

· 临床研究 ·

帕米膦酸二钠同期放化疗治疗乳腺癌骨转移的疗效观察

冉体斌¹, 陈绪元², 陈晓品²

(1. 重庆市万州区人民医院肿瘤科 404000; 2. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科 400016)

摘要:目的 观察帕米膦酸二钠(博宁)加同期放化疗和同期放化疗治疗乳腺癌骨转移的疗效及安全性。方法 将 62 例乳腺癌骨转移患者随机分为治疗组(31 例)和对照组(31 例)。治疗组静脉滴注博宁 90 mg 加同期放化疗,对照组单纯行同期放化疗。结果 治疗组与对照组止痛有效率、活动能力改善率、生活质量提高率,骨质修复有效率分别为 96.8%,93.5%,96.7%,71.0%和 74.2%,71.0%,64.5%,38.7%,两组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组毒副反应较轻,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 博宁同期放化疗对乳腺癌骨转移患者,在止痛,活动能力,生活质量改善和骨质修复方面有明显疗效。

关键词:骨转移癌;帕米膦酸二钠;放射治疗;化疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.037

中图分类号:R737.9;R730.53

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)21-2938-02

Clinical study of Bonin combined with concurrent chemoradiotherapy for breast cancer with bone metastasis

RAN Ti-bin¹, CHEN Xu-yuan², CHEN Xiao-pin²

(1. Department of Oncology, People's Hospital of Wanzhou District, Chongqing 404000, China;

2. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of

Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Bonin combined with concurrent chemoradiotherapy for the treatment of breast cancer patients with bone metastases. **Methods** Sixty-two patients with metastatic tumor of bone were randomly divided into Bonin group(31cases) and control group(31cases). The Bonin group received 90 mg pamidronate by intravenous infusion for 4 h and combined with concurrent chemoradiotherapy; the control group was only treated with concurrent chemoradiotherapy. **Results** The overall response rates of the Bonin group and control group were 96.8% and 74.2%, respectively($P < 0.05$). The overall response rate of movement capacity improvement was 93.5% in the Bonin group and 71.0% in the control group ($P < 0.05$). The overall response rate of the life quality improvement was 96.7% in the Bonin group and 64.5% in the control group($P < 0.01$). The overall response rate of bone mineral density recovery was 71.0% in the Bonin group and 38.7% in the control group ($P < 0.05$). The main side-effect in both group was bone marrow suppression. The incidence of leucopenia in the Bonin group was a little higher than that in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Bonin combined with concurrent chemoradiotherapy can remarkably relieve bone pain, improve life quality, bone mineral density and movement ability in breast cancer patients with bone metastases.

Key words: metastatic bone tumor; Bonin; radiotherapy; chemotherapy

骨是乳腺癌的最常见转移部位,骨转移所致疼痛、功能障碍和骨相关事件的发生严重影响了患者的生活质量。文献报道,30%~40%的恶性肿瘤会发生骨转移。本院于 2004 年 1 月至 2008 年 12 月采用帕米膦酸二钠(博宁)加同期放化疗和同期放化疗治疗 62 例乳腺癌骨转移,取得了较好疗效,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 62 例均为病理学确诊的乳腺癌患者,均经全身骨扫描(ECT),X 线平片,CT 和 MRI 证实为骨转移癌,随机分为博宁加同期放化疗(治疗组)31 例,同期放化疗(对照组)31 例,两组病例基本情况见表 1。

1.2 治疗方法

1.2.1 博宁 90 mg 加入 0.9%生理盐水 500 mL,静脉滴注 4 h 以上。每间隔 4 周应用 1 次为 1 个周期,4~6 个周期后评价疗效。用药前后检查血及尿常规。

1.2.2 放射治疗 采用医用直线加速器 6 MV/15 MV-X 线和/或电子线照射。根据临床骨痛最严重处和影像检查资料确定放疗部位,每次 3 Gy,每天 1 次,每周 5 次,总剂量 30~42 Gy。

1.2.3 化疗 (1)NP 方案:长春瑞滨(盖诺)25 mg/m²,快速

静脉滴注第 1 天、第 8 天;顺铂 25 mg/m²,静脉滴注,第 1~3 天,加水化;21 d 为 1 个周期,每例患者至少应用 4 个周期。(2)TEC 方案:多西他赛(多帕菲)75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天;表柔比星(EPI)35 mg/m²,静脉滴注,第 2、3 天;环磷酰胺(CTX)500 mg/m²,静脉推注,第 2 天,3 周为 1 个周期,至少应用 4 个周期。化疗前常规应用昂丹司琼或托烷司琼联合地塞米松止呕;使用多西他赛前先用地塞米松预防过敏反应;原用蒽环类方案中阿霉素累加量达 450 mg 以上者或用 TEC 方案效不佳者改用 NP 方案。

1.3 观察指标及疗效评定标准

1.3.1 疼痛分级及止痛疗效评定 (1)VRS 疼痛分级:0 级为无痛;I 级为疼痛可耐受,不影响睡眠,可正常工作;II 级为疼痛不能忍受,睡眠受到干扰,要求服用镇痛药物;III 级为疼痛剧烈,难以忍受,睡眠严重干扰,需要强镇痛药物。(2)止痛疗效评价:显效为疼痛减轻大于或等于 2 个级差;有效为疼痛减轻 1 个级差;无效为疼痛减轻小于 1 个级差或加重。总有效率为显效加有效。治疗前和治疗结束时各评价 1 次。

1.3.2 活动能力分级及评定 (1)分级:0 级为活动自如;I 级为活动受限;II 级为活动明显受限;III 级为完全不能活动。(2)疗效评估标准:显效为活动能力提高 2 级或 2 级以上;有效

为活动能力提高 1 级;无效为活动能力未提高或下降。总有效率为显效加有效。治疗前和治疗结束时各评价 1 次。

1.3.3 生活质量评定 以患者一般状况按 Karnofsky 评分并以其为记分标准。凡在治疗后较治疗前增加 20 分以上者为显著改善;增加 10 分者为改善;无增加者为稳定;减少 10 分者为下降。以增加 10 分及 10 分以上者为有效。

1.3.4 骨转移的疗效评定标准 完全缓解(CR):溶骨性病灶消失,骨扫描恢复正常,至少维持 4 周;部分缓解(PR):溶骨病灶部分缩小,钙化或骨性病灶密度减低,至少维持 4 周;无效(NC):病灶无明显变化,至少在治疗开始后 8 周以上方可评价为 NC;进展(PD):出现新病灶,或原有骨病灶明显增大,但出现压缩,病理性骨折或骨质愈合不作为疗效评定的惟一依据。

1.4 统计学方法 应用 SPSS11.0 统计软件包进行分析,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组临床资料对照表

项目	治疗组	对照组
n	31	31
中位年龄(岁)	52(27~76)	53(29~74)
TNM 分期		
II 期	11	10
III 期	16	17
IV 期	4	4
病理分型		
浸润性导管癌	30	29
单纯癌	1	2
转移情况		
单发性转移	7	9
多发性转移	24	22
疼痛分级		
II 级	3	4
III 级	18	19
IV 级	10	8

2 结 果

2.1 两组疗效比较 治疗组疗效明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。两组止痛起效时间比较, 治疗组在 7 d 内起效 26 例(83.9%), 对照组在 7 d 内起效者 17 例(54.8%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组骨痛缓解情况比较

级别	n	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	31	18	12	1	96.8
对照组	31	11	12	8	74.2

2.2 活动能力改善情况 从表 3 可见, 治疗组与对照组活动能力改善情况比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 两组活动能力改善情况比较

级别	n	显著改善	改善	稳定	下降	有效率(%)
治疗组	31	13	16	2	0	93.5
对照组	31	9	13	8	1	71.0

2.3 生活质量改善情况 从表 4 可见, 治疗组生活质量改善

明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 4 两组生活质量提高比较

级别	n	显著改善	改善	稳定	下降	有效率(%)
治疗组	31	21	9	1	0	96.7
对照组	31	8	12	9	2	64.5

2.4 骨转移瘤影像学检查结果 两组 62 例患者, 在治疗后 3 个月及 6 个月行 ECT 检查了解疗效, 治疗组疗效明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组肿瘤骨转移 ECT 结果比较

级别	n	CR	PR	NC	PD	有效率(%)
治疗组	31	3	19	6	3	71.0
对照组	31	1	11	10	9	38.7

2.5 不良反应 治疗组主要表现为发热 6 例(19.4%)、肌肉及骨关节痛 5 例(16.1%)、头昏 3 例(9.7%), 主要发生在用药后 3 d 内, 给予消炎痛或地塞米松处理后症状缓解。白细胞 I ~ II 度减少发生率为 38.7%(12/31), III ~ IV 度减少发生率为 12.9%(4/31)。对照组不良反应主要表现为白细胞 I ~ II 度减少发生率为 45.2%(14/31), III ~ IV 度为 16.1(5/31); 恶心/呕吐 I ~ II 度发生率为 35.8%(11/31), III ~ IV 度为 19.4%(6/31)。两组比较骨髓抑制和胃肠道反应, 对照组略高于治疗组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨 论

在我国, 位居首位的易发骨转移的原发肿瘤是乳腺癌。乳腺癌一旦出现骨转移, 临床上常出现进行性加剧的骨痛、活动功能障碍、脊髓压迫、高钙血症和病理性骨折等, 严重影响患者的生存质量及生命。目前对乳腺癌骨转移的治疗以综合治疗为主, 化疗的目的是尽早控制和杀死全身微小转移灶, 或使转移灶和局部复发病灶缩小, 但单一化疗对骨转移引起的疼痛疗效差。虽然放疗对局部骨转移癌的止痛疗效确切、起效快、疗效持久, 且可延长生命, 但对有广泛转移者疗效差。如配合博宁治疗止痛有效率可达到 70%~90%。化疗可以杀死肿瘤细胞使肿瘤缩小、减轻压迫症状, 并抑制破骨细胞释放化学性致痛介质, 从而起到止痛效果。同时放疗可降低病理性骨折的发生率, 一般放疗后 3~6 周即可从 X 线片上看见溶骨区的再钙化。但放疗难以对广泛骨转移灶同时进行照射。博宁通过降低破骨细胞活性而起效, 可抑制骨溶解, 阻止肿瘤细胞在骨内生长, 阻止骨转移形成和对骨的直接浸润, 减少病理性骨折, 抑制新病灶发生。文献报道, 博宁治疗乳腺癌骨转移有效率为 46%~80%, 化疗与博宁联合治疗时有协同作用。博宁与放疗联合治疗骨转移瘤疼痛疗效确切, 不良反应轻。本文采用博宁同期化疗和单纯同期化疗治疗乳腺癌骨转移方法可行。

本文提示, 对乳腺癌骨转移单一治疗各有利弊, 应根据不同情况采用不同的方法进行个体化综合治疗, 可对解除疼痛、控制病情进展、提高生存质量和活动能力及骨质修复起着重要的作用。

参考文献:

[1] Eealec-Turkiewiei AM, Reale CA. Antalgic treatment of pain associated with bone metastases [J]. Crit Rev oncol Hematol, 2001, 37(1):1. (下转第 2941 页)

胆漏 2 例,胰漏 3 例,术后出血 3 例(其中 2 例为胰瘘合并出血导致死亡),电解质紊乱 14 例(其中 1 例死于严重电解质紊乱),肺部感染 4 例(其中 1 例死亡),下肢深静脉血栓 1 例(并发肺栓塞死亡)。

3 讨论

随着人类寿命的逐渐延长,患外科疾病的老年患者逐渐增多。为了追求更高的生活质量,越来越多的老年患者愿意接受手术治疗其外科疾病。然而由于老年患者自身的生理特点,手术创伤后康复的能力明显下降。而胆道梗阻这一胆道外科常见情况在多数情况下又必须采用手术治疗,这对外科医生提出了更高的要求。

文献报道良性胆道梗阻患者术后并发症的发生率在 10%左右^[1],恶性肿瘤引起的胆道梗阻的术后并发症发生率在 30%左右^[2]。通过本组临床资料分析,老年胆道梗阻患者行手术治疗后并发症的发生率要高于上述数字。而本组病例中虽然并发症发生率较高,但病死率较低,低于文献报道的 4%~43%^[3],这可能和本组病例以良性病变为主和加强了围术期处理有关。最新的研究显示,70 岁以上老年患者在接受胰十二指肠切除这一复杂手术后,其并发症发生率略高于 70 岁以下患者,然而术后死亡率却无差异^[4]。结合本组病例资料,作者认为高龄不应成为手术的禁忌,外科手术对老年胆道梗阻患者是安全的。

充分的术前准备工作可以帮助老年患者安全度过围术期。在诊断方面,尽量选用无创、痛苦小的检查,如超声、CT、磁共振胰胆管造影(MRCP)等检查,必要时才选用经十二指肠镜逆行胰胆管造影(ERCP)、经皮经胆管造影(PTC)等有创检查,以减轻术前检查对机体的打击。术前对老年患者的心肺等重要脏器功能要常规进行全面评估,同时积极治疗术前合并的内科疾病。胆道梗阻患者均会有不同程度的肝功能和电解质异常,术前要尽量予以纠正,否则术后很容易出现不可控制的电解质紊乱。对于梗阻严重、营养较差的患者可先行 PTC 或经十二指肠镜安置胆道支架减轻黄疸,并同时营养支持,待一般状况好转后再手术治疗。

老年胆道梗阻的麻醉,最好选用全身麻醉,因为这样利于术中呼吸、循环等重要生理功能的监测和控制。硬膜外麻醉虽然不会对肺部产生不良影响,但其对血压的控制能力欠佳,所以不作首选。手术方式的选择要因人而异,尽量做到简单有效,不宜盲目扩大手术方式。本组病例的经验与汪涛和郑明友^[5]报道的内容是一致的:如果胆道梗阻合并急性胆管炎则以胆道引流为主,但必须解除引流口以上的胆管梗阻或狭窄。如果是恶性肿瘤引起的胆道梗阻,在行根治性切除前要充分考虑

到患者的耐受能力。手术操作要轻柔、仔细,尽量缩短手术和麻醉时间,各种引流管一定要安放到位。为防止术后切口裂开,对于营养情况欠佳或年龄较大的患者要常规行减张缝合。

术后治疗同样是老年胆道梗阻患者围术期处理的重要内容。在本组病例中电解质紊乱的发生率较高,这可能和两方面的原因有关:(1)术前胆道梗阻对体内内环境及电解质代谢造成了一定的影响;(2)胆道术后胆汁的外引流,电解质丢失较多;(3)老年患者自身调节能力较差。因此术后一定要加强电解质的监测,根据检查结果及时调整电解质的输入量。老年患者的辅助呼吸肌萎缩,肺泡和支气管都有不同程度的退行性改变^[6],而且胆道术后多需胆汁引流,这就使得患者住院时间相对延长,出现院内感染的概率相应增加。要通过加强呼吸道的管理和预防性选用有效的抗生素来防治术后肺部感染。在液体输注方面,要考虑到老年患者循环调节能力差和电解质补充两方面的因素,其速度要均匀,这样可减少心衰的发生。老年患者由于卧床时间相对较长,深静脉血栓的形成的概率增加,要尽量防治,采用物理疗法促进四肢血液循环。营养支持对患者术后恢复有很大的帮助,在禁食期间一定要注意静脉营养物质的补充,对于复杂胆道手术患者可使用 3 L 袋治疗。肠道功能恢复后,鼓励患者进食,条件允许的情况下可请营养师配置个性化的营养液,这可明显促进患者整体康复。

老年患者行胆道手术后各种并发症发生率较年轻患者有一定的增加,但是通过加强对围术期工作的重视程度,手术治疗对老年胆道梗阻患者仍是安全有效的。

参考文献:

- [1] 宋光,刘连新,杨幼林. 内镜与手术治疗胆总管结石的疗效比较[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(26):3009.
- [2] 刘学勇,张红欣,程敏,等. 梗阻性黄疸手术危险因素分析[J]. 中国厂矿医学,2008,21(2):160.
- [3] 秦成坤,徐健,靖昌庆. 梗阻性黄疸术后常见并发症的防治[J]. 山东医药,2002,42(16):60.
- [4] Stroescu C, Ivanov B, Dragnea A, et al. Pancreaticoduodenectomy in elderly patients—a safe operation[J]. Chirurgia, 2009, 103(3):275.
- [5] 罗勇. 老年急性梗阻性化脓性胆管炎 78 例[J]. 重庆医学,2006,35(19):1819.
- [6] 汪涛,郑明友. 超高龄患者胆道疾病的围手术期治疗[J]. 重庆医学,2004,33(2):240.

(收稿日期:2009-12-03 修回日期:2010-06-07)

(上接第 2939 页)

- [2] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:259.
- [3] 赵新汉,周小娟,李毅,等. 帕米膦酸二钠治疗恶性肿瘤骨转移引起疼痛的临床研究[J]. 中国肿瘤临床,2000,27(10):763.
- [4] Lipton A. Management of bone metastases in breast cancer[J]. Curr Treat Options Oncol,2005,6(2):61.
- [5] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:785.
- [6] 李晓莉,贾素文,张杰,等. 博宁合并化疗治疗骨继发恶性肿瘤 98 例[J]. 中国肿瘤临床,2001,28(3):228.

- [7] 陈梓宏,余忠华. 帕米膦酸二钠联合放疗与单纯放疗治疗骨转移瘤疼痛的比较研究[J]. 四川肿瘤防治,2002,15(4):200.
- [8] 潘秋,谢斌,肖虹,等. 帕米膦酸二钠和帕米膦酸二钠联合化疗治疗恶性肿瘤骨转移的疗效观察[J]. 重庆医学,2008,37(2):152.
- [9] 张辉,陈正堂,张青. 结合外照射、帕米膦酸二钠和放射性核素钐-153 治疗骨转移瘤[J]. 重庆医学,2005,34(8):1142.

(收稿日期:2009-12-19 修回日期:2010-03-01)