

# 骨膦与化疗和放疗联合治疗肺癌骨转移的临床研究

张艳丽\* 张晓春\*\* 张雪艳\*\*\* 李秀菊\*\*\*

**摘要** 本文依据 59例肺癌骨转移患者的临床资料,总结分析了肺癌骨转移的特点,着重探讨了骨膦与化疗和放疗联合治疗肺癌骨转移的疗效。结果示:骨膦治疗组 39例止痛总有效率为 87.2%,非骨膦治疗组 20例止痛总有效率为 60%,两者有显著差异( $P < 0.05$ );骨膦治疗组的平均生存期(8.5个月)较非骨膦治疗组(5个月)明显延长( $P < 0.05$ );骨膦治疗组较非骨膦治疗组无明显的毒性反应。另外骨膦用药的时间和疗程对疗效都有一定影响。

**关键词** 骨膦 肺癌 骨转移癌 化疗放疗

## Investigation on Combination Therapy Bonefos and Chemotherapy and/or Radiotherapy for Bone Metastasis from Lung Cancer

Zhang Yanli, Zhang xiao chun, Zhang xue yan, et al (Shandong policemen hospital, Jinan 250000)

**Abstract** Clinical data of bone metastasis from lung cancer were analyzed with emphasis on the characteristics of bone metastasis and the effect of combination of chemotherapy and/or radiotherapy with or without bonefos. The results were as follows: the response rate of patients who were treated by chemotherapy and/or radiotherapy with bonefos was 87.2%; and that of the group without bonefos was 60%. The difference between these two response rates was significant ( $P < 0.05$ ). The average survival time of the group with bonefos was 8.5 months which was significantly longer than that of group without bonefos who had a average survival of 5 months ( $P < 0.05$ ). The toxicity were less severe in the group with bonefos than without bonefos. The modality of combination therapy and time with bonefos had affected on effect.

**Key Words** Lung cancer Bone metastasis Bonefos Chemotherapy Radiotherapy

骨转移是肺癌患者常见的并发症之一,尸检发现死于肺癌的患者约 32~60%有骨转移<sup>[1]</sup>。肺癌骨转移者预后差,疼痛和功能障碍严重影响患者的生存质量。常规化疗和姑息性放疗及止痛剂虽然可部分减轻症状,但效果不太满意。因此,如何治疗肺癌骨转移患者,提高生存质量,延长生存时间是当前肿瘤治疗的重要研究课题。有关治疗肺癌骨转移患者的报道尚不多见,本文对收治的 59例肺癌骨转移患者的临床资料进行总结分析,探讨了骨膦与化疗和放疗联合治疗肺癌骨转移的疗效。

### 1 临床资料与方法

1.1 临床资料:我院自 1993年1月至1995年12月,收治肺癌患者 186例,发生骨转移 63例,其中资料完整可作评价的 59例,转移率为 31.7%,男性 41例,女性 18例,年龄 26~72岁,中位数年龄 57岁,所有病例均经病理学、细胞学及影象学确诊为肺癌并有 X线摄片和或骨扫描(ECT)检查证实骨转移。

1.1.1 病理类型:鳞癌 16例,转移率为 23.2% (16/69);腺癌 28例,转移率为 37.3% (28/75);小细胞未分化癌 11例,转移率为 37.9% (11/29);大

细胞未分化癌 4例,转移率为 30.8% (4/13)。

1.1.2 发现骨转移的时间:28例在确诊肺癌的同时,20例在手术后 2~22个月内,11例在化疗和或放疗后 2~11个月内。

1.1.3 症状及影象学检查:59例患者均有不同程度的骨痛,25例患者有功能障碍。59例患者中 46例行 ECT检查显示有多处放射性浓集区,其中显示有 5处以上放射性浓集区者 38例。X线摄片阳性者仅 31例,26例 X片示溶骨性破坏,2例 X片示混合性,3例 X片示成骨性,2例出现病理性骨折。

1.1.4 骨转移发生的部位:肋骨占 69.5% (41/59),脊柱占 64.4% (38/59),肩胛骨占 47.5% (28/59),胸锁骨 37.3% (22/59),骨盆 28.8% (17/59),颅骨 27.1% (16/59),四肢长骨 23.7% (14/59),其他 32.2% (19/59)。

1.2 治疗方法:病例随机分两大组,一组为非骨膦治疗组 20例行化疗和或放疗;另一组为骨膦治疗组 39例即在行化疗和或放疗同时或间歇期加用骨膦治疗。化疗:鳞癌用 CAP或 CAC方案 (CTX、ADM、DDP或 CBP),腺癌用 CMF (CBP、MMF、5-Fu)或 CE (CBP、VP16)方案。放疗:用  $^{60}\text{Co}$ 或直线

\* 济南市市 (250000) 山东省警官总医院

\*\* 济南市 (250017) 山东省立医院

\*\*\* 济南市 (250017) 山东省肿瘤防治研究院

加速器体外照射,放疗剂量为 30Gy/10次,用于骨转移灶相对集中、有固定、中重度疼痛的患者。骨膦的用法:骨膦 300mg溶于 500ml生理盐水中,3-4小时缓慢静滴,连续 5天,5天后口服骨膦胶囊,800mg,每日三次,20天为一疗程。29例患者用 1个疗程,10例患者用 2-3个疗程。

## 2 结果

2.1 止痛疗效:止痛疗效评价标准见表 1,各组各种治疗方法的止痛疗效见表 2。

表 1 止痛疗效评价标准	
疗效	临床表现
完全缓解 (CR)	治疗后完全无痛
部分缓解 (PR)	疼痛较治疗前明显减轻,睡眠基本不受干扰,能正常生活
轻度缓解 (MR)	疼痛较给药前减轻,但仍感明显疼痛,睡眠受干扰
无效 (NR)	与治疗前比较无变化

表 2 各种治疗方法对骨痛的影响

组别	例数	CR	PR	MR	NR	有效率 (%)	* 6月平均生存期 (月)
非化疗	9	0	3	1	5	44.4	4.2
放疗	3	1	1	0	1	66.7	3.0
膦 化疗+ 放疗	8	1	3	2	2	75.0	7.0
治组 合计	20	2	7	3	8	60.0	5.0
骨膦 放疗+ 骨膦	16	5	8	1	2	87.5	8.5
膦 放疗+ 骨膦	5	2	2	0	1	80.0	5.5
治组 化疗+ 放疗	18	7	9	0	2	94.4	9.0
+ 骨膦							
合 计	39	14	19	1	5	87.2	8.5

2.2 一般情况、毒性反应及活动能力:对恶心、呕吐、忧郁、焦躁、食欲不振等症状及血象进行观察,发现骨膦治疗组与非骨膦治疗组基本相同,骨膦治疗组中 24例有功能障碍的患者应用骨膦治疗后,2例活动自如,5例活动能力提高,6例行走路程较治疗前增加 2-3倍;非骨膦治疗组中 11例有功能障碍的患者经化疗和/或放疗后,仅 3例活动能力提高。

2.3 肺癌骨转移确诊后生存时间:59例患者随访至 95年 9月底,53例患者已死亡,仅 6例患者存活,各组各种治疗方法的平均生存期见表 2。

## 3 讨论

肺癌骨转移的特点:(1)骨转移发生时间早,本组 47.5% (28/59)的患者确诊肺癌时有骨转移。国

外文献报道:肺癌病人一经确诊,无论有无骨痛症状,骨转移发生率一般为 50%左右 [2]。(2)病灶多发广泛,本组 59例患者中 38例 ECT示有 5处以上骨转移。骨转移易发生于肋骨、脊柱、肩胛骨等处,发生于四肢长骨者较少见。肋骨发生率为 69.5%,长骨仅为 27.75% ( $P<0.05$ )。一是因为肿瘤细胞经血液循环到达所有器官,而仅在特定的环境中才能存活和生长 [3]。红骨髓可能为肿瘤细胞的生长与繁殖提供了良好的环境,因而骨转移易发生于含红骨髓的躯干骨而较少见于含黄骨髓的四肢长骨。二是与解剖特点有关,因肺的淋巴管与肋骨后部的淋巴管有间接或直接的交通。(3)肺鳞癌骨转移率为 23.3%,无显著差异 ( $P>0.05$ )。因而,对各种病理类型的肺癌均应警惕骨转移的发生,宜早作 ECT检查,因其灵敏度高,可比临床症状和 X线早 3-6个月发现骨转移,而且较易发现多发性骨转移,可为肺癌的临床分期和治疗措施提供依据 [4]。

现已发现焦磷酸盐是一种有生理活性的内源性钙代谢调节物,恶性肿瘤细胞可破坏或抑制该物质的活性,从而使破骨细胞的活性增强。而骨膦的化学结构与焦磷酸盐相似,且不易被酶水解,因此在人体内骨膦通过防止羟灰石结晶溶解和直接抑制破骨细胞的活性起到抑制骨吸收的作用,使疼痛减轻或消失。但骨膦不是抗癌药,不宜单用。我们将骨膦与化疗或放疗同时应用,缩短了治疗时间,取得较好的疗效。从表 2中可见骨膦治疗组总有效率为 87.2%,非骨膦治疗组总有效率为 60%,两者差异显著 ( $P<0.05$ );骨膦治疗组较非骨膦治疗组无明显毒性反应,而活动能力提高较大,改善了生存质量。骨膦治疗组的平均生存期 (8.5个月)较非骨膦治疗组 (5个月)明显延长 ( $P<0.05$ )。在非骨膦治疗组中,化疗+放疗的止痛有效率明显高于化疗组 ( $P<0.05$ ),而与放疗组相近 ( $P>0.05$ ),但化疗+放疗组的平均生存期却明显长于化疗组和放疗组 ( $P<0.05$ ),这表明在非骨膦治疗组中,化疗和放疗对骨转移患者都是必须的。放疗对转移灶比较集中、有固定、中重度疼痛患者的疗效较好,但不能延长患者生存时间。在骨膦治疗组中,各治疗方式的止痛有效率基本相似,无显著差异 ( $P>0.05$ )。化疗+骨膦组的平均生存期与化疗+放疗+骨膦组相近,但较放疗+骨膦组明显延长 ( $P<0.05$ ),也长于非骨膦组的化疗+放疗组,这提示骨膦止痛疗效确切,尤其是对广泛骨转移患者,骨膦有放疗无法比拟的优势,与化疗合用可明显改善患者生存质量,延长生存时间。

表 3 从确诊骨转移到接受骨膦治疗的时间与疗效的关系

时限 (天)	例数	有效例数	有效率 (%)	平均生存期 (月)
0-30	19	18	94.7	10.5
31-60	14	12	85.7	7.0
60以上	6	4	66.7	5.0

从确诊骨转移到接受骨膦治疗的时间长短,在一定程度上对止痛效果及患者生存时间也有影响,由表 3可见早用骨膦治疗止痛有效率高于晚用者,但无显著差异 ( $P>0.05$ ),而平均生存期却明显延长 ( $P<0.01$ )。动物实验与临床研究均发现骨膦不但具有减轻肿瘤对骨的破坏,而且还具有防止正常骨骼的吸收及降低骨转移的发生率等作用<sup>[3]</sup>。因此,一旦确诊骨转移,争取早用骨膦可获得较好的治疗效果。另外,用骨膦治疗 2-3个疗程的患者平均生存期 (12个月)也明显长于用骨膦治疗 1个疗程的患者 (7个

月),这说明骨膦是一种安全、无严重毒副作用的药物,可重复、多疗程应用。

参考文献

1 Lote K, walloe A, Bjersand A. Bone metastasis Prognosis. Diagnosis and treatment. Acta Radiol oncol, 1986, 25: 227.

2 Merrick M V. Bone Scintigraphy-an update. Clin Raiol, 1989, 40: 231.

3 Malawer mm, Delaney TF. Treatment of metastatic cancer to bone. In Devita VT Jr. Hellman S, Rosenbrg SA (eds). Cancer. Principles & Practice of Oncology. Philadelphia. PA, Lippincott. 1989, 2298.

4 Merrick MV and Merrick JM. Bone scintigraphy in lung cancer; a reappraisal. Br J Radiol, 1986, 59: 1185.

5 Krompion B and Manegold C. Prephylactic treatment of skeletal Metastases Tumor-induced osteolysis and hypercalcemia in rats with the hisnhosphonate C12MBP. Cancer, 1993, 72: 91.

(收稿日期: 1997- 02- 05)

肾盂恶性肿瘤 12例报告

王琦\* 王存章\* 贾东升\*

我院自 1990年 6月至 1995年 7月共收治肾盂恶性肿瘤 12例,报告如下:

1 临床资料: 本组 12例,男 9例,女 3例。年龄 35~ 39岁,平均 42.6岁。左侧 8例,右侧 4例。临床表现为血尿 11例 (90. 0%) ,腰痛 6例 (50. 0%) ,发热 2例 (16. 7%) 。12例全部行静脉肾盂造影,其中 6例 (50. 0%)示肾盂肾盏充盈缺损,2例示肾盂肾盏破坏,4例 (33. 3%) ,肾盂肾盏不显影。全部病例均经 B超检查,10例 (83. 3%)疑肾盂内占位。8例行 CT检查均示肾盂内占位病变。4例行逆行肾盂造影,3例 (75. 0%)示肾盂占位。1例可疑病例结合 CT确诊。全部病例均行尿细胞学检查,一次查到癌细胞 4例 (33. 3%) ,可疑 2例 (16. 7%) ;多次复查查见癌细胞 3例 (25. 0%) 。其中 4例行逆行造影插管的同时行膀胱镜检查,发现输尿管口膀胱肿瘤 1例 (25. 0%) 。11例行手术治疗,其中 3例行肾输尿管部分切除,3例行肾输尿管全段切除,5例行肾输尿管全段及膀胱袖状切除。术后组织学检查移行上皮细胞癌 9例,移行上

皮及鳞状上皮混合性癌 2例。6例未做膀胱袖状切除者术后 1~ 2年内发现膀胱内肿瘤 2例,1例行膀胱部分切除,1例行膀胱全切回肠代膀胱术。

2 讨论: 肾盂癌约占恶性肾肿瘤的 20%。诊断以尿路造影为主,静脉肾盂造影不显影者应行肾盂逆行造影。逆行造影插管时可能见到病侧输尿管口喷血,同时直接收集肾盂尿进行细胞学检查的阳性率高,本组 4例其中 3例查到癌细胞。B超对晚期肿瘤阳性率较高,对早期肾盂癌的诊断率不高。CT对肾盂癌的诊断率较高,是对肿瘤进行分期和制定手术方案有决定意义的诊断。本组 CT检查均为阳性。

肾盂癌是尿路上皮性肿瘤,易多器官发病,手术需同时行肾、全长输尿管及输尿管口附近的膀胱壁切除术。有统计表明,肾盂癌行输尿管部分切除时残留输尿管发生肿瘤可高达 84%;如果保留膀胱壁段输尿管,则 60%可发生膀胱癌。本组 6例未做膀胱袖状切除,2例发生膀胱肿瘤。

(收稿日期: 1996-02-03)