

双磷酸盐和¹⁵³Sm-EDTMP联合治疗肺癌骨转移 80例量效关系探讨

李 莉¹, 马秀梅¹, 黄仁华¹, 张 明², 徐菊娣², 丁 罡¹

(1上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200127; 2仁济医院附属崇明分院)

摘要: 目的 探讨核素¹⁵³Sm-EDTMP与双磷酸盐(博宁)联用治疗肺癌骨转移的量效关系。方法 将 80例肺癌骨转移患者随机分为 A、B、C、D组各 20例, A组静注¹⁵³Sm-EDTMP 1.0 mCi/kg(全量); B组将博宁 90 mg(全量)加入 500 ml生理盐水中缓慢静滴, 不少于 4 h; C组应用全量¹⁵³Sm-EDTMP间隔 3~5 d后应用全量博宁; D组用药同 C组, 但剂量减半。均为每月 1次, 1 d/次。连续使用 3次后观察各组临床疗效及不良反应, 对各组量效关系进行分析。结果 A、B、C、D组骨痛有效率分别为 70%、75%、90%、85%; KPS评分提高率分别为 70%、80%、90%、85%; 影像学改善率分别为 20%、25%、40%、30%。血液学不良反应发生率以应用¹⁵³Sm-EDTMP组较高, 主要是iv~Ⅲ级白细胞和血小板下降; 药物经济学分析示 D组疗效接近 C组, 高于 A、B组; 治疗费用接近 B组, 低于 A、C组。结论 半量博宁联合¹⁵³Sm-EDTMP治疗肺癌骨转移效果可靠, 不良反应小, 且花费低。

关键词: 博宁; ¹⁵³Sm-EDTMP; 肺肿瘤, 肺癌; 骨转移; 剂量效应关系

中图分类号: R 738 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2009)19-0010-03

Dose-effectiveness of samarium-153-EDTMP combined with pamidronate disodium for the treatment of lung cancer with bone metastases

L I L i¹, M A X iu-mei, H U A N G R en-hua, Z H A N G M ing, X U Ju-di, D I N G G ang

(1 Affiliated Renji Hospital of Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, P. R. China)

Abstract Objective To investigate the dose-effectiveness of samarium-153-EDTMP combined with pamidronate disodium for the treatment of lung cancer with bone metastases. **Methods** 80 lung cancer patients with bone metastasis were divided into 4 groups randomly. Group A was given 90 mg pamidronate, group B was given 1.0 mCi/kg of Sm-153, group C was given 90 mg pamidronate combined with 1.0 mCi/kg of Sm-153 sequentially, group D was given 45 mg pamidronate and 0.5 mCi/kg of Sm-153 all by intravenous injection and once a month. Clinical effects and adverse events were observed, and dose-effectiveness was analyzed. **Results** The effective rate of pain in four groups were 75%, 70%, 90%, 85%, the improvement rate of KPS score were 80%, 70%, 90%, 85%, the improvement rate of imageology were 25%, 20%, 40%, 30%. Suppression of platelets and white blood cell counts (grade iv~Ⅲ) were the most common adverse events in group B and C. The total 3 months cost of group D was the most beneficial for the patient. **Conclusion** Half dose of samarium-153-EDTMP combined with pamidronate disodium is effective and less cost for the treatment of lung cancer with bone metastases.

Keywords pamidronate disodium; samarium-153-EDTMP; lung cancer; bone metastases; dose-effectiveness and

肺癌骨转移发生率高, 局部骨痛是其主要症状, 重者会出现病理性骨折、高钙血症及神经系统功能障碍。临床治疗主要为缓解骨痛、改善症状、提高患者生活质量。2004年 9月~2007年 12月, 我们共对 80例肺癌骨转移患者行双磷酸盐(博宁)和核素¹⁵³Sm-EDTMP治疗, 现探讨其量效关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 80例肺癌骨转移患者, 均经影像

学检查确诊。男 38例, 女 42例, 中位年龄 56.5(43~70)岁。肺癌病理组织学分型为鳞癌 31例, 腺癌 39例, 其他 10例。将患者随机分为 A、B、C、D组各 20例, 其一般资料具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 A组静注¹⁵³Sm-EDTMP 1.0 mCi/kg(全量), 每月 1次, 1 d/次, 共 3次; B组予博宁 90 mg(全量)入 500 ml生理盐水中缓慢静滴, 不少于 4 h, 每月 1次, 1 d/次, 共 3次; C组应用全量¹⁵³Sm-EDTMP间隔 3~5 d后应用全量博宁; D组用

药同 C组,但剂量减半。每周观察各组血象变化规律(下降最低点时间、持续时间、恢复时间变化情况);肝、肾功能;血钙、磷及心电图;观察有无发热、肌肉疼痛等。治疗 3 个月后评价疗效及不良反应,对各组量效关系进行分析。

1.2.2 疗效评价标准 ①骨痛改善状况。显效:疼痛减轻 2 个级别以上;有效:疼痛减轻 1 个级别;无效:疼痛未减轻或加重。④生活质量。治疗后较治疗前 KPS 评分增加 20 分以上为显著改善;增加 10 分以上为改善;无增加为稳定;减少 10 分以下为下降。④影像学变化。显效:骨转移灶消失;有效:转移灶缩小或数目减少 > 50%;好转:转移灶大小或数目减少 > 25%;无效:转移灶大小或数目减少 < 25%。④药物经济学评价。费用-效益分析:计算药物控制病情所节省的费用;费用-效果分析:选择达到某一治疗效果时所需费用最低的治疗方案。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件,组间比较行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效及不良反应 A、B、C、D 组骨痛有效率分别为 70%、75%、90%、85%; KPS 评分提高率分别为 70%、80%、90%、85%;影像学改善率分别为 20%、25%、40%、30%。治疗 3 个月后 A、C、D 组出现 iv ~ ④级白细胞和血小板下降,未影响治疗。B、C、D 组分别有 6、4、5 例当天出现发热,经对症处理后体温均降至正常。

2.2 药物经济学分析 见表 1。

表 1 药物经济学分析

组别	每月总费用 (元)	骨痛有效率 (%)	3个月总费用 / 骨痛有效率
A 组	8 640	70	370.29
B 组	2 160	75	86.40
C 组	9 940	90	331.33
D 组	3 240	85 ^a	114.35 ^a

注:与 A、B 组比较, * $P < 0.05$ 与 A、C 组比较, ^a $P < 0.05$

3 讨论

据报道, 30% ~ 40% 的肺癌可发生骨转移, 多发为主, 好发于脊柱、骨盆、股骨及肱骨近端, 表现为溶骨性、成骨性、混合性改变。主要症状是局部骨痛, 骨转移后中位生存期平均 7 个月。全身化疗对骨转移的作用有限, 止痛效果欠佳; 三阶梯止痛法止痛效果虽好, 但不良反应多, 且对肿瘤无直接治疗作用^[2]; 外放射治疗对单发肿瘤治疗效果良好, 多发肿瘤由于治疗范围广泛易引起严重骨髓抑制而难以应用^[3]; ¹⁵³Sm-EDTMP 核素内放射治疗作用靶点明确, 能直接杀伤肿瘤细胞, 对成骨性骨转移效果好; 随使

用剂量增加, 骨髓抑制加重, 故应用受限^[4~7]。

双磷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。由于与内源性焦磷酸盐的侧链不同, 导致抗骨重吸收能力和毒性不同; 双磷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; 含氮双磷酸盐能抑制间质金属蛋白酶 (MMPs) 活性, 氨基双磷酸盐在抗骨破坏的同时亦可减少骨及骨外器官转移。双磷酸盐对溶骨性骨转移治疗效果良好, 且不良反应小, 但其价格较高。有学者研究了核素 ¹⁵³Sm-EDTMP 联合双磷酸盐治疗骨转移的效果, 发现二者作用可互补, 时效结合。但由于肺癌骨转移常需反复多次治疗, 全量联合治疗骨髓抑制加重使得后续综合治疗无法继续, 且增加了患者的经济负担。博宁是第二代双磷酸盐制剂, 可选择性抑制破骨细胞成熟, 在骨质破坏部位聚集发挥作用, 对癌症的溶骨性骨转移所致疼痛效果好; 其进入人体后可直接吸附于转移病灶, 致转移癌灶区的摄取量高于正常骨组织, 一方面 Sm 的标记化合物 EDTMP 能被骨骼的羟基磷灰石晶体所吸收, 抑制破骨细胞的活性, 抵抗骨质吸收和破坏, 起到减轻疼痛的作用; 另一方面 Sm 释放 β 射线对肿瘤组织进行照射, 导致肿瘤细胞坏死, 达到控制病情乃至消除转移癌的作用。

本研究结果表明, 在骨痛症状缓解及生活质量、影像学改善方面 C 组疗效明显优于 A、B 组, D 组疗效居中; 应用 ¹⁵³Sm-EDTMP 者骨髓抑制重于未用 ¹⁵³Sm-EDTMP 者。药物经济学研究表明, D 组与 C 组相当, 但费用最低, 量效最佳, 尤适用于低收入人群。

参考文献:

[1] 周际昌. 实用肿瘤内科 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 218-222.
[2] 殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学 [M]. 3 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 1088-1089.
[3] 郭永庆, 梁朝辉. 肺癌骨转移治疗进展 [J]. 北京医学, 2007, 29 (1): 50-53.
[4] 占宏伟, 俞小玲, 叶小娟, 等. ¹⁵³Sm-EDTMP 致血液学毒性多因素分析 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2006, 26 (1): 72-74.
[5] Liu H, Zhan H, Sun D, et al. Analysis of multiple factors related to hematologic toxicity following ¹⁵³Sm-EDTMP therapy [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2007, 22 (4): 515-520.
[6] 张淑兰, 马力文, 张朝晖, 等. ¹⁵³Sm-EDTMP 治疗多发性骨转移瘤的临床观察 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2006, 26 (2): 163-

[7] Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain [J]. Cancer 2007, 109 (3): 637-643

[8] 赵新华, 张宜生, 张华 等. 博宁治疗骨转移 36 例疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2006 13 (1): 91-92
(收稿日期: 2009-03-16)

• 经验交流 •

腹腔镜下复杂类型胆囊切除术 86 例临床分析

杨 斌, 赵春宝, 刘 强, 曾高云
(农二师库尔勒医院, 新疆库尔勒 841000)

腹腔镜胆囊切除术 (LC) 具有创伤小、痛苦轻、住院时间短、恢复快等优点。随着其经验积累及技术水平提高, 手术适应证逐渐放宽。2001 年 10 月 ~ 2007 年 12 月, 我们对 86 例复杂类型胆囊炎患者行 LC, 术后均未发生严重并发症, 现回顾性分析如下。

临床资料: 本组 86 例胆囊炎患者, 男 39 例, 女 47 例; 年龄 36~ 78 岁, 平均 52 岁。其中急性胆囊炎 36 例, 慢性胆囊炎反复急性发作 42 例, 胆囊炎合并肝硬化门脉高压 8 例。86 例胆囊内均有结石, Calot 三角均有不同程度粘连, 29 例 Calot 三角脂肪块状堆积, 28 例胆囊周围被组织脏器致密包裹。胆囊壁厚度 > 5 mm 者 52 例, 胆囊萎缩充满结石 43 例。萎缩性胆囊 5 例, 胆囊结石嵌顿 49 例, 其中胆囊壶腹结石嵌顿 41 例, 胆囊管结石嵌顿 8 例, 混合性结石嵌顿 3 例。45 例存在胆囊积液, 其中胆囊积脓型 9 例, 胆囊积液型 3 例, 柏油样胆汁型 33 例。均于气管插管全身麻醉下行 LC: 患者取仰卧位, 自动气腹机设定为 12~ 14 mmHg, 取 3 孔或 4 孔法腹部穿刺进入器械。常规检查腹腔内脏器有无损伤, 剥离粘连组织, 完整暴露胆囊, 对胆囊张力较高者用胆囊穿刺针穿刺减压, 使胆囊便于抓提。解剖 Calot 三角, 尽量显露小网膜孔, 使胆囊三角后壁暴露, 顺 Hartmann's 袋剥离浆膜层及脂肪组织, 显露胆囊管、胆囊动脉, 夹闭后切断。钝性分离胆囊直至肝床, 再改用电钩剥离胆囊, 避免损伤位置变异的胆管系统及血管。Calot 三角区多有水肿和或致密粘连, 视具体情况采用先分离处理胆囊颈管、胆囊动脉后切除胆囊或从胆囊底逆行游离胆囊后再分离处理胆囊颈管、胆囊动脉, 必要时术中胆囊管造影。自胆囊底部用电刀距肝床约 1.5 cm 切除胆囊, 取出结石置入标本袋内。尽量剥离残留胆囊的黏膜层后烧灼并破坏其黏膜分泌功能。胆囊管不必强行游离, 用 4 号丝线圆针仔细缝合包埋胆囊管残端, 标本取出后用大量生理盐水彻底冲洗腹腔吸尽后在右肝下间隙置引流管引流。结果手术均顺利, 手术时间 25~ 160 (105.4 ± 35.7) min, 术中出血 5~ 70 (45.7 ± 18.9) ml, 5 例因暴露困难增加穿刺套管, 置入牵引器帮助显露。1 例悬吊固定肥厚的镰状韧带, 10 例行胆囊大部切除术。1 例术中探查发现胆囊壁质硬、不规则增厚, 腹腔内脏器表面有多个小结节, 怀疑恶变, 经冰冻

病理证实为胆囊癌, 因已无法根治, 且胆囊粘连重, 仅行部分切除术 (未中转开腹)。4 例行中转开腹术, 其中 1 例因胆囊底部与十二指肠球部紧密粘连, 开腹后证实为胆囊十二指肠内瘘形成。术后未发生肝外胆管损伤、腹腔出血及胆瘘等严重并发症。3~ 11 (6.46 ± 3.50) d 痊愈出院, 术后 1~ 2 周恢复工作。对 24 例患者随访 3 个月 ~ 3 a, 近期无不良反应及并发症发生。远期出现不良反应 4 例, 其中 2 例慢性右上腹疼痛、饱胀不适, 2 例慢性腹泻。

讨论: 急性胆囊炎、慢性胆囊炎反复急性发作及胆囊炎合并肝硬化门脉高压曾被认为是 LC 的禁忌证, 此类胆囊的解剖特点是 Calot 三角组织明显出血水肿, 分离时极易出血, 影响视野, 止血时易造成胆道损伤或横断等严重并发症。胆道系统的变异较多, 急性和萎缩性胆囊炎者局部炎症、粘连、疤痕较严重, 胆囊三角区解剖辨认困难, 胆囊管、胆总管及肝总管三者关系不易显露, 强行分离易致出血和胆道损伤。我们体会, Calot 三角的解剖是 LC 手术的关键。术中可先将胆囊壶腹与胆囊交界处抓持, 向右下腹阑尾方向牵拉, 充分展开 Calot 三角, 然后用电凝分离钩在胆囊颈部与胆总管交界的中外 1/3 处切开浆膜, 打开浆膜层后, 紧靠胆囊, 沿胆囊壶腹边缘向下从后方用钝性分离粘连及脂肪组织。尽可能暴露三管一壶腹, 如见胆囊淋巴结可做分离标志, 易于解剖显露胆囊管; 遇与胆囊粘连紧密不易分离的组织或条索状结构时用电凝钩“点射状”切断, 可达到良好的止血效果, 使视野显露清晰; 如条索状结构较粗则夹闭; 三角区粘连致密时, 可用吸引器钝性分离三角区, 不易损伤因粘连而致解剖变异的胆管系统; 解剖关系不清时, 不要过度牵拉、盲目钳夹或强行显露肝外胆管, 以免损伤副肝管或右肝动脉造成出血或胆管撕裂。

胆囊三角解剖层次不清, 胆囊管、胆囊动脉显露困难, 强行分离易发生损伤时应果断中转开腹, 不应为单纯追求 LC 成功率而发生胆管损伤等并发症。只有在辨清胆囊壶腹与胆囊管交界部, 游离出一部分胆囊管并可靠钳闭的条件下才能保证疗效, 不残留小胆囊或并发胆囊管残端瘘。否则必须中转开腹。

(收稿日期: 2009-03-23)