

· 论 著 ·

肺癌骨转移临床资料分析及治疗研究

韩 萍

(重庆市中山医院肿瘤科 400013)

摘 要:目的 分析 63 例肺癌骨转移患者的临床资料,探讨肺癌骨转移的治疗原则。方法 回顾性分析 2004 年 1 月至 2008 年 1 月收治的 63 例肺癌骨转移患者的临床资料。全部病例均经细胞学和(或)组织病理学证实为原发性支气管肺癌患者,根据患者的骨痛症状,以及 ECT、X 线、CT、MRI 检查中的任 2 项检查发现有明显骨质破坏表现而最终证实为骨转移。按治疗方法不同分为两组,A 组:同期放、化疗加帕米膦酸二钠;B 组:序贯放、化疗加帕米膦酸二钠。A 组 30 例,B 组 33 例。所有患者均临床随访 1 年以上。**结果** 本组病例中腺癌为主(占 65.1%),63 例中有 27 例为单发骨转移,占 42.9%,多发骨转移 36 例,占 57.1%。骨转移部位:单发骨转移中以肋骨转移最多见,共有 11 例,占 17.5%。A 组治疗后疼痛缓解率(CR+PR)为 86.7%;B 组为 39.4%;A、B 组差异有统计学意义($\chi^2=5.4167, P=0.02$);A 组治疗后局部病灶的总有效率(CR+PR)为 60.0%;B 组为 33.3%;A、B 组差异有统计学意义($\chi^2=4.4982, P=0.034$)。**结论** 肺癌骨转移中腺癌发生率相对较高,以多发骨转移多见。采取同期放、化疗为主的综合治疗可明显减轻症状。

关键词:肺癌;骨转移;放射疗法;化学疗法;帕米膦酸二钠

中图分类号:R734.1;R730.55

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)07-0799-02

Analysis of the clinical material of lung cancer bone shifts and the research of the treatment

HAN Ping

(Department of Tumor, Zhongshan Hospital of Chongqing, Chongqing 400013, China)

Abstract:**Objective** To analyse shifts patient's clinical material and the treatment research to 63 example lung cancer bone. **Methods** 63 consecutive cases were analyzed with bone scanning and compared with other radioiological examinations (MRI, CT and X-ray). All cases were confirmed by cytology and / or histological. They were randomly divided into two groups: Group A :30 cases(the same period of radiotherapy and chemotherapy plus pamidronate;) and group B: 33 cases (Sequential radiotherapy and chemotherapy + pamidronate). All patients were followed up more than 1 year. **Results** The most cases were adenocarcinoma (65.1%). 27 cases of 63 cases were single bone metastasis(42.9%). 36 cases were multiple bone metastasis(57.1%). The rib bone was the most frequent metastatic sites(17.5%). The pain relief rate (CR+PR) was 86.7% in group A, 39.4% in group B. There was significant difference between group A and group B($\chi^2=5.4167, P=0.02$). The total effective rate of partial lesion (CR+PR) was 60.0% in group A, and 33.3% in group B. There was significant difference between group A and group B($\chi^2=4.4982, P=0.034$). **Conclusion** Adenocarcinoma has the highest rate of osseous matastasis, By sends the bone to shift sees. The comprehensive treatment based on radiotherapy and chemotherapy can significantly reduce the symptoms.

Key words:lung cancer; bone metastasis;radiotherapy; chemotherapy;pamidronate

骨转移是恶性肿瘤常见并发症之一,肺癌骨转移率各家报道不一,约 22%~81.8%,大多数以溶骨性破坏为主,主要表现为骨痛、高钙血症、脊髓压缩及病理性骨折等,严重影响患者的生活质量^[1]。现以本院 2004 年 1 月至 2008 年 1 月有明确病理诊断的原发性支气管肺癌并有骨转移的住院患者 63 例为研究对象,采用临床资料回顾性分析研究的方法,对肺癌骨转移患者的综合治疗的方法进行了分析,旨在探讨肺癌骨转移的治疗原则。

1 临床资料

1.1 一般资料 以 2004 年 1 月至 2008 年 1 月本院肿瘤科收治的临床及随访资料齐全的 63 例肺癌骨转移患者为研究对象。全部均为经细胞学和(或)组织病理学证实为原发性支气管肺癌患者;影像学(骨 ECT、X 线、CT 或 MRI)检查证实至少有 1 处骨转移,并有骨转移引起的疼痛。

1.2 治疗分组 将 63 例肺癌骨转移患者按治疗方法不同分为两组,A 组 30 例:同期放、化疗加帕米膦酸二钠;B 组 33 例:序贯放、化疗加帕米膦酸二钠。

1.3 统计学方法 采用 SAS8.2 统计软件对资料进行统计分析。一般资料及临床疗效评价采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为

差异有统计学意义。

2 结 果

所有患者均自治疗结束之日计算生存期。通过门诊及电话随访至 2009 年 2 月,中位随访期 26 个月(13~38 个月),无失访患者,随访率为 100%。

2.1 肺癌骨转移的病理类型 63 例肺癌骨转移患者中,以腺癌居多,为 41 例,占 65.1%;病理类型在男女性别上差异无统计学意义, $\chi^2=1.8663, P=0.601$ (似然比卡方检验),见表 1。

表 1 63 例肺癌骨转移患者肺癌病理类型[n(%)]

病理类型	性别		合计
	男	女	
鳞癌	12(26.1)	2(11.8)	14(22.2)
腺癌	29(63.0)	12(70.6)	41(65.1)
腺鳞癌	2(4.4)	1(5.8)	3(4.8)
小细胞肺癌	3(6.5)	2(11.8)	5(7.9)
合计	46(100.0)	17(100.0)	63(100.0)

2.2 肺癌骨转移的部位分布 63 例肺癌骨转移患者中,单部位骨转移 27 例,占 42.9%,多部位骨转移 36 例,占 57.1%;单部位骨转移中以肋骨占多数,有 11 例,占 17.5%,见表 2。

表 2 肺癌骨转移的部位分布

骨转移部位	n	构成比(%)
单部位		
肋骨	11	17.5
脊椎骨	7	11.1
骨盆	3	4.8
四肢骨	3	4.8
肩胛骨	1	1.6
颅骨	1	1.6
胸骨	1	1.6
小计	27	42.9
多部位	36	57.1
合计	63	100.0

2.3 近期疗效

2.3.1 止痛效果 A 组治疗疼痛的有效率为 86.7%,B 组为 39.4%,两组治疗疼痛的疗效比较,差异有统计学意义, $\chi^2=5.4167$, $P=0.020$ (卡方检验),见表 3。

表 3 两组骨转移疼痛的疗效

组别	CR(n)	PR(n)	MR(n)	NR(n)	CR+PR[n(%)]
A 组	1	25	3	1	26(86.7)
B 组	0	13	14	6	13(39.4)
合计	1	38	17	7	39(61.9)

2.3.2 骨转移病灶的疗效 A 组治疗骨转移病灶的有效率为 60.0%,B 组为 33.3%,两组治疗骨转移病灶的疗效比较,差异有统计学意义, $\chi^2=4.4982$, $P=0.034$ (卡方检验),见表 4。

表 4 两组骨转移病灶的疗效

组别	CR(n)	PR(n)	MR(n)	NR(n)	CR+PR[n(%)]
A 组	0	18	7	5	18(60.0)
B 组	0	11	12	10	11(33.3)
合计	0	29	19	15	29(46.0)

3 讨论

3.1 肺癌骨转移的临床特征 从解剖及生理角度看,肺循环血流丰富,肺癌细胞可以通过肺静脉系统到达左心房,再随体循环血流到达全身骨骼系统,造成骨骼转移。因此,肺癌是骨转移瘤最常见的原发病之一。肺癌骨转移的发生率与原发癌的病理类型有关,其中腺癌最高^[2],肺腺癌多发生于肺边缘的杯状细胞或黏液腺,易向管外生长,转移较早且侵犯淋巴结及血管,继而转移至全身其他部位。

肿瘤骨转移的部位通常首先累及中轴骨,其次为股骨、肱骨,极少累及肢体远端。Batson 等指出发生于中轴骨(如椎体、肋骨或骨盆骨)的骨转移患者预后要好于发生于四肢骨(如股骨等)转移的患者,因为肺癌骨转移更容易直接通过脊柱的静脉系统在早期传播到中轴骨,而出现四肢骨的转移预示着肿

瘤骨转移更进一步的发展,因此,肺癌骨转移并不集中在某一部位,而是累及全身骨骼系统,本研究结果显示,骨转移病灶以多发为主,单部位骨转移 27 例,占 42.9%,多部位骨转移 36 例,占 57.1%。肺癌骨转移时单部位骨转移中受累最多的是肋骨 11 例(17.5%),以后依次为脊椎骨 7 例(11.1%)、骨盆 3 例(4.8%)、四肢骨 3 例(4.8%)、肩胛骨 1 例(1.6%)、颅骨 1 例(1.6%)、胸骨 1 例(1.6%)。本组病例好发部位依次为肋骨、脊柱和骨盆,这与 Coleman^[3]和 Sugiura 等^[4]研究的结论一致。

3.2 肺癌骨转移的治疗

3.2.1 放、化疗综合治疗 目前,肿瘤的临床治疗趋势是多学科综合治疗,放、化综合治疗^[5]。放、化疗综合应用的理论基础:(1)空间合作:放疗对根治局部病灶有效,姑息性放疗是治疗骨转移的重要手段,它最大的作用是缓解骨疼痛和减少止痛药的应用,从而改善患者的生活质量,另外,放疗还可抑制局部肿瘤的生长,使肿块缩小,减少对周围重要结构的压迫,放疗对脊髓压迫症的治疗就是典型的例子^[6]。化疗对杀灭照射野外的亚临床病灶有效。(2)相加作用:放、化疗分别对不同细胞增殖周期时相的细胞敏感性不同,放疗对 M 期细胞最敏感,而对 S 期细胞敏感性最差;而化疗对 G₁/S、S 期的肿瘤细胞杀伤力大。放、化疗合用,使抗肿瘤的效应相加。(3)杀灭肿瘤细胞的增强作用:理论上可通过 4 条途径来提高对肿瘤细胞的杀灭,①放、化疗的效应互相增强。放疗期间应用化疗,能抑制肿瘤对放射损伤的修复,使放射损伤加重;②化疗诱导细胞周期的同步化,如紫杉醇阻滞细胞于 G/M 期,使放射敏感性增加;③化疗后肿瘤再充氧,增加其对放疗敏感性;④放疗后肿瘤退缩,导致加速再增殖,此时其对化疗更加敏感。另外,有研究还表明长春瑞滨与放疗同步应用有增敏作用。文献显示:NVB 单药治疗中、晚期非小细胞肺癌疗效达 14%~29%^[7],NVB 联合 DDP 的总有效率为 20.1%~51.1%^[8-10],而 Manus 等^[11]报道以铂类为基础的联合化疗合并放疗治疗局部晚期肺癌,有效率为 81%,1、2 年生存率分别为 68%和 45%。本研究表明放疗同步化疗对于骨转移的止痛效果及局部病灶的疗效较序贯放、化疗高,差异有统计学意义。

3.2.2 双膦酸盐治疗 骨转移是晚期肺癌常见的并发症,主要表现为剧烈的疼痛。骨转移产生疼痛的机制:肿瘤细胞在骨骼种植生长后,刺激破骨细胞活性增强,形成溶骨性破坏,造成血钙水平增高,产生疼痛感。肿瘤侵犯骨膜或周围软组织,并分泌一些疼痛递质,如前列腺素、乳酸和肿瘤坏死因子等引起疼痛^[12]。因此,选择治疗骨痛的最佳方案为临床一大课题,以往常见的三阶梯止痛法、激素方法、局部姑息放疗、单纯全身化疗均不能有效控制溶骨性骨破坏。目前临床上已广泛使用双膦酸盐治疗骨转移癌。双膦酸盐是一种内源性焦磷酸盐类似物,可与骨表面的羟磷灰石强有力地结合,抗骨重吸收。双膦酸盐已被证实可有效治疗骨质疏松、骨重吸收加速性疾病和肿瘤相关的骨并发症。其主要作用于破骨细胞,一方面表现为直接的凋亡效应;另一方面减少破骨细胞的发生、发展,抑制破骨细胞的分化与成熟,抑制其运动到骨表面;直接或间接抑制肿瘤细胞;减少 IL-6 产生;含氮双膦酸盐能抑制间质金属蛋白酶(MMPs)活性。氨基双膦酸盐在抗骨破坏的同时亦可减少骨及骨外器官转移。双膦酸盐对溶骨性骨转移癌治疗效果良好,且不良反应小^[13],对于多发性骨转移癌患者,以放、化疗加双膦酸盐类药物治疗骨痛成为其标准方案之一。(下转第 803 页)

的手感及发出的“咔”声确定螺钉的直径,当螺钉直径为 6.5 mm 时则不按此要求选择螺钉,而是用丝攻攻丝后即置入螺钉。如果在开路器建立钉道时遇阻,通过直径较细的螺纹式手钻方能建立钉道,则先拧入直径为 4 mm 的螺钉再逐渐改换直径较大的螺钉,即使椎弓根内径偏小,但椎弓根螺钉置入前后椎弓根横径有膨胀现象^[9],所以,本组病例中尽管遇到了内径狭小的椎弓根,但使用的螺钉直径最小仍为 5.5 mm。

3.4 术后复查正侧位 X 线片 参考唐天驷等^[1]评定标准,置入螺钉优良率为 95.3%。术后 X 线片或 CT 检查为调整后的螺钉位置,术中很可能发生皮质穿破而调整钉道,术后无论哪一种影像学检查满意并不能说明置钉过程中没有发生神经损伤或其他并发症,方煌等^[10]有此类病例报道。本组病例中,进钉角度欠佳而调整钉道致螺钉松动 3 枚,钉道准备时无皮质穿破却因骨质疏松致螺钉拧入后松动 2 枚,钉道中植入骨条或骨质后再置钉^[11],术后摄片示位置亦满意,但把持力显著下降。故影像学只能是评价置入螺钉是否成功的标准之一,与术中记录的置钉情况可能不一致,这是植入椎弓根螺钉安全性评价至今尚无统一标准的原因之一。目前在三维导航系统辅助下或诱发电位监护下行椎弓根螺钉植入尚未普及,临床工作中仍然依靠徒手操作。本组结果说明依靠手感进行钉道准备的徒手腰推置钉方法简便、可靠,只要规范每一步操作细节,善于排除解剖结构、疾病种类、个体差异等干扰因素,争取一次操作成功,可以取得满意的置钉效果。

参考文献:

- [1] 唐天驷,杨惠林,倪才方,等. 112 例椎弓根螺钉位置分析[J]. 中华外科杂志,1993,31(7):411.

(上接第 800 页)

总之,放疗加同步化疗(NP 方案)加双膦酸盐治疗肺癌骨转移可提高肿瘤控制率和治疗效果,是一个较理想的治疗方法,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 吴涛,崔东海,王晓芳. 非小细胞肺癌骨转移疗效对比研究[J]. 医药论坛杂志,2006,27(17):45.
- [2] 张青,胡云,张莉,等. 核素显像在肺癌骨转移诊断中的应用[J]. 重庆医学,2005,34(8):1136.
- [3] Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity[J]. Clin Cancer Res,2006,12(20):6243.
- [4] Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, et al. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer[J]. Clin Orthop Relat Res,2008,466(3): 729.
- [5] 孙燕,赵平. 临床肿瘤学进展[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2005:183.
- [6] 黄河清,章五一,庞倩. 综合疗法治疗非小细胞肺癌骨转移 120 例临床分析[J]. 广东医学,2005,23(5):582.
- [7] Gebba V, Galetta D, Riccardi F, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus cisplatin plus vindesine and mitomycin in stage III B-IV non-small cell lung carcinoma: a prospective

- [2] 李兵,姜保国,傅忠国,等. CT 重建椎弓根轴线投影点定位研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2003,13(9):551.
- [3] 于海龙,雷伟,朱锦宇,等. 三维 CT 重建模拟 3 种腰椎椎弓根螺钉置入方法的安全性分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2005,15(10):606.
- [4] 杜心如,赵玲秀,张一模,等. 胸腰椎椎弓根内径的测量及其临床意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2001,11(3):162.
- [5] 刘斌,肖丹,郑秋坚,等. 胸椎椎弓根螺钉内固定系统矫正青少年特发性侧凸[J]. 广东医学,2006,27(7):1032.
- [6] 王星,魏淑菊,谢学升,等. 术前 X 线及 CT 测量在个体化置钉治疗胸腰椎骨折中的应用研究[J]. 山东医药,2004,44(5):14.
- [7] Krag MH, Beynon BD, Pope MH, et al. Depth of insertion of transpedicular vertebral screws into human vertebrae: effect upon screw-vertebra interface strength[J]. J Spinal Disord,1986,1(4):287.
- [8] 唐杞衡,陈建海,姜保国,等. 椎弓根螺钉把持椎弓根皮质骨能够增加椎弓根螺钉的固定强度[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2005,15(7):429.
- [9] 韦兴,侯树勋,史亚民,等. 螺钉植入后椎弓根横径膨胀的初步观察[J]. 中华骨科杂志,2001,22(10):627.
- [10] 方煌,陈安民,罗永湘,等. 胸腰椎椎弓根螺钉误置的原因分析及对策[J]. 中华创伤骨科杂志,2004,6(11):1235.
- [11] 王祥善,陈金华,母心灵. 椎弓根螺钉断裂和松动脱出的原因分析[J]. 医药论坛杂志,2005,26(5):56.

(收稿日期:2009-09-18 修回日期:2009-10-09)

randomized study[J]. Lung cancer,2002,37(2):179.

- [8] Bobilev D, Lavrenkov K, Cohen Y, et al. Vinorelbine plus cisplatin as first-line combination chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer Retrospective analysis[J]. Oncology forum,2004,7(1):3.
- [9] 冯克海,胡长路. 长春瑞滨联合顺铂治疗非小细胞肺癌 60 例临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2003,8(1):59.
- [10] Mori K, Kamiyama R, Kondo T, et al. Phase II study of the combination of vinorelbine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer chemotherapy pharmacol,2004,53(2):129.
- [11] Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. Metabolic (fdg-pet) response after radical-radiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure[J]. Int J Lung Cancer,2005,49(1):95.
- [12] 赵新华,张宜生,张华,等. 博宁治疗骨转移癌 36 例疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2006,1(13):91.
- [13] 李莉,马秀梅,黄仁华,等. 双膦酸盐和 153 Sm-EDTMP 联合治疗肺癌骨转移 80 例量效关系探讨[J]. 山东医药,2009,49(19):11.

(收稿日期:2009-09-18 修回日期:2009-10-09)