论著

文章编号:1000-5404(2008)02-0176-03

唑来膦酸联合单次或多次分割放射治疗转移性骨痛的临床分析

任庆兰[1],吴永忠[2],陈晓品[1],戴晓波[1] ([1]重庆医科大学附属第一医院肿瘤科,重庆 400016;[2]重庆市肿瘤医院放疗科,重庆 400030)

摘 要:**目的** 观察唑来膦酸联合单次或多次分割放射治疗转移性骨痛的疗效和毒副反应。**方法** 98例骨转移患者分A和B两组。A组为唑来膦酸联合单次分割(8 Gy/1F)照射组,共48例。B组为唑来膦酸联合多次分割(30 Gy/10 F)照射组,共50例。**结果** A组和B组疼痛缓解率分别为91.7%和92.0%,活动能力改善总有效率为89.6%和90.0%,毒副反应率相似,两组间比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 唑来膦酸联合单次与多次分割放射治疗转移性骨痛的疗效相似。推荐临床采用唑来膦酸联合单次分割放射治疗转移性骨痛,其安全、有效、经济、方便。

关键词:唑来膦酸;放射治疗;分割模式;骨转移癌;疼痛

中图法分类号:R730.53;R730.55;R738.1 **文献标识码**:A

Zoledronic acid combined with single or multiple fraction radiotherapy for metastatic bone pain

REN Qing-lan[1], WU Yong-zhong[2], CHEN Xiao-pin[1], DAI Xiao-bo[1] ([1]Department of Oncology, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016; [2]Department of Radiotherapy, Chongqing Tumor Hospital, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To observe the effects and toxicity of zoledronic acid combined with single or multiple fraction radiotherapy for metastatic bone pain. Methods Ninety-eight patients suffering from metastatic bone pain were randomized into group A ($n=48$) receiving zoledronic acid and single fraction radiotherapy, and group B ($n=50$) receiving zoledronic acid and multiple fraction radiotherapy. Results The effective rate in group A and group B was 91.7% and 92.0%, and their improvement of activities was 89.6% and 90%, respectively. The ratio of adverse reactions in two groups were similar, with no statistical difference ($P>0.05$). Conclusion Zoledronic acid combined with single or multiple fraction radiotherapy has similar clinical response. Zoledronic acid combined with single fraction is an efficient and cost-effective alternative to traditional multiple fraction radiotherapy for metastatic bone pain.

Key words: zoledronic acid; radiotherapy; fraction module; osseous metastasis; pain

骨转移是恶性肿瘤晚期常见的并发症之一,常伴有顽固性疼痛,严重影响患者的生存质量。我们用单次分割或多次分割放射联合唑来膦酸(zoledronic acid)治疗我科2004年10月至2007年1月收治的98例恶性肿瘤骨转移患者,现对其临床疗效回顾性总结分析报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例来源均系我院住院并且经X线、CT、放射性核素全身骨扫描或MR等检查证实为恶性肿瘤骨转移。男性55例,女性43例。年龄30~80岁,平均59.6岁。Karnofasky评分40~80分。预计生存期大于3个月。肝肾功能正常。原发肿瘤均经病理或细胞学确诊。98例恶性肿瘤患者中肺癌49例,乳腺癌25例,鼻咽癌10例,结直肠癌4例,肾癌3例,宫颈癌3例,食管癌2例,原发器官不明2例。骨转移部位为:腰椎40例,胸椎32例,肋骨18例,骶髂关节15例,肩胛骨12例,髂骨9例,股骨9例,骶椎8例,颈椎7例,颅骨5例,共155个部位。骨孤立性转移52例,骨多发性转移46例。全组病例均有顽固性疼痛,疼痛重度42例,中度疼痛45例,轻度疼痛11例。

1.2 病例分组

将所有病例分组,两组间疼痛及活动能力分级等无显著性差异($P>0.05$)。排除患精神障碍等疾病和依从性差的患者。A组(48例):唑来膦酸联合单次分割照射组;B组(50例):唑来膦酸联合多次分割照射组。

1.3 治疗方法

唑来膦酸治疗:唑来膦酸4 mg,溶于100 ml生理盐水,15~20 min内静脉滴注。放疗前1 d和放疗后各1次(2次给药间隔21 d),共给药2次。

作者简介:任庆兰,女,四川省德阳市人,博士,主治医师,主要从事肿瘤治疗学方面的研究。电话:(023)89012015, E-mail: renqlwu@yahoo.com.cn

收稿日期:2007-04-05;修回日期:2007-10-21

放疗：根据 X 线、CT、ECT、MRI 所显示病变部位设野，可单野照射，两平行野照射，两斜野照射。椎体照射：照射野包括病变椎体及上、下各一正常椎体，其他部位骨转移照射野根据影像学病灶边缘外放 2～3 cm。多发性骨转移患者照射疼痛最明显部位。所有患者采用 6 MVX 线照射，按剂量分割分为 2 组，A 组：800 cGy/次，共 1 次，总剂量 800 cGy；B 组：300 cGy/次，共 10 次，总剂量 3 000 cGy。多发骨转移者同时照射不超过 3 野，脊髓剂量 <40 Gy。

1.4　疼痛分级

疼痛按 VRS 分级：0 级：无痛；1 级：轻度疼痛，可以忍受，能正常生活，睡眠不受干扰；2 级：中度疼痛，疼痛明显，不能忍受，要求服用止痛药物，睡眠受到干扰；3 级：重度疼痛，疼痛剧烈，不能忍受，需要止痛药物，睡眠受到严重干扰，可伴有植物神经功能紊乱或被动体位。

1.5　止痛疗效评价

显效：疼痛减轻 2 个级别以上；有效：疼痛减轻 1 个级别以上；无效：疼痛未减轻或疼痛减轻，但在评估终点前恢复至原有状态或加重者。缓解率 =（显效 + 有效）/病例数 ×100%

1.6　活动能力分级

0 级：活动自如；Ⅰ级：活动受限；Ⅱ级：活动明显受限；Ⅲ级：完全不能活动。

1.7　活动能力改善评价

显效：活动能力提高两级或以上；有效：活动能力提高 1 级；无效：活动能力未提高或下降。总有效率 =（显效 + 有效）/病例数 ×100%。治疗前和治疗结束后 1 个月各评价 1 次。

1.8　不良反应

患者治疗前后均查血象、肝肾功能、电解质、心电图等指标。观察用药前后患者出现的不良反应如发热、肌肉酸痛、骨痛等。

1.9　统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件行 χ^2 检验和 t 检验。

2　结果

2.1　骨痛缓解情况

A 组（唑来膦酸联合单次分割照射组）48 例患者中，止痛显效 30 例，有效 14 例，无效 4 例，其缓解率为 91.7%。B 组（唑来膦酸联合多次分割照射组）50 例患者中，止痛显效 34 例，有效 12 例，无效 4 例，其缓解率为 92.0%。以上数据显示 B 组疼痛缓解率稍高于 A 组，但两组比较并无统计学显著性差异（$\chi^2 = 0.1843$，$P > 0.05$）。见表 1。

表 1　两组止痛效果比较［例数（%）］

组别	病例数	显效	有效	无效	缓解率（%）
A 组	48	30(62.5)	14(29.2)	4(8.3)	91.7
B 组	50	34(68.0)	12(24.0)	4(8.0)	92.0

2.2　活动能力改善情况

A 组 48 例患者中，活动能力改善显效 23 例，有效 20 例，无效 5 例，其总有效率为 89.6%。B 组 50 例患者中，显效 24 例，有效 21 例，无效 5 例，其总有效率为 90.0%。以上数据显示 B 组总有效率稍高于 A 组，但两组比较并无统计学显著性差异（$\chi^2 = 0.16$，$P > 0.05$）。见表 2。

表 2　两组活动能力改善情况［例数（%）］

组别	病例数	显效	有效	无效	总有效率（%）
A	48	23(47.9)	20(41.7)	5(10.4)	89.6
B	50	24(48.0)	21(42.0)	5(10.0)	90.0

2.3　毒副反应

两组毒副反应比例相似。A 组有 3 例出现一过性骨痛，3 例轻度恶心、腹部不适、疲乏，2 例Ⅰ～Ⅱ度白细胞下降；B 组有 2 例出现一过性骨痛，4 例轻度恶心、腹部不适、疲乏，3 例Ⅰ～Ⅱ度白细胞下降，经对症处理后好转。一过性骨痛不需特殊处理，24 h 自行缓解。两组无明显心、肝、肾功能等损害。无因不良反应退出临床观察的病例。

3　讨论

恶性肿瘤常发生骨转移，据统计约 80% 的肺癌、鼻咽癌、乳腺癌、前列腺癌等患者会发生骨转移。某些类型的肿瘤即使发生骨转移，仍可存活较长时间。骨转移癌常见症状是顽固性骨痛，用止痛药多难以缓解，而疼痛、病理性骨折、功能障碍、高钙血症、脊髓或周围神经根受压等症状严重影响了患者的生存质量，因此骨转移癌疼痛的治疗必须高度重视、积极治疗。肿瘤细胞到达骨转移部位时，随着肿瘤细胞的生长，将释放 TGF-α 和 EGF 等细胞因子或通过刺激肿瘤相关的免疫细胞，激活破骨细胞或破坏成骨细胞与破骨细胞的平衡状态，导致溶骨、成骨或混合性改变等，其中绝大部分为溶骨性破坏。放射治疗用于治疗骨转移癌疼痛，由于疗效可靠，已成为常规标准治疗方法。局部放疗后癌细胞变性坏死，减轻压迫症状，抑制化学性致痛介质，从而达到止痛效果。放疗后还可导致胶原组织增生并产生纤维基质，成骨细胞因剧烈活动产生新的编织骨，随后被板层骨所取代，小梁的基质被骨髓组织所取代，照射后 3～6 周即可从 X 线平片上看见溶骨区的再钙化。众多研究证实骨转移癌放射治疗能缓解疼痛，预防病理性骨折，增强功能与活动能力，从而提高患者的生存质量并延长生存期[1]。

双膦酸盐用于肿瘤骨转移的治疗机制是其能吸附于矿物质的结合点上，干扰破骨细胞的附着，导致破骨细胞超微结构的改变，从而影响其功能；它还能与骨基质理化结合，抑制溶酶体以及前列腺素等合成，导致破骨细胞功能下降，减少破骨细胞介导的细胞因子如 IL-6、TNF 产生，阻止成骨细胞的修复。由于近半数恶性肿瘤骨转移灶是多发性，不可能对每一病灶皆进行放疗。双膦酸盐类药物通过静脉给药，对多灶性转移和微小转移灶皆有比较满意的疗效，解决了多野大面积照射放疗所致毒副反应增加的缺点，已成为治疗多发性骨转移的重要手段之一。唑来膦酸是新研发的第 3 代双膦酸盐，其含氮侧链含有 2 个氮原子，可抑制甲醛戊酸生物合成通路，抑制焦膦酸法尼酯合成酶的活

性,从而更有效抑制破骨细胞对骨的破坏,是迄今发现的抑制骨吸收能力最强的双膦酸盐药物。它不但对溶骨性病变有效,对成骨性如前列腺癌骨转移也有效[2]。同时它能诱导肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤新生血管的形成达到抗肿瘤的目的。双膦酸盐可引起肾脏毒性,这与高剂量双膦酸盐快速肾脏排泄有关,有研究表明唑来膦酸的肾毒性仅为临床常用的帕米膦酸的1/3.8,说明其肾脏耐受性好。虽然唑来膦酸治疗的起点和终点,即什么时候开始用药和停药时间还不确定,但许多研究表明治疗恶性肿瘤骨转移唑来膦酸与其他同类药物相比,具有疗效高、给药剂量小、安全性较好的特点[3-5]。

有报道使用双膦酸盐联合化疗治疗肿瘤骨转移,疼痛可得到一定缓解,但化疗带来的副反应却使部分患者生活质量下降。联合同位素治疗可提高止痛有效率,活动能力也有改善,但具有严重骨髓抑制、全血减少的危险,并加重患者的经济负担。国内有学者利用放疗和双膦酸盐在空间和时间上的互补作用,采用第3代双膦酸盐艾本联合多次分割放疗治疗骨转移癌发现联合组较单纯放疗组缓解骨痛起效快,疼痛缓解率高,持续时间更长,而毒副反应并无明显增加[6]。本临床观察运唑来膦酸联合单次分割放疗和多次分割放疗治疗单发或多发骨转移所致疼痛取得了较满意的止痛效果,疼痛缓解率分别为91.7%和92%,活动能力改善总有效率为89.6%和90.0%,两组比较无显著性差异($P>0.05$),而一过性骨痛、轻度恶心、腹部不适、疲乏、白细胞下降等毒副反应发生率相似,患者对治疗的耐受性好。目前骨转移癌放疗的最佳技术和剂量与分割还不确定,仍在探讨之中。国内绝大多数放疗医务人员对骨转移患者中预计生存期短,患者活动困难,体质差者用单次大剂量放疗,而预计生存期长,患者一般情况尚可,则常采用多次分割放疗。国外临床随机研究结果证明,对所有骨转移患者单次大剂量放疗在疼痛缓解和患者预后等因素方面较多次分割放疗毫不逊色[7],本临床试验中联合唑来膦酸也得到相同的结果。因此我们推荐唑来膦酸联合单次分割放疗治疗骨转移所致疼痛,其安全、有效、经济、方便。

参考文献:

[1] Vakaet L A, Boterberg T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis[J]. Int J Dev Biol, 2004, 48(5-6): 599-606.

[2] Saad F, Gleason D M, Murray R, *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(19): 1458-1468.

[3] Wellington K, Goa K L. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases and hypercalcaemia of malignancy[J]. Drugs, 2003, 63(4): 417-437.

[4] Rosen L S, Gordon D, Tchekmedyian N S, *et al*. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase Ⅲ, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Cancer, 2004, 100(12): 2613-2621.

[5] Carteni G, Bordonaro R, Giotta F, *et al*. Efficacy and safety of zoledronic acid in patients with breast cancer metastatic to bone: a multicenter clinical trial[J]. Oncologist, 2006, 11(7): 841-848.

[6] 刘 莉, 陆 海, 丁 乾, 等. 艾本联合放疗治疗骨转移癌的疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(3): 185.

[7] van-den-Hout W B, van-der-Linden Y M, Steenland E, *et al*. Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(3): 222-229.

(编辑 郭建秀)

(上接173页)

腺治疗(药物、手术、放疗)甲亢反复复发,血清T_3、T_4增高伴TSH浓度正常或增高,CT或MRI检查示垂体肿瘤征象,垂体TSH分泌对TRH兴奋或T_3抑制试验无反应,肿瘤免疫组化染色为TSH分泌细胞。但就垂体瘤诊断原则,应用垂体激素抗体作免疫组化鉴定,TSH阳性即可确定诊断[3]。目前临床报道的病例大都具有典型顽固的多年甲亢症状,但本例在术前无典型甲亢及其他内分泌激素紊乱的临床表现,目前尚无类似报道。

目前垂体TSH瘤治疗首选方法[4]为手术切除。一般选用经蝶窦腺瘤手术切除,大腺瘤可以经颞手术切除。单纯手术治疗的治愈率为35%,综合治疗(手术加放疗)治愈率则提高到57%。如果手术有禁忌证,可行垂体放疗。生长抑素治疗具有一定效果,但不能根治,主要作为术前准备或术后及放疗后的辅助治疗。由于手术和放疗会影响垂体其他激素分泌,术后应测定其他垂体激素,尤其是促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)。部分患者术后TSH降低到很低水平,临床可能表现中枢性甲减,需要暂时或永久性甲状腺素治疗。

关键词:促甲状腺素,垂体肿瘤
中图法分类号:R736.4 文献标识码:B

参考文献:

[1] Ness-Abramof R, Ishay A, Harel G, *et al*. TSH-secreting pituitary adenomas: follow-up of 11 cases and review of the literature[J]. Pituitary, 2007, 10(3): 307-310.

[2] Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, *et al*. Thyrotropin-secreting pituitary tumors[J]. Endocr Rev, 1996, 17(6): 610-638.

[3] 廖二元, 超楚生. 内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 183.

[4] 戴维信. 垂体促甲状腺激素分泌瘤的诊断和治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(22): 1833-1834.

(编辑 郭建秀)