

- 5 Nakayama T, Asai S, Sato N, *et al.* Genotype and haplotype association study of the strk1 region on 5q12 among Japanese: a case - control study[J]. Stroke, 2006, 37(1): 69 - 76
- 6 Bevan S, Porteous L, Sitzer M, *et al.* Phosphodiesterase 4D gene, ischemic stroke, and asymptomatic carotid atherosclerosis[J]. Stroke, 2005, 36(5): 949 - 953
- 7 Saleheen D, Bukhari S, Haider SR, *et al.* Association of phosphodiesterase 4D gene with ischemic stroke in a pakistani population[J]. Stroke, 2005, 36(10): 2270 - 2277
- 8 Staton JM, Sayer MS, Hankey GJ, *et al.* Association between phosphodiesterase 4D gene and ischaemic stroke[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(9): 1067 - 1069
- 9 Sun Y, Huang Y, Chen X, *et al.* Association between the PDE4D gene and ischaemic stroke in the Chinese Han population[J]. Clinical Science, 2009, 117(7): 265 - 272
- 10 Xue H, Wang H, Song X, *et al.* Phosphodiesterase 4D gene polymorphism is associated with ischaemic and haemorrhagic stroke[J]. Clinical Science, 2009, 116(4): 335 - 340
- 11 Li N, He Z, Xu J, *et al.* Association of PDE4D and IL - 1 gene polymorphism with ischemic stroke in a Han Chinese population [J]. Brain Res Bull 81, 2010, 81(1): 38 - 42
- 12 Landells LJ, Szilagy CM, Jones NA, *et al.* Identification and quantification of phosphodiesterase 4 subtypes in CD4 and CD8 lymphocytes from healthy and asthmatic subjects[J]. Br J Pharmacol, 2001, 133(5): 722 - 729
- 13 Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, *et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima - media thickness: a systematic review and meta - analysis[J]. Circulation, 2007, 115(4): 459 - 467

(收稿: 2011 - 10 - 28)

(修回: 2011 - 11 - 17)

选择性动脉插管灌注⁸⁹ 锶治疗骨肿瘤

范义湘 罗荣城 卢 伟 吕 海

摘 要 **目的** 探讨动脉插管灌注⁸⁹ 锶(⁸⁹Sr)及化疗药物对骨肿瘤的疗效。**方法** 骨肿瘤患者 69 例,化疗组(46 例)选择性动脉插管灌注化疗药物,综合组(23 例)灌注化疗药物同时灌注⁸⁹Sr 4mCi。介入治疗后 57 例进行手术治疗,其中化疗组 38 例,综合组 19 例。观察:①治疗后疼痛缓解程度;②肿瘤细胞坏死率;③患者有无胃肠道症状及血象改变。**结果** (1)综合组 20 例局部疼痛明显减轻或消失,总有效率为 86.9% (20/23);化疗组 36 例疼痛缓解,总有效率为 78.3% (36/46),两组有效率无显著性差异($\chi^2 = 0.76, P > 0.05$)。综合组缓解疼痛的显效率为 35%,明显高于化疗组(9%) ($\chi^2 = 7.26, P < 0.01$)。(2)以肿瘤坏死 I 级 + II 级视为无效,III 级 + IV 级为有效,化疗组与综合组肿瘤坏死的有效率分别为 68.4% (26/38)、84.2% (16/19),二者无明显差别($\chi^2 = 2.04, P > 0.05$)。以介入治疗 3 周后统计,综合组有效率为 100% (12/12),明显高于($P = 0.03$)化疗组 66.7% (14/21)。(3)化疗组出现胃肠道症状 7 例(15.2%),综合组 4 例(17.4%)。化疗组白细胞、血小板降幅分别为 10.8%、12.9%,综合组降幅分别为 13.1%、14.8%。**结论** 选择性动脉灌注⁸⁹Sr 及化疗药物治疗骨肿瘤,对止痛及肿瘤细胞坏死的效果优于单纯灌注化疗,对消化系统与骨髓的不良反应与单纯灌注化疗无显著性差异。

关键词 骨肿瘤 锶 - 89 内照射治疗

Intraarterial Infusion of Strontium - 89 for Therapy of Bone Tumor. Fan Yixiang, Luo Rongcheng, Lu Wei, Lü Hai. Department of Nuclear Medicine, The Second People's Hospital of Guangdong, Guangdong 510317, China

Abstract Objective To investigate the therapeutic effects on bone tumor with intraarterial infusion of strontium - 89 and and chemotherapeutic agent. **Methods** Among 69 patients with bone tumor, 46 cases received strontium - 89 and chemotherapy by intraarterial infusion (combined treatment group), and the rest 23 cases received simple chemotherapy. All patients were followed up regularly. **Results** In combined treatment group, pain relieved in 20 patients and the total effective analgesic rate was 86.9% (20/23). In chemotherapy group, it was 78.3% (36/46), which showed no significant difference ($\chi^2 = 0.76, P > 0.05$). But the complete response rate in combined group (35%) was obviously higher than that in chemotherapy group ($\chi^2 = 7.26, P < 0.01$). Three weeks after inventional treatment, combined therapy caused III or IV degree necrosis in 100% patients (12/12), which was remarkably higher than 66.7% (14/21) in chemotherapy group ($P = 0.03$). In chemotherapy group, gastrointestinal discomfort such as nausea, vomiting occurred in 7 cases (15.2%) and 4 cases (17.4%) in combined group. WBC and PLT showed no significant decrease in two groups. **Conclusion** For bone tumor, selectively

作者单位: 510317 广州, 广东省第二人民医院核医学科(范义湘); 510515 广州, 南方医科大学南方医院肿瘤科、脊柱骨病科(罗荣城、卢伟、吕海)

intraarterial infusion of strontium - 89 and chemotherapeutic drug is more effective than simple chemotherapy. This technique can increase the drug concentration in lesion and decrease the systemic toxic action, hence improve the life quality and prognosis.

Key words Bone tumor; Strontium - 89; Internal radiotherapy

近年来随着对肿瘤生物学行为认识的不断深入和介入放射学的发展,新辅助化疗为恶性骨肿瘤患者保留肢体及功能带来了希望,使这类肿瘤的疗效有了很大提高^[1]。本研究对 23 例骨肿瘤患者进行动脉插管灌注⁸⁹Sr 治疗及灌注化疗,并与 46 例单纯插管化疗进行疗效比较。现将结果报道如下。

资料与方法

1. 临床资料:获得完整随访资料的骨肿瘤患者 69 例,男性 41 例,女性 28 例,患者年龄 11 ~ 65 岁,平均年龄 32.5 岁。按组织学类型分为:骨肉瘤 32 例,动脉瘤样骨囊肿 10 例,骨巨细胞瘤 8 例,软组织肉瘤 5 例,尤文肉瘤 3 例,脊索瘤 2 例,转移瘤及其他类型 8 例。所有病例均经活检、CT 或手术病理证实。

2. 介入治疗方法:采用 Seldinger 技术行患肢对侧股动脉穿刺插管,选择到患侧股动脉内,造影了解肿瘤的供血动脉及肿瘤供血情况,然后将超选择地插入肿瘤的供血动脉,以造影证实导管位置无误。化疗组(46 例)经导管缓慢注入化疗药物,药物为卡铂、阿霉素、MTX,剂量根据肿瘤大小、血供等情况而定。综合组(23 例)化疗方法同上,并经导管注入⁸⁹Sr 4mCi。所用设备为 AFM 数字减影成像系统(GE 公司)。介入治疗后 57 例进行手术治疗,其中化疗组 38 例,综合组 19 例。手术时间为化疗后 3 ~ 4 周,平均 3.5 周。

3. 镇痛效果评价:在治疗前及治疗后 3 个月内对所有患者疼痛情况各随访 1 次,手术患者在术前疼痛随访。疼痛缓解分为:①显效:治疗后疼痛消失,无需服用镇痛药物;②有效:疼痛较治疗前明显减轻,镇痛药物用量减少;③无效:与治疗前比较疼痛无减轻。两组间治疗效果的差异采用 χ^2 检验。

4. 病灶疗效评价:①组织学分级:参照文献[2],根据手术大体标本及光镜下肿瘤细胞坏死情况,将治疗反应分 4 级:I 级:几乎没有肿瘤细胞坏死;II 级:轻度有效,肿瘤细胞减少、坏死率 > 60%,部分区域尚存肿瘤活细胞;III 级:有效,肿瘤细胞坏死率 > 90%,尚存极少肿瘤活细胞;IV 级:肿瘤细胞全部坏死,未见肿瘤活细胞;②影像学评价:治疗后 3 ~ 4 周复查。根据治疗前后 X 线片、CT、MRI 提示有肿物缩小、边缘硬化、软组织肿块缩小等征象之一者为有效,无以上征象或有加重征象者为无效。

5. 不良反应:观察患者在治疗后有无发热、恶心、呕吐以及生命体征变化。同时所有患者治疗前和治疗后 3 个月内检查血常规,以评价骨髓损害程度。白细胞和血小板的变化采用 *t* 检验。

结 果

1. 镇痛效果:介入治疗后综合组 20 例患者病情出现不同程度改善,局部疼痛明显减轻或消失,总有

效率为 86.9% (20/23);化疗组 36 例疼痛缓解,其余 10 例需继续或增加镇痛药物治疗,总有效率为 78.3% (36/46),两组有效率无显著差异($\chi^2 = 0.76$, $P > 0.05$)。但综合组显效率明显高于化疗组($\chi^2 = 7.26$, $P < 0.01$, 表 1)。

表 1 两种方法对骨肿瘤的镇痛效果[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效
化疗组	46	4(8.6)	32(69.6)	10(21.7)
综合组	23	8(34.8)	12(52.7)	3(13.0)

2. 组织学反应:两组患者治疗后肿瘤坏死情况见表 2。若以 I 级 + II 级视为无效,III 级 + IV 级视为有效,化疗组和综合组有效率分别为 68.4% (26/38)、84.2% (16/19),二者无明显差别($\chi^2 = 2.04$, $P > 0.05$)。但以介入治疗 3 周后统计(表 3),综合组有效率为 100% (12/12),明显高于(四格表确切概率 $P = 0.032$)化疗组 66.7% (14/21)。

表 2 两组患者手术切除标本显微病理显示
治疗后肿瘤坏死情况(*n*)

组别	<i>n</i>	I 级	II 级	III 级	IV 级
化疗组	38	1	11	23	3
综合组	19	1	2	14	2

表 3 治疗 3 周后两组患者治疗后肿瘤坏死情况(*n*)

组别	<i>n</i>	I 级	II 级	III 级	IV 级
化疗组	21	0	7	11	3
综合组	12	0	0	10	2

3. 影像学改变:治疗后软组织肿块缩小、变软,皮温降低,及影像检查提示肿瘤缩小者,在化疗组为 34 例,占 73.9% (34/46),综合组为 18 例,占 78.3% (18/23)。X 线片或 CT 显示肿瘤侵袭性减少,肿瘤中心骨化,骨膜反应形成包壳环绕肿瘤者,在化疗组出现 15 例(32.6%),综合组出现 8 例(34.8%)。两组大多数患者 X 线片或 CT 提示软组织肿块影缩小,肿瘤边界变清晰,并出现不同程度密度增高及骨质增生修复。其中综合组 2 例患者肿块内出现斑点样钙化,病变趋于“良性化”。

4. 不良反应:化疗组有 7 例灌注药物后出现恶

心、呕吐,发生率为 15.2%,其余仅表现轻微的胃肠道症状。综合组出现胃肠道症状 4 例,发生率 17.4%,无一例出现心、肝、肾功能改变。化疗组治疗后 16 例白细胞、血小板降低,降低幅度分别为基础值的 10.8%、12.9%;综合组 8 例血象降低,白细胞、血小板降幅分别为 13.1%、14.8%。

讨 论

通过选择性动脉内插管至骨肿瘤靶动脉,以等量或小于静脉给药剂量的化疗药物进行动脉内灌注化疗,以提高病灶局部药物浓度,降低全身毒性,从而大大提高了患者的 5 年生存率,是骨肿瘤新辅助化疗方法之一^[3]。该方法强调术前静脉序贯化疗 6~10 周,然后进行肿瘤切除^[4]。但由于化疗药物的强烈不良反应,难以单纯通过增加药物剂量来提高疗效,故本研究在灌注化疗药物的同时,加用⁸⁹Sr 对病灶进行内照射治疗,以使病灶在较短时间内缩小、坏死,提高对肿瘤的治疗效率,增加保肢手术的成功率。

本研究结果显示,综合组在化疗基础上加用⁸⁹Sr,镇痛有效率高达 86.9%,虽然镇痛效果与单纯化疗组相当,但显效率明显高于化疗组,说明经导管肿瘤内直接灌注化疗与内照射放疗对于疼痛的缓解效果比单纯灌注化疗更优。手术病理检查表明,两组患者治疗后肿瘤均发生不同程度的坏死,化疗组和综合组有效率分别为 68.4% 与 84.2%,二者虽无明显差别,在增加病例后可能会显示显著性差异。有报道显示,骨肿瘤患者生存率与术前治疗后肿瘤坏死率密切相关,如果术前坏死率 > 90%,5 年生存率可达 80%~90%;若坏死率 < 90%,5 年生存率 < 60%^[2]。由此可以预测,加用⁸⁹Sr 可以改善患者预后,延长生存期。尤其对于不愿或不能手术的患者,以及手术以后边缘有残留的患者,动脉灌注⁸⁹Sr 将对病灶进行更持久的照射,获得更好的疗效。由于肿瘤细胞坏死,瘤体缩小,影像学上显示肿瘤侵袭性减少,肿瘤中心骨化,少数可出现骨膜反应形成包壳,肿瘤边界变清晰,甚至病变趋于“良性化”改变,这样不仅减轻了临床症状,更重要的是可使肿瘤与周围正常组织有较明显分界,减少术中出血,从而有利于肿瘤的完整切除,甚至可使原来难以局部切除的肿瘤得以完整切除而使其复发的概率减至最小,此点对于恶性骨肿瘤的保肢有重要意义^[5]。

⁸⁹Sr 一般以静脉注射给药。本研究尝试以选择性动脉灌注方式给药。一方面,在术前插管化疗同时灌注⁸⁹Sr,没有增加患者创伤及治疗费用;另一方面,药物代谢研究表明,选择性动脉灌注治疗药物,可以得到较高的平台期药物浓度,升高跨过细胞膜的药物浓度梯度,使肿瘤对药物的吸收增加^[2]。而肿瘤内的药物浓度与组织学坏死程度有直接关系,因为大多数治疗药物具有浓度依赖性,浓度增加 1 倍,杀灭瘤细胞数量增加 10 倍左右。其原因可能是,选择性动脉灌注治疗可减少治疗药物与血浆蛋白的结合,从而提高病灶药物摄取量。而静脉给药时,药物进入血液循环,在体内每分钟循环 1 次,即有部分药物与血液成分结合,使游离药物浓度降低,对瘤细胞的治疗作用减少。而且,由于选择性动脉灌注治疗药物,药物大部分被病灶摄取,体内游离药物减少,这样治疗不良反应大大减弱。文献报道,静脉注射⁸⁹Sr,血象一般降低 20% 左右。本研究中综合组虽然加用⁸⁹Sr,但白细胞、血小板出改变轻微,降低幅度仅为 12% 左右,说明在同种药物、相同剂量的前提下,选择性动脉灌注治疗药物,使白细胞、血小板降低及其他不良反应明显减轻。至于选择性动脉灌注和静脉注射⁸⁹Sr,⁸⁹Sr 在病灶及正常骨组织分布的具体差别,有待进一步研究。

本研究的结果表明,选择性动脉同时灌注⁸⁹Sr 及化疗药物治疗骨肿瘤,对镇痛及肿瘤细胞坏死的效果优于单纯灌注化疗,对消化系统与骨髓的不良反应与单纯灌注化疗无显著性差异,是一项值得选择的骨肿瘤新辅助治疗方法。

参考文献

- 1 Witting JC, Bickels J, Priebat D, *et al.* Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2002, 65(6): 1123-1132
- 2 郭卫, 燕太强. 恶性骨肿瘤的化疗进展[J]. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24(5): 516-518
- 3 蔡柚伯, 牛晓辉, 张清, 等. 肢体原发成骨肉瘤综合化疗的远期结果[J]. *中华外科杂志*, 2000, 38(5): 329-331
- 4 Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma[J]. *Cancer Invest*, 2001, 19(3): 292-315
- 5 Uchida A, Myoui A, Araki N, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for pediatric osteosarcoma patients[J]. *Cancer*, 1997, 79(2): 411-415

(收稿: 2011-06-23)

(修回: 2011-09-08)