,且合并骨转移的肺癌患者中位生存期仅为6~10个月^[4]。 $^{89}\text{SrCl}_2$ 静脉注射后可在骨组织代谢活跃的肿瘤部位大量聚集,再通过发射 β 射线减灭局部治疗后残余的肿瘤细胞及小转移病灶,并能抑制肿瘤生长、降低肿瘤细胞活性、促进肿瘤细胞凋亡,是临床治疗骨转移的核素用药^[5-6]。当前临床治疗肺癌骨转移多采用调强适形放疗联合 $^{89}\text{SrCl}_2$ 静脉注射,但调强适形放疗剂量尚无统一标准^[7-8]。基于此,本研究分析大剂量和常规分割剂量调强适形放疗分别联合 $^{89}\text{SrCl}_2$ 静脉注射治疗肺癌骨转移的效果,以期为骨转移的临床治疗提供参考依据。 n

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为张家口市第一医院2015年1月~2018年10月收治的肺癌骨转移患者。将符合纳入与排除标准的80例患者按非随机临床同期对照研究及患者自愿原则分大剂量调强适形放疗组(A组, $n=35$)和常规分割剂量调强适形放疗组(B组, $n=45$)。A组男22例,女13例;年龄47~74岁,平均 (60.27 ± 5.14) 岁;腺癌15例,鳞癌12例,小细胞癌4例,大细胞癌4例;合并脊髓压迫12例,病理性骨折1例,高钙血症1例;单发骨转移灶29例,多发6例;骨转移部位脊柱16例、肋骨12例、胸骨6例、肱骨5例、骨盆3例;DT方案化疗20例,TP方案化疗15例。B组男25例,女20例;年龄48~76岁,平均 (60.94 ± 5.20) 岁;腺癌22例,鳞癌16例,小细胞癌8例,大细胞癌5例;合并脊髓压迫17例,病理性骨折2例,高钙血症2例;单发骨转移灶33例,多发12例;骨转移部位脊柱22例、肋骨16例、胸骨10例、肱骨5例、骨盆5例;DT方案化疗27例,TP方案化疗18例。两组性别、年龄、病理类型、骨转移合并症及骨转移部位、化疗方案比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究通过医院伦理委员会审核。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经病理组织学或影像学确诊为肺癌;(2)以肺癌为原发癌的骨转移患者,且符合《肺癌骨转移诊疗专家共识》^[9]诊断标准;(3)卡氏评分 ≥ 70 分,可耐受调强适形放疗;(4)依从性良好,并能配合随访的患者;(5)知晓研究内容并自愿签署研究知情同意书。排除标准:(1)肺癌以外的其他恶性肿瘤疾病引起的骨转移瘤;(2)预计生存期 < 3 个月;(3)重要脏器功能异常;(4)合并其他脏器转移;(5)既往史或病理证实为双重癌或多重癌;(6)合并放疗或(和)化疗禁忌证。

1.3 方法

两组均采用DP或TP方案进行化疗,化疗疗程4~6个,化疗结束后开展调强适形放疗。放疗设备为美国GE公司SPECT-Infinia VC Hawkeye;放疗前先行常规扫描,参照MRI结果在CT上逐层勾画大体肿瘤体积(GTV,影像学检查可见的骨转移病灶)、临床靶区体积(CTV,骨转移的生物因素在肿瘤周围所形成的亚临床病灶)及计划靶区(PTV,调强适形放疗的实际照射范围)。B组为常规分割剂量,2 Gy/次、5次/周,共25次,总量50 Gy/5周;A组为大剂量,3 Gy/次,5次/周,共10次,总量30 Gy/2周。在放化疗结束2~4周后配合 $^{89}\text{SrCl}_2$ 静脉注射(英国Amersham公司),单次剂量1.48~2.22 MBq/kg。两组治疗期间及治疗后均给予持续随访。

1.4 观察指标

近期疗效:应用局部控制率(TCP)评价,分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)、疾病进展(PD)4个等级,TCP为CR、PR病例所占百分比;远期疗效:两组均给予持续随访,以死亡为终点事件,统计OS,即治疗结束后至患者死亡时间;采用疼痛临床实践指南(NRS)评价疼痛强度,该评分将疼痛分0~10,对应无痛~重度疼痛,分值越高,疼痛越严重,评价时间为放疗前、放疗结束后,并记录疼痛开始缓解时间(放疗开始至疼痛开始缓解时间);不良反应评价参照世界卫生组织(WHO)标准进行评价,统计III~IV级不良反应发生情况,主要包括放射性皮肤损伤、白细胞下降等。

1.5 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量资料用均数 \pm 标准差描述, t 检验;计数资料采用例(%)描述, χ^2 检验,其中疗效等级采用秩和 U 检验,生存分析

采用 Kaplan-Meier 曲线分析, 生存率的比较采用 LogRank 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期效果比较

两组近期疗效等级比较差异无统计学意义 (P>0.05), A 组 TCP 略高于 B 组, 但差异无统计学意义 (P>0.05), 见表 1。

表1 两组实体瘤疗效评价结果比较[例(%)]
Tab.1 Comparison of curative effects on solid tumors between two groups [cases (%)]

组别	n	CR	PR	NC	PD	CR+PR
A 组	35	26(74.29)	6(17.14)	2(5.71)	1(2.86)	32(91.43)
B 组	45	29(64.44)	9(20.00)	3(6.67)	4(89.89)	38(84.44)
U/χ ² 值			1.032			0.355
P 值			0.302			0.550

2.2 两组远期效果分析比较

A 组生存表的均值为 25.31 个月 (95%CI: 23.50~27.12), 累积生存率为 84.00%; B 组生存表的均值为 22.38 个月 (95%CI: 24.13~26.63), 累积生存率为 66.50%; A 组累积生存率略高于 B 组, 但差异无统计学意义 (χ²=0.011, P=0.915)。

2.3 两组疼痛情况比较

治疗前两组 NRS 评分比较差异无统计学意义 (P>0.05), 治疗后两组 NRS 评分均较治疗前下降, 但 A 组治疗后 NRS 评分低于 B 组, 且疼痛缓解开始时间较 B 组短, 差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 2。

表2 两组疼痛情况比较(̄x ± s)
Tab.2 Comparison of pain between two groups (Mean±SD)

组别	n	NRS 评分		疼痛缓解 开始时间/d
		治疗前	治疗后	
A 组	35	7.90±1.49	1.47±0.96	15.47±1.29
B 组	45	7.82±1.53	2.58±1.08	17.78±1.73
t 值		0.234	-4.784	-6.597
P 值		0.815	0.000	0.000

2.4 两组III~IV级不良反应比较

两组白细胞减少、血小板减少、消化道副反应、神经毒性、放射性皮肤损伤发生率比较差异无统计学意义 (P>0.05), 见表 3。

表3 两组III~IV级不良反应比较[例(%)]
Tab.3 Comparison of the incidence of grade III-IV adverse reactions between two groups [cases (%)]

组别	n	白细胞 减少	血小板 减少	消化道 副反应	神经 毒性	放射性 皮肤损伤
A 组	35	14(40.00)	4(11.43)	9(25.71)	2(5.71)	27(77.14)
B 组	45	19(42.22)	5(11.11)	11(24.44)	4(8.89)	33(73.33)
χ ² 值		0.040	0.097	0.016	0.011	0.152
P 值		0.841	0.755	0.896	0.914	0.696

3 讨论

肺癌发生骨转移后, 骨破坏可导致急性局部疼痛, 随着病情发展可进一步并发病理性骨折、脊髓及神经压迫、截瘫等一系列临床症状及体征, 且骨转移疼痛具顽固性, 难以缓解, 不仅严重影响患者生存质量, 也加速病情, 影响生存时间^[10-11]。当前针对骨转移的根本临床目的在于有效缓解疼痛、减少骨相关事件的发生。有研究报道调强适形放疗可通过抑制正常骨细胞释放化学性疼痛介质或释放止痛性化学介质等发挥止痛效能, 对于骨转移引起的疼痛有着优势止痛效能, 但不同剂量分割或不同总剂量的时间疗效存在差异^[12-13], 且当前关于骨转移的调强适形放疗剂量并无权威公认标准, 究竟是多次分割高剂量照射还是单次大剂量或短疗程获益更佳一直是放疗的争论焦点。⁸⁹SrCl₂ 静脉注射治疗骨转移虽在临床尚未被普遍接受, 但 Heianna 等^[14]指出较单纯放疗, 联合⁸⁹SrCl₂ 静脉注射可取得更佳获益。鉴于此, 本研究分别采用大剂量和常规分割剂量调强适形放疗联合⁸⁹SrCl₂ 静脉注射治疗骨转移, 并以临床效果、疼痛为主要观察指标, 以期肺癌骨转移患者的调强适形放疗剂量选择提供参考依据。

本研究结果显示两组近期疗效等级比较差异无统计学意义, A 组局部控制率略高于 B 组, 但差异仍无统计学意义; 而在远期疗效上, A 组累积生存率同样略高于 B 组, 但差异无统计学意义。基于上述结论可见, 对肺癌骨转移患者, 无论是大剂量和常规分割剂量调强适形放疗联合⁸⁹SrCl₂ 静脉注射治疗均可取得良好的 TCP 及生存获益, 且 TCP 及生存获益相当。龙斌等^[15]分别采用大剂量和常规分割剂量调强适形放疗治疗复发鼻咽癌, 指出大剂量放疗可缩短放疗疗效, 减轻放射性损失, 并能获得更佳的近远期疗效获益, 这与本研究存在差异。可能本研究样本数量相对较少, 若扩大样本量或可将差异显著化。但进一步比较两组疼痛情况, 结果显示治疗后两组 NRS

评分虽均较治疗前下降,但A组治疗后NRS评分低于B组,且疼痛缓解开始时间较B组短,差异有统计学意义,提示大剂量调强适形放疗联合 $^{89}\text{SrCl}_2$ 静脉注射治疗骨转移在疼痛改善上优势更为显著,这与吴春丽等^[16]的报道结论有一定相似之处,其报道常规剂量与大剂量放疗组的疼痛缓解率比较差异虽无统计学意义,但后者具有更短的疼痛缓解时间。

在不良反应发生率上,两组白细胞减少、血小板减少、消化道副反应、神经毒性、放射性皮肤损伤等Ⅲ~Ⅳ级不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示大剂量放疗并未增加Ⅲ~Ⅳ级不良反应风险。但既往也有研究报道大剂量放疗可缩短放疗时间,从而减轻放射性损伤^[17-18],这与本研究存在差异。综上所述,对肺癌骨转移患者,调强适形放疗的剂量研究仍有待大样本高质量临床报道予以持续补充及完善。

【参考文献】

- [1] HUANG J, GU T, YING J. A meta-analysis survey of appropriate bone turnover markers in the detection of bone metastasis in lung cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(504-517): 1-11.
- [2] CHEN X S, GUO J C, GUO M. Advances in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Adv Lung Cancer*, 2020, 9(2): 30-40.
- [3] FUKAI S, OKABE N, MINE H, et al. Garcin syndrome caused by sphenoid bone metastasis of lung cancer: a case study[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 16-46.
- [4] JIANG S, YU X, HU Y, et al. Docetaxel-loaded bovine serum albumin nanoparticles conjugated docosaheanoic acid for inhibiting lung cancer metastasis to bone[J]. *Anti Cancer Agents Med Chem*, 2017, 17(4): 542-551.
- [5] 黄蕊,董萍,杨沛,等.肿瘤多发性骨转移 $^{89}\text{SrCl}_2$ 治疗后的血液毒性及不良反应研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(3): 150-152.
HUANG R, DONG P, YANG P, et al. Hematological toxicity of $^{89}\text{SrCl}_2$ in patients with multiple bone metastases[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2019, 39(3): 150-152.
- [6] 刘恒超,李卫鹏,申勇,等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 对乳腺癌骨转移疼痛治疗疗效[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(5): 297-301.
LIU H C, LI W P, SHEN Y, et al. Therapeutic evaluation of $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with $^{99}\text{Tc-MDP}$ in treating bone pain of patients with breast cancer and osseous metastasis [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2015, 42(5): 297-301.
- [7] WESTHOFF P G, GRAEFF A D, MONNINKHOF E M, et al. Quality of life in relation to pain response to radiation therapy for painful bone metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(3): 694-701.
- [8] CASEY D L, WEXLER L H, MEYERS P A, et al. Radiation for bone metastases in Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(3): 445-449.
- [9] 孙燕,管忠震,廖美琳,等.肺癌骨转移诊疗专家共识(2014版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 95(2): 57-72.
SUN Y, GUAN Z Z, LIAO M L, et al. Expert consensus for treatment of bone metastases in lung cancer (2014)[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2014, 95(2): 57-72.
- [10] WEI Y, LI D, WANG D, et al. Evaluation of microRNA-203 in bone metastasis of patients with non-small cell lung cancer through TGF- β /SMAD2 expression[J]. *Oncol Rep*, 2017, 21(9): 5987-5994.
- [11] HUNG J Y, CHANG W A, TSAI Y M, et al. Tricetin, a dietary flavonoid, suppresses benzo(a)pyrene-induced human non-small cell lung cancer bone metastasis[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(5): 1985-1993.
- [12] GAY H A, DEASY J O, APTE A, et al. Predictors of acute throat or esophageal pain during radiation therapy for head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 96(2S): E392-E393.
- [13] 张孟伟,卢红,王留兴,等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合局部放疗用于恶性肿瘤骨转移疼痛的回顾性分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(32): 4546-4548.
ZHANG M W, LU H, WANG L X, et al. $^{89}\text{SrCl}_2$ combined with local radiotherapy for pain caused by malignant tumor bone metastasis[J]. *China Pharmacy*, 2015, 26(32): 4546-4548.
- [14] HEIANN 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.
- [15] 龙斌,周光华,杨新辉,等.大分割三维适形放疗治疗鼻咽癌鼻咽复发再程放疗的不良反应及疗效评估[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(3): 173-179.
LONG B, ZHOU G H, YANG X H, et al. Clinical efficacy and safety of hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2019, 28(3): 173-179.
- [16] 吴春丽,张哲,赵玉霞.三维适形放疗治疗骨转移癌疼痛的效果观察[J]. *肿瘤研究与临床*, 2014, 26(3): 199-201.
WU C L, ZHANG Z, ZHAO Y X. Observation on the effect of three dimensional conformal radiation therapy on pain of bone metastases [J]. *Cancer Research and Clinics*, 2014, 26(3): 199-201.
- [17] ZEHENTMAYR F, SPRENGER M, RETTENBACHER L, et al. Survival in early lung cancer patients treated with high dose radiotherapy is independent of pathological confirmation[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(2): 321-329.
- [18] ALLEN A M, SHOCHAT T, FLEX D, et al. High-dose radiotherapy as neoadjuvant treatment in non-small-cell lung cancer[J]. *Oncology*, 2018, 95(1): 13-19.

(编辑:黄开颜)