

骨膦和¹⁵³Sm-EDTMP 治疗骨转移癌

南京八一医院全军肿瘤中心 秦叔达 陈映霞 马永泉

南京铁道医学院附属医院 李锡麟 刘璐 吴复平

摘要 本文报道应用骨膦和/或¹⁵³Sm-EDTMP 内照射治疗骨转移癌 74 例。骨膦组 21 例, ¹⁵³Sm-EDTMP 组 26 例, 对骨痛止痛有效率分别为 85.7% 和 80.8%, 对骨病变有效率分别为 9.5% 和 19.2%。而联合应用骨膦和¹⁵³Sm-EDTMP 治疗 31 例, 止痛有效率和骨病变有效率分别为 93.5% 和 45.2%, 后者与前 2 组相比有显著差异 ($P < 0.05$)。三组毒副反应均少见。由此提示, 骨膦 + ¹⁵³Sm-EDTMP 疗效显著, 安全可靠, 可能是当今治疗多发性骨转移癌的优选疗法。

关键词: 骨转移癌; 治疗; 骨膦; ¹⁵³Sm-EDTMP

骨转移是骨外恶性肿瘤的常见并发症。据统计, 在死于恶性肿瘤病人的尸检中, 发现骨转移者占 20%~75%。大多数骨转移癌病人的主要症状是难以控制的进行性骨痛, 严重地影响病人的生存质量。而常规化疗、放疗作用有限, 尤其是对多发性骨转移癌疗效较差^[1]。近年来, 国内外有报导骨膦或¹⁵³Sm-EDTMP 内照射治疗骨转移癌取得较好的疗效^[2,3]。我们自 1992 年 5 月至 1994 年 6 月单独或联合应用上述两药治疗骨转移癌 74 例, 现报告如下:

材料与方法

一、临床资料: 本组 74 例中, 男性 56 例, 女性 18 例, 年龄 32~75 岁, 平均 54 岁。其中, 21 例经病理活检确诊, 53 例在原发肿瘤基础上经 X 线摄片和/或 ECT 骨扫描诊断。原发病种为肺癌 34 例、乳癌 11 例、食管癌 7 例、肾癌 4 例、前列腺癌 3 例、鼻咽癌 2 例、结肠癌 2 例, 以及其他肿瘤 11 例(包括原发灶不明 5 例)。全组中, 多发性骨转移癌 58 例(78.4%), 单发性骨转移 16 例(21.6%)。全部病例均有不同程度的骨痛, 而中度以上疼痛者占 97.3%; 合并病理性骨折 11 例(14.9%)。

表 1 治疗前疼痛情况

例数 (%)				合计
严重 (+)	重度 (+)	中度 (+)	轻度 (+)	
29 (39.2)	26 (35.1)	17 (23.0)	2 (2.7)	74

二、治疗药物与方法

(一) 药物与用法

1. 骨膦 (BONEFOS), 芬兰利拉斯药厂产品, 针剂 300mg 溶于生理盐水 500ml 中, 静滴, 1 次/日, 连用 5 天; 继予胶囊 800mg, 3 次/日, 连服 16 天。

间隔 4 周可重复用药。

2. ¹⁵³Sm (钐) -EDTMP (乙二胺四甲撑膦酸), 中国原子能科学研究院同位素所生产, 60~70mCi/次, 静注, 1 次/月, 连用三次为 1 疗程。

(二) 分组

1. 单用骨膦组, 21 例。2. 单用¹⁵³Sm-EDTMP 组, 26 例。3. 联合用药组, 即骨膦 + ¹⁵³Sm-EDTMP, 31 例。

(三) 疗效评定

1. 止痛效果: (1). 显效, 治疗后疼痛完全缓解; (2). 有效, 用药后疼痛明显减轻, 变得可以耐受; (3). 无效, 疼痛无缓解。

2. 骨病变疗效^[1]: (1). 完全缓解 (CR), X 光片或 ECT 扫描结果所有病灶完全消失, 至少 4 周; (2). 部分缓解 (PR), 溶骨性病灶的体积部分缩减, 或溶骨性病灶的再钙化, 或肿瘤病灶的密度减少, 至少 4 周; (3). 稳定或无变化 (NC), 骨病灶无改变; (4). 恶化 (PD), 病灶的增大, 或出现新病灶。

结 果

一、止痛效果: 以首次用药后结果比较, 骨膦组总有效率(显效 + 有效)为 85.7%, ¹⁵³Sm-EDTMP 组为 80.8%, 而联合用药组略高, 为 93.5%, 但三组相互比较, 均无显著差异(均 $P > 0.05$)。

二、骨病变情况: 按治疗 3 个月后(其间给予 2 疗程骨膦或 3 次¹⁵³Sm-EDTMP)复查 X 片和 ECT 骨扫描结果比较, 骨膦组总有效率(CR + PR)为 9.5%, ¹⁵³Sm-EDTMP 组为 19.2%; 而联合用药组达 45.2%, 明显高于前两组(均 $P < 0.05$)。

三、毒副反应: 在治疗过程中和治疗后, 密切观察患者不良反应、血象、肝肾功能和心电图变化。除

少数患者有恶心呕吐和头昏外,¹⁵³Sm-EDTMP 引起部分病例造血抑制,主要表现为白细胞减少,一般在给药1周后发生,2周时最明显,第4周基本恢复,还有少数病例,应用¹⁵³Sm-EDTMP 之后发生暂时性骨痛加剧,一般2~3天后缓解,个别患者可长达1周时间。三组均未见明显的肝肾功能损害和心电图异常。

表2 三组止痛效果

	例数(%)			
	显效	有效	无效	合计
骨膦组	12(57.1)	6(28.6)	3(14.3)	21
¹⁵³ Sm-EDTMP组	10(38.5)	11(42.3)	5(19.2)	26
联合用药组	21(67.7)	8(25.8)	2(6.5)	31

注:三组分别比较,(均 $P > 0.05$)。

表3 三组治疗后骨病变情况

	例数(%)			
	CR	PR	NC	PD
骨膦组	0(0)	2(9.5)	13(61.9)	6(28.6)
¹⁵³ Sm-EDTMP组	1(3.8)	4(15.4)	16(61.5)	5(19.2)
联合用药组	2(6.5)	12(38.7)	13(41.9)	4(12.9)

注:联合组与其它两组比较,均 $P < 0.05$ 。

表4 三组用药后不良反应

	例数				
	恶心呕吐	头昏	骨痛暂时加剧	WBC<3.0×10 ⁹ /L	
骨膦组	3	2	0	0	
¹⁵³ Sm-EDTMP组	2	4	10	6	
联合用药组	4	3	2	6	

讨 论

恶性肿瘤骨转移,主要表现为骨质破坏^[1]。肿瘤细胞和宿主细胞分泌的某些体液因子可引起破骨细胞的异常激活。导致局部骨质溶解。骨膦即氨基双磷酸盐(CLODRONATE),是焦磷酸盐的类似物,对骨组织有选择性吸附作用,通过防止羟磷灰石结晶溶解和直接强力抑制破骨细胞活性,而控制骨质破坏^[2]。本文中单用骨膦组止痛有效率达到85.7%,骨病灶有效率9.5%,且骨病灶稳定率为61.9%,说明骨膦是治疗骨转移癌、尤其是控制骨痛的优选药物。

¹⁵³Sm-EDTMP 作为新型内照射药物治疗骨肿瘤,具有两大特点,即高度的亲骨性和亲肿瘤性^[3]。¹⁵³Sm系锕族元素,具有优良的核物理特性,(1).物理半衰期短,仅46.27小时,有效放射治疗期约为72小时,可以大剂量、反复给药,不必顾虑蓄积问题;(2).主要发射 β 射线,能量适中,分别为0.805Mev(20%)、0.710Mev(50%)和0.640Mev(30%),在组织中的射程为3mm,摄取核素比值病变骨/正常骨为16:1,故选择性高,近距离照射性能好;(3).同时发射0.103Mev的 γ 射线,可用于体外显象,动态观察治疗反应;(4).副作用较少,防护要求条件低,使用安全。本文中单用¹⁵³Sm-EDTMP组,在止痛、控制骨病灶方面均取得了较好疗效。

从理论上推论,骨膦防止羟磷灰石结晶溶解和抑制破骨细胞活性,改变了骨肿瘤细胞赖以生存的局部微环境,而¹⁵³Sm-EDTMP 直接杀伤肿瘤细胞,两者联合给药,应该起协同作用,效果更好。这一推理从本文结果获得证实。骨膦+¹⁵³Sm-EDTMP治疗,使骨痛控制率有所提高,达到93.5%,而骨病灶有效率明显增高,达到45.2%。另外,骨膦止痛效果多在3~5天发挥,而¹⁵³Sm-EDTMP止痛效果在7~14天后出现,两者互补,相得益彰,而且由¹⁵³Sm-EDTMP引起的骨痛暂时性加剧现象明显减少。由此,可以认为,对于多发性骨转移癌,联合应用骨膦和¹⁵³Sm-EDTMP 内照射疗效显著,安全可靠,可能是目前的最佳治疗,值得试用与推广。

参 考 文 献

- 林伟翰著.肿瘤诊疗疑难析.福建科技出版社.1987.66~73页
- Martoni A, Guaraldi M, Camera D, et al. Controlled clinical study on the use of Bonefos in patients with breast carcinoma metastasizing to the skeleton. Oncology, 1991, 48: 97~101
- 蒋长英、朱蓓玲、章英剑,等.¹⁵³Sm-EDTMP 对癌症骨痛治疗和提高生活质量的价值.中华肿瘤杂志. 1994, 16(2): 118~120
- WHO 癌治疗结果报告的标准.中华肿瘤杂志. 1982, 4(4): 311~314

Bonefos and ¹⁵³Sm-EDTMP in the treatment of metastatic bone cancer

Qin Shu Kui, et al

Oncology Center of PLA

This paper dealt with the treatment of 74 cases of metastatic bone cancer with Bonefos and/or ¹⁵³Sm-EDTMP intraradiation. 21 cases treated with Bonefos, and 26 cases treated with ¹⁵³Sm-

EDTMP, the total remission rates of the bone pain were respectively 85.7% and 80.8%, and the total effective rates of the bone lesion were respectively 9.5% and 19.2%. 31 cases treated with the combination Bonefos with ¹⁵³Sm-EDTMP, the two rates before mentioned were respectively 93.5% and 45.2% which was significantly better than the above results ($P < 0.05$). The side effects were rare. These results showed that Bonefos plus ¹⁵³Sm-EDTMP are the effective and safe therapy, may be the better treatment of choice against metastatic multiple bone carcinoma.

Key words: Metastatic bone cancer; Treatment; Bonefos; ¹⁵³Sm-EDTMP

巨大空洞性肺癌误诊肺脓疡 2 例报告

武警北京总队医院外三科 辛永祥

我院自 1990 年 11 月至 1993 年 2 月,有 2 例空洞性肺癌误诊为肺脓疡,现报告如下。

例 1,男 58 岁,阵发性心慌、胸闷 17 年,右上肺阴影 2 年,近年来咳嗽加剧,伴痰中带血。胸片示:右上肺一 $7 \times 8\text{cm}$ 大小密度增高阴影,病灶内可见 6cm 大小气液平面。心电图示:阵发性室上性心动过速,预激综合症。支气管镜检查示:右上叶开口狭窄,表面粘膜充血水肿,未见肿物,刷片检查未见瘤细胞,痰涂片检查:未见瘤细胞。诊断:右上肺脓疡、阵发性心动过速。1990 年 12 月 13 日手术,术中见肿瘤位于右上肺叶前段处,与上腔静脉及心包粘连紧密,肿块约 $8 \times 8 \times 7\text{cm}$ 大小,破溃后流出混浊性液体 200 毫升及少许残渣,纵隔淋巴结肿大,无法切除。病理诊断:瘢痕性腺癌,淋巴结癌转移。随访 1991 年 6 月死亡。

例 2,男 64 岁,咳嗽、咯脓痰,伴间断发烧 11 月余,近 1 个月出现咯血痰。胸片示:右下肺一 $10 \times 8\text{cm}$ 大小密度增高影,块影内可见一 $6 \times 5\text{cm}$ 大小气液平面。痰找瘤细胞阴性。诊断:右下肺脓疡,1993 年 2 月 8 日行右下肺叶切除术。术中见肿瘤位于右下肺,约 $12 \times 10 \times 6\text{cm}$ 大小,质中等,右下肺部分不张实变,肿块破溃后流出咖啡色液体,约 300 毫升及坏死组织。病理诊断:右下肺鳞癌。随访,目前病人一般情况好,不见肿瘤远处转移。

讨论 巨大空洞性肺癌甚为罕见,仅从影像

学检查极易误诊。发病机理目前尚不明确,可能由于肿瘤内血管栓塞而至肿瘤缺血、坏死、液化或癌细胞分泌蛋白溶解酶使肿瘤液化,这些液化坏死物质经支气管排出。引流支气管呈活瓣性阻塞,继而空腔扩大形成空洞。

误诊为肺脓疡有以下原因:1. 临幊上虽然病史长 11~24 个月、咳嗽、咯脓痰(间断发烧经内科保守治疗症状缓解。但病人年龄大近期症状逐渐加重、咯血痰,未引起高度重视。2. 虽然痰细胞学检查阴性,支气管镜检查 1 例未见肿块,应再进一步检查,如肺穿刺活检,改良痰检方法,可提高诊断率。3. 本组病人未做病灶断层检查,病灶断层检查,可见癌性空洞内壁不规则,呈结节状,少数可呈不规则薄壁空洞。脓疡性空洞内壁一般规则,是鉴别诊断重要依据。4. CT 检查可提高肿块的分辨率及发现肿瘤有无纵隔及肺门淋巴结转移。本组未做。5. 例 1 病人同时患心脏病,开始不同意手术,延误手术治疗长达 2 年。

所以,对于肺空洞性病灶,首先应仔细观察分析空洞的位置、形态、大小、有无液平面、壁厚薄、是否光滑、有无结节,周围有无炎症浸润。结合临床病史及辅助检查进行综合分析,对于长期吸烟,年龄较高者肺内出现空洞性病变时,经内科保守治疗无效,应高度怀疑肺癌,病人身体条件允许,应积极手术治疗,早日明确诊断,减少误诊。