

골전이암의 치료에 있어서 Strontium-89 치료의 초기 경험

—국내 최초 보고—

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실¹, 진단방사선과학교실² 및 비뇨기과학교실³

성진실¹ · 이종두² · 홍성준³ · 김귀언¹

= Abstract =

Strontium-89 Treatment for Painful Bone Metastasis

Jinsil Seong, M.D.¹, Jong Doo Lee, M.D.², Sung Jun Hong, M.D.³ and Gwi Eon Kim, M.D.¹

Department of Radiation Oncology¹, Radiology² and Urology³
Yonsei University College of Medicine

There are few options for treating painful bone metastasis in multiple sites. Hemibody irradiation, although effective, is limited due to the serious hematologic toxicity. Therefore, use of radiopharmaceuticals has been attempted particularly for the osteoblastic bone metastasis. Strontium-89 (Sr-89) is a pure beta emitter with its energy 1.4 MeV. It follows the biochemical pathways of calcium and selectively concentrates at the metastatic bone sites with minimal hematologic toxicity.

From 1993 to 1994, Sr-89 treatment has been performed in 8 patients with painful bone metastasis from either prostate (6 patients) or breast cancers (2 patients). The patients had the initial level of WBC 3000/L, platelets 100,000/L, and normal renal function. Four mCi(148 MBq) of Sr-89 was intravenously injected and the patients were regularly followed with blood cell count test, simple bone x-ray, and radioisotope bone scan.

The changes of subjective pain were scored in 6 patients until the time of this report. Excellent pain relief was achieved in all except 1 patient, who died 1 month after Sr-89 treatment due to advanced disease. Accordingly, the amount of the analgesics intake by the patients showed corresponding decrease.

There was slight decrease in the level of WBCs and plateletes at 2~6 weeks after Sr-89 treatment, however those soon recovered with conservative management.

Above results show that the Sr-89 treatment can provide effective palliation in patients with painful bone metastasis with acceptable toxicity. However, further study is urgent to establish its indication, timing, and combination with local radiotherapy.

Key Words: Bone metastasis, Strontium-89

서 론

진행된 악성 종양 환자에서 대부분 골전이가 동반된

다. 이는 극심한 통증을 유발하여 환자들의 일상 생활에 제한 요소가 되므로 골전이로 인한 통증을 해결해주는 것이 암치료의 중요한 역할 중의 하나일 것이다.

국소적 방사선 치료는 통증을 동반한 골전이에 매우

효과적인 치료법으로 알려져 있다. 보고자에 따라 차이는 있으나 전립선암의 골전이 경우는 치료율이 71~100% 정도로서 이 중 통증이 완전히 사라지는 경우도 20~69%에 이르고 있다¹⁾. 골전이가 전신에 다발성으로 있는 경우에는 반신 방사선 조사가 적절한 치료로서 약 50~70%의 환자에서 동통의 완화를 경험하게 된다²⁾. 그러나 이 치료법은 오심, 구토, 방사선 폐렴 및 골수 억제를 유발한다는 단점이 있다. 따라서 전신 다발성 골전이를 치료함에 있어서 방사성 약물을 사용하는 데에 관심이 높아지기 시작하였다. 그중 P³²는 이미 오래 전부터 임상에 사용이 되어 왔으며 치료 효과도 높다. 그러나 20~30%의 환자에서 심각한 정도의 골수 억제를 유발하므로 임상적 응용에 한계점이 있는 것으로 보인다^{3~5)}.

스트론튬-89 (Sr-89)는 1.4 MeV의 순수한 베타선만을 방출하는 방사성 동위원소로서 반감기가 50.5일이며 체내에서 칼슘처럼 행동한다⁶⁾. 정맥 주사를 통해 체내에 주입되면 골 생성능이 왕성한 골에 선택적으로 흡수가 되어 약 100일까지 잔류한다⁷⁾. 또한 베타선의 투과력이 약 0.8 cm 이내로서 전이 부위에만 선택적으로 치료 효과를 유도할 수 있는 장점 뿐 만 아니라, 환자이외에 시술자나 가족에게 방사선 장해를 일으키지 않고 외래에서 간단히 시행할 수 있는 특징점이 있다.

Sr-89의 임상적 응용은 전립선암과 유방암 등 골생성능이 활발한 골전이의 치료에 주로 적용되어 왔으며^{8~10)} 캐나다에서 시행된 제 3상 무작위 연구를 통해 이미 그 유용성이 증명된 바 있다. 즉, 국소 방사선치

료에 Sr-89 치료를 추가함으로써 진통제 복용량을 감소시킬 뿐 만 아니라 새로운 골전이 발생이 감소하여 환자들의 삶을 질적으로 향상시킬 수 있다는 것이다¹¹⁾. 영국에서 시행된 연구에서도 새로운 부위에 동통이 발생하는 것을 Sr-89 치료가 효과적으로 억제한다고 보고한 바 있다¹²⁾.

연구자들은 1993년부터 1994년까지 약 1년간 Sr-89 치료법을 전립선암 또는 유방암으로 인하여 동통을 동반한 전이성 골암을 지닌 8명의 환자에 시행해왔다. 따라서 이들에 대한 Sr-89 치료법의 적용과 효과, 부작용 등을 분석하여 이에 대한 저자들의 초기 경험을 보고하고자 한다.

연구 대상 환자 및 연구 방법

대상환자의 임상 양상이 Table 1에 요약되어 있다. 전립선암 환자들로서 광범위한 골 전이가 동반된 6예는 외과적인 고환 절제술과 호르몬 치료법을 시행하였으나 임상적으로 골통이 악화되고 방사선학적으로 골전이의 범위 및 정도가 진행된 예들이었다. 이들 중 3예에서는 골전이의 첫 양상이 국한적으로 나타나서 국소적 방사선 치료가 우선적으로 시행되었다. 2주간 3000 cGy의 국소방사선 조사로 치료부위의 골통은 완전 소실이 되었으나 추적관찰 중 전신적인 골전이가 나타났다. 이미 전신 다발성으로 골전이가 나타난 다른 2예는 호르몬 치료가 시행되었으나 이에 반응하지 않고 골전이가 더 심화된 경우들이었다. 나머지 1예는 전신적 골전이가 발견되자 곧 Sr-89 치료가 고려된

Table 1. Characteristics of patients treated with strontium-89(Sr-89)

Case No.	Primary cancer	Sex/Age	CBC			Time(mo) between		Treatment before Sr-89
			Hb(g/dL)	WBC(/ μ L)	Plt($\times 10^3$ / μ L)	P & M*	M & Sr-89	
1	Prostate	M/56	13	6600	224	13	15	Hormone/Local RT
2	Prostate	M/72	11	7100	128	1	8	Hormone
3	Prostate	M/60	10	5500	159	1	6	Local RT
4	Prostate	M/75	12	8300	212	1	12	Hormone
5	Prostate	M/54	11	8900	337	1	15	Hormone/Local RT
6	Prostate	M/64	12	7630	234	49	1	-
7	Breast	F/46	10	3000	100	22	12	Local RT
8	Breast	F/53	11	3500	262	45	56	Local RT

*Primary disease and metastases

경우였다. 또한 유방암으로서 원발 병소에 근치적 치료가 시행된 후에 전신 다발성 골전이가 발생된 2예가 Sr-89 치료에 포함되었다.

대상 환자들에게 Sr-89 치료의 효과와 혈구 감소증 등 예상되는 부작용 등에 대하여 설명하였고 이에 대한 서면 동의를 받고 치료를 시작하였다. 이들은 혈액학적 검사에서 백혈구수가 3000/ μ L 이상, 혈소판수가 100,000/ μ L 이상이고 신기능이 정상이며 뇨실금이 없는 예들이었다. Sr-89는 4 mCi(148 MBq) 을 약 10 분간에 걸쳐 정맥주사하였다. 주사 후 소변 관리에 주의를 시켜서 매 배뇨후 변기를 물로 2회 이상 세척하게 하였다. 치료 후 주관적 동통 수준의 변화와 복용하고 있는 진통제의 용량을 매일 기록하게 하였고 첫 1개월은 매주, 그 이후는 2주에 한번씩 혈액검사로 혈색소 및 백혈구수, 혈소판 수를 추적 검사하였다. 동위 원소 골 촬영과 단순 X-선 촬영은 2개월째 시행하고 이후 매 2~3개월 마다 시행하는 것을 원칙으로 하였다.

연구 결과

대상 환자들 중 6예에서 사망 또는 본 연구 시점까지 동통 수준의 변화를 추적할 수 있었다. 치료전 동통의 수준을 100%로 기준하고 Sr-89 치료 이후 동통 수준의 증감을 환자 자신이 점수로 표현하게 하였을 때 치료후 1개월째에 병변의 진행으로 사망한 1예를

제외하고는 나머지 5예 모두에서 동통이 현저하게 감소되었다. 2예의 환자에서는 치료 후 급속도로 동통이 감소되어 2주째에 이르러서는 진통제를 복용하지않고도 일상 생활을 할 수 있을 정도의 효과를 보였고 다른 3예는 약 2~4주째에 동통의 감소가 뚜렷하여졌다. 이 중 1예에서는 치료후 9주째 부터 다시 동통이 증가하는 양상을 보였다(Fig. 1).

대상 환자들은 통증 조절을 위해 치료 전부터 일일 30~120 mg의 마약성 진통제(morphine sulfate)를 복용하여왔다. 치료 후에 동통이 감소함에 따라 마약성 진통제의 복용량도 거의 유사한 양상으로 감소하였다. 그러나 2예에서는 치료 후 24주째에 새로운 부위에 골 전이가 발생하여 이로 인하여 진통제 복용량이 급증하는 양상을 보였다(Fig. 2).

치료 후 매주 혈액 검사를 통한 혈색소, 백혈구 수, 혈소판 수 등의 추적 검사가 4예에서 가능하였다. 치료 후 4주째부터 백혈구수가 감소하는 경향을 보였고 이는 특별한 치료없이 6주 이후부터 회복되었다. 1예의 전립선암 환자에서 치료 후 1주경에 백혈구수가 10000/ μ L 이상으로 급상승하다가 11~12주경에는 혈색소 8.5 g/dL, 백혈구 3300/ μ L, 혈소판 47000/ μ L로 최저치를 보였다. 이환자는 보존적 요법으로 그 이후 회복이 되어, 사망 시점인 치료후 8개월까지 유지되는 양상을 보였다. 또 한예의 유방암 환자에서는 치료 후 4주째에 혈색소와 백혈구가 10.1 g/dL, 3000/ μ L에서 각각 8.5 g/dL, 1000/ μ L으로 감소하였다. 이

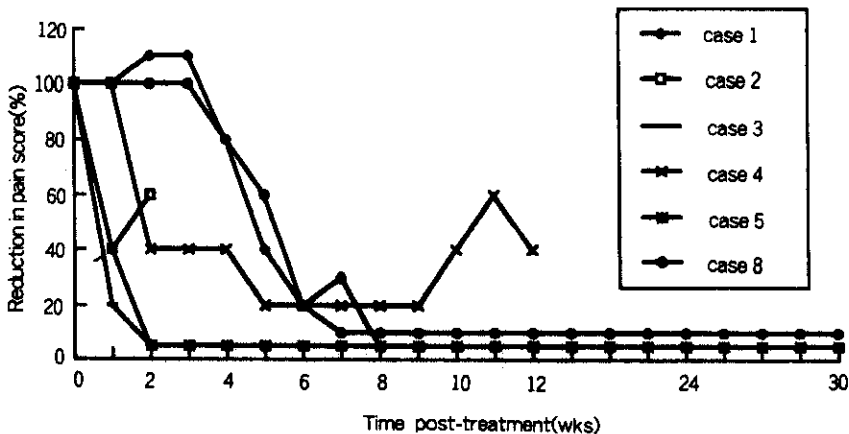


Fig. 1. Change in pain scores following Sr-89 treatment.

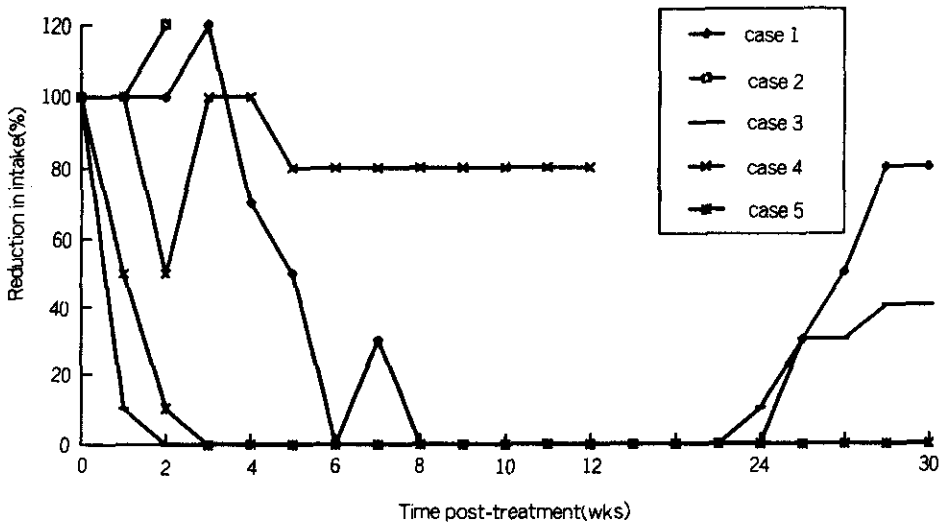


Fig. 2. Change in analgesics(morphine sulfate) intake following Sr-89 treatment.

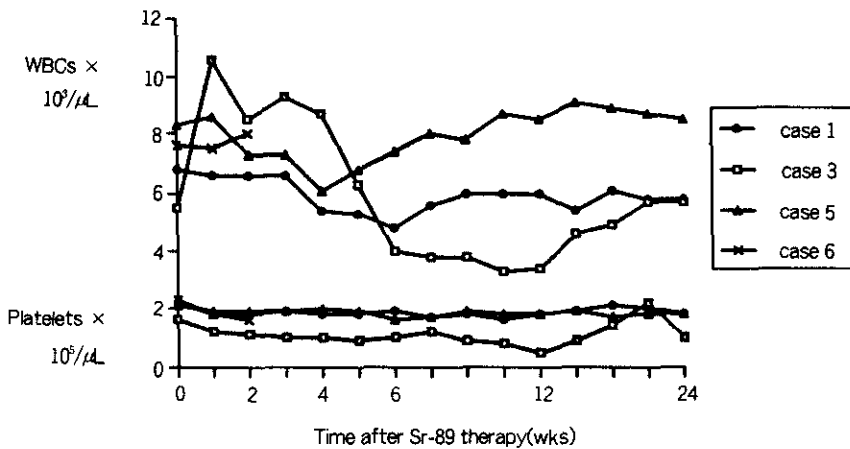


Fig. 3. Changes in blood cell counts following Sr-89 treatment. Upper lines show white blood cell counts and lower lines show platelet counts.

는 6주째에 각각 9.9 g/dL, 2110/μL으로 각각 회복을 보여 사망시까지 이 수준이 유지되었다(Fig. 3).

추적검사로서 시행된 동위원소 골 스캔에서 Sr-89 치료전과 후에 특이할 만한 변화가 관찰되지 않았으나 전립선 암 환자 1예에서 치료 후 2개월째 동위원소 골 스캔상에 골전이 부위가 정상 소견으로 변화하는 양상을 보였다(Fig. 4).

고 찰

전신다발성 골 전이를 치료하는데 있어서 병변 부위에만 선택적으로 작용하는 방사성 약물을 주사하는 방법은 이론적으로 매우 이상적이나, 몇가지 갖추어야 할 요건이 있다. 즉 화학적으로 안정성이 있어야 하고 물리적 반감기가 짧아야 하며, 베타선을 주로 방출하

Fig. 4. Radioisotope bone scans of a patient before (A) and 2 months after(B) Sr-89 treatment. Multiple hot uptakes in scan A appeared to be changed to normal uptakes in scan B.

되 그 에너지가 1.5 MeV 이하인 것이 좋다. 소량의 감마선이 방출되면 영상을 얻을 수 있어서 좋을 것이다. 골 병변에만 선택적으로 축적이 되는 반면 기타 부위에 흡수가 잘 안되고 혈중으로 부터 청소율이 빨라야 한다¹³⁾. Sr-89는 이러한 요건을 비교적 충족시키는 약물로서 화학적으로 칼슘과 유사하여 골생성이 왕성한 골 조직에만 선택적으로 축적된다^{7, 14, 15)}. Robinson등¹⁴⁾에 의하면 전이골에 조사되는 Sr-89 방사선량은 골수에 비하여 열배 이상인 것으로 나타났다. 특히 생물학적 반감기가 정상골에서 14일 가량인데 반하여 전이골에서는 50일 이상이어서 치료 효과를 더욱 높이는 것으로 보고되고 있다.

최근 이 약물이 전립선암이나 유방암의 골전이에서 75~81%의 높은 통증완화 효과가 있음이 보고되었다^{9, 14, 16)}. 본 연구에서도 동통 수준의 변화를 자세히 추적할 수 있었던 6예중 치료 후 곧 사망한 1예를 제외 한 나머지 5예 모두에서 현저한 통증의 완화를 보였

다. 통증은 Sr-89 주사 후 2일째 부터 급격히 감소된 환자도 1예 있었으나 대개의 환자에서 약 6주까지 점진적인 통증의 경감을 보였다. Sr-89의 물리적 반감기는 약 50일이지만 Robinson등¹⁴⁾의 보고에 의하면 주사한 Sr-89양의 88%는 약 100일 가량까지도 전이골에 머문다고 한다. 따라서 이 기간 동안 지속적인 통증 경감이 진행될 수가 있을 것이다. 이같은 통증의 완화는 골 진통제 복용량의 감소로 연계되므로 이를 객관적으로 비교할 수 있다. 본 연구에서 진통제 복용량의 감소는 통증의 감소와 유사한 양상을 보이며 이는 다량의 진통제를 장기간 복용하는 것에서 비롯되는 각종 부작용을 줄일 수 있다는 점에서 환자의 삶의 질 향상에 기여하는 측면으로 평가되어진다. Sr-89 치료로 종양의 크기가 줄어든다는 증거는 아직까지 없으며 따라서 현재까지는 이 치료의 목적이 통증을 완화시키고 삶의 질적 향상을 유도하는데에 있다. 본 연구 대상 환자들에서도 통증의 완화로 일상생활 범위 및 활

동 시간이 늘어나게 되어 이에 대한 환자들의 만족도가 높았다.

대상 환자 중 2명은 Sr-89 주사후 통증 완화를 경험하지 못한채 1개월째 각각 사망하였는데, 이는 Sr-89 치료를 어느 시기에 적용할 것인가 하는 문제점을 제기한다. 즉, 다발성 골전이기가 있으면서 전신 상태가 좋지 않은 환자에서는 Sr-89 치료 효과가 나타나기까지의 기간보다 예상되는 생존 기간이 더 짧을 수 있는 것이다. 반면, 전신적으로 골전이기가 있으나 전혀 통증이 없는 환자의 경우 Sr-89 주사를 시행할 것인가 하는 것도 의문점이다.

현재까지는 Sr-89 치료가 통증 완화 이외에 종양을 축소시키거나 생존 기간을 연장한다는 보고는 나와 있지 않으므로 증상이 있는 환자에게 적용하는 것이 원칙일 것이다. 또한 저자들의 경험에 의하면 전신 상태가 좋지 않아 예상 생존 기간이 1~2개월로 짧은 환자에게는 Sr-89 치료가 적절한 방법은 아닌 것으로 생각된다.

Sr-89의 부작용으로서 혈액학적 독성은 백혈구와 혈소판 수의 감소 등이 있다. 다른 보고자들의 연구결과와 마찬가지로 본 연구에서도 일시적인 감소를 보였으나 보존 치료로 회복이 되므로 이 점이 Sr-89 치료의 장점으로 생각된다.

Sr-89가 효과적이라 할지라도 골전이 치료 방법들 중 국소적 외부 방사선치료를 대체하지는 못한다고 본다. 외부 방사선치료는 3000 cGy 가량의 방사선을 약 2주에 걸쳐 주게 되는데 이는 동통의 급격한 감소를 유도하고, 골전이로 인한 골 파괴가 심한 부위나 척수 압박이 임박한 경우는 우선적으로 고려되어야 할 방법이다. Quilty등¹²⁾은 Sr-89와 국소 방사선치료의 동통 완화 효과를 비교한 연구에서 동통 완화 효과는 같으며 단지 새로운 부위의 통증 발생을 억제하는 측면에서 Sr-89가 우수하다고 하였고 Porter등¹¹⁾의 연구에서도 Sr-89가 국소 방사선치료 시행 후에 보조적 요법으로 효과적임을 입증한 바 있다. 따라서 시행이 간편하다는 이유로 이 치료가 무분별하게 사용되는 것은 비용면에서나, 효과면에서나 적절하지 못하다.

결 론

본 연구에서 Sr-89 치료가 통증을 동반한 다발성 골

전이에 효과적임을 초기 경험한 환자예들을 통하여 보고하였다. 그러나 이 치료법은 치료적응증, 시기, 외부 방사선 치료와의 적절한 병용 등 아직 연구할 과제를 안고있으며 따라서 일정한 지침을 수립하여 이에 따라 치료 및 추적 검사를 균일하게 하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Poulsen HS, Nielsen OS, Klee M, et al: *Palliative irradiation of bone metastases. Cancer Treat Rev* 16: 41, 1979
- 2) Kuban DA, Schellhammer PF, El-Mahd; *AM Hemibody irradiation in advanced prostatic carcinoma. Urol Clin North Am* 18: 131, 1991
- 3) Vermoonten V, Maxfield JR, Maxfield JGS: *The use of radioactive phosphorus in the management of advanced carcinoma of the prostate. West J Surg Obstet Gynecol* 67: 245, 1959
- 4) Wildermuth O, Parker D, Ackambeau JL, et al: *Management of diffuse metastasis from carcinoma of the prostate. JAMA* 172: 1607, 1960
- 5) Silberstein EB, Elgazzar AH, Kapilivsky A: *Phosphorus-32 radiopharmaceuticals for the treatment of painful osseous metastasis. Semin Nucl Med* 27: 17, 1992
- 6) Montebellow JF, Hartson-Eaton M: *The palliation of osseous metastases with p32 or Sr89 compared with external beam and hemibody irradiation: A historical perspective. Cancer Invest* 7: 139, 1989
- 7) Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, et al: *Strontium-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. Eur J Nucl Med* 12: 447, 1986
- 8) Bos SD: *An overview of current clinical experience with strontium-89. The Prostate Suppl* 5: 23, 1994
- 9) McEwan AJB, Porter AT, Venner PM, et al: *An evaluation of the safety and efficacy of treatment with strontium-89 in patients who have previously received wide field radiotherapy. Antibody Immunoconjugates Radiopharm* 3: 91, 1990
- 10) Robinson RG, Preston DF, Baxter KG, et al: *Clinical experience with Strontium-89 in prostatic and breast cancer patients. Sem Oncol* 20: Suppl 2: 44, 1993

- 11) Porter AT, McEwan AJB: *Strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostatic cancer: Results of a randomized controlled trial. Sem Oncol 20: Suppl 2: 38, 1993*
 - 12) Quilty PM, Bolger JJ, Dearnaley DP, et al: *A comparison of the palliative effect of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. Radiother Oncol 31: 33, 1994*
 - 13) Holms RA: *Radiopharmaceuticals in clinical trials. Sem Oncol 20: Suppl 2: 22, 1993*
 - 14) Robinson RG, Blake GM, Preston DF, et al: *Strontium-89: Treatment and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. Radiographics 9: 271, 1989*
 - 15) Mertens WC, Reid RH, Porter AT, et al: *Recent advances in radionuclide therapy of bone metastases, in Freeman LM (ed): Nuclear Medicine Annual 1992. New York, NY, Raven, 1992, pp 69-89*
 - 16) Ling AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al: *Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. Br J Radiol 64: 816, 1991*
-