

帕米膦酸二钠联合⁸⁹Sr 治疗激素非依赖型 前列腺癌骨转移疗效观察

赵益华¹ 蒋旭敏¹ 陈浩¹ 黄伟¹ 吴培兴¹

[摘要] 目的:观察帕米膦酸二钠与⁸⁹Sr 联合应用对激素非依赖型前列腺癌(PCa)伴骨转移的治疗效果。方法:将我院收治的 29 例激素非依赖型 PCa 伴骨转移患者随机分成 A、B 两组, A 组采用帕米膦酸二钠 90 mg 溶于 5% 葡萄糖 500 ml, 缓慢滴注 4 周 1 次, 共 2 次; B 组静脉注射⁸⁹SrCl₂ 1.48 mBq/kg, 1 周后与 A 组治疗方法相同。采用疼痛视觉模拟法(VAS)评定患者主观骨痛, 生活质量(QOL)评分来判定疗效。结果:在疼痛评分方面 B 组治疗后评分显著低于 A 组, 生活质量评分有效率的差异无统计学意义。结论:帕米膦酸二钠联合⁸⁹Sr 治疗激素非依赖型 PCa 伴骨转移在疼痛缓解有效率上高于单独使用帕米膦酸二钠, 同时表明帕米膦酸二钠与⁸⁹Sr 具有协同作用, 其在不良反应方面无明显增加。

[关键词] 激素非依赖型; 前列腺癌; 联合治疗; 疗效

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)11-0826-03

Curative effects of pamidronate disodium combined with ⁸⁹Sr for androgen-independent carcinoma of prostate with bone metastasis

ZHAO Yihua JIANG Xumin CHEN Hao HUANG Wei WU Peixing

(Department of Urology, Yueqing People's Hospital, Yueqing, Zhejiang, 325600, China)

Corresponding author: ZHAO Yihua, E-mail: zyh248@126.com

Abstract Objective: To study the curative effects of pamidronate disodium combined with ⁸⁹Sr for androgen-independent carcinoma of prostate with bone metastasis. **Method:** Totally 29 patients of androgen-independent carcinoma of prostate with bone metastasis were randomly divided into group A and group B. The patients in group A were received a slow intravenous drip of 90 mg pamidronate disodium in 5% glucose solution once per four weeks, totally twice. The patients in group B were received a intravenous injection of ⁸⁹SrCl₂, 1.48 mBq/kg. Then the patients were treated with the same procedure as group A a week later. Visual analogue scale (VAS) and quality of life (QOL) were analyzed and compared. **Result:** In terms of VAS, the score of group B was lower than group A and the difference is significant. However, there was no significantly difference between the two groups in QOL. **Conclusion:** The pain-relief effect of pamidronate disodium combined with ⁸⁹Sr for androgen-independent carcinoma of prostate with bone metastasis is better than the method of pamidronate disodium alone. Pamidronate disodium and ⁸⁹Sr had a synergetic effect in pain relief. Side effects were not shown significantly increased when combined therapy was taken.

Key words androgen-independent; carcinoma of prostate; combined therapy; curative effect

超过 65%~75% 的前列腺癌(PCa)患者会发生骨转移, PCa 骨转移可导致患者发生骨痛、病理性骨折等。激素非依赖型 PCa 骨转移所致的骨痛是临床治疗的一个难点。PCa 骨转移临床诊疗专家共识(2008 版)^[1]指出, 对 PCa 伴有骨痛的患者, 可考虑应用双膦酸盐、核素治疗、局部放疗、止痛药物以及骨科手术治疗。我院于 2010 年 6 月~2012 年 12 月对 29 例激素非依赖型 PCa 骨转移伴骨痛患者应用帕米膦酸二钠或帕米膦酸二钠联合⁸⁹Sr, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

29 例患者年龄 63~84 岁, 平均(66.7±5.9)岁。所有患者均经病理检查确诊, 且伴有不同程度的全身多处骨痛, 经放射性核素骨显像及 X 线证实为 PCa 骨转移。其中, 成骨性转移 25 例, 单纯溶骨性转移 1 例, 混合型转移 3 例。治疗前肝肾功能正常, 白细胞计数(WBC) >4.0×10⁹/L, 血小板(PLT) >100×10⁹/L, 预计生存时间 >3 个月。

1.2 治疗方法

患者均采用最大雄激素阻断治疗(药物去势或手术去势)后出现激素耐受骨转移疼痛控制不佳。将患者随机分为两组, 单纯帕米膦酸二钠组(A 组) 15 例, 帕米膦酸二钠联合⁸⁹Sr 组(B 组) 14 例。两组患者年龄、病程等差异无统计学意义($P > 0.05$)。A 组采用帕米膦酸二钠 90 mg 稀释于 5%

¹ 乐清市人民医院泌尿外科(浙江乐清, 325600)
通信作者: 赵益华, E-mail: zyh248@126.com

葡萄糖溶液, 静脉缓慢滴注 4 h 以上, 4 周后重复 1 次, 共两个周期。B 组静脉注射⁸⁹SrCl₂ 1.48 mBq/kg, 1 周后与 A 组治疗方法相同。检测患者血清肌酐(Cr), 如 Cr ≥ 正常值的 2 倍, 或正常的基础 Cr 水平增加 ≥ 0.5 mg/dl (< 1.4 mg/dl) (1 mg/dl = 88.40 μmol/L), 或异常基础 Cr 水平增加 ≥ 1.0 mg/dl (≥ 1.4 mg/dl) 时, 则暂停治疗, 直到 Cr 水平恢复到正常值范围内。如果 4~8 周内无法恢复, 则停用帕米膦酸二钠, 患者出组。两组患者均在治疗前 2 周及治疗后 4 周内停用钙剂, 同时嘱患者采取可降低骨质丢失的生活方式, 如补充高钙食物或钙剂、加强锻炼、戒烟戒酒等。

1.3 疗效判断

①止痛效果。采用疼痛视觉模拟法(VAS)评定患者治疗前及治疗 1 周后的主观骨痛, 无痛: 0 分; 轻度疼痛: 1~3 分; 中度疼痛: 4~6 分; 重度疼痛: 7~10 分。其中, 显效: 治疗后由重度疼痛减为轻度疼痛或无痛, 或由中度疼痛减为无痛; 有效: 治疗后疼痛下降 1 级, 由重度减为中度、中度转为轻度或轻度转为无痛; 稳定: 治疗后疼痛评分不变或减少小于 1 级; 无效: 治疗后疼痛评分上升。以显效+有效计算临床有效率。②生活质量(QOL)评分。记录治疗前及治疗 2 周后患者 QOL 评分, 显效: 治疗后评分减少 ≥ 20 分; 有效: 治疗后评分减少 ≥ 10 分; 稳定: 治疗后评分减少 < 10 分; 无效: 治疗后评分增加。不良反应: 观察、记录患者用药后的临床表现, 并在治疗后 2 周检查血常规、肝肾功能、尿常规和心电图, 不良反应按 WHO 抗癌药物急性和亚急性毒性反应分级标准分为 0~Ⅳ度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件分析。计数资料计算例数及百分率, 组间比较采用 χ^2 检验或 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗 1 周后, A 组显效 4 例, 有效 7 例, 稳定 3 例, 无效 1 例, 有效率为 73.33% (11/15); B 组显效 6 例, 有效 6 例, 稳定 1 例, 无效 1 例, 有效率为 85.71% (12/14), 两组有效率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗前后 VAS 评分见表 1。

表 1 两组治疗前与治疗 1 周后 VAS 评分比较

组别	例数	治疗前	治疗后
A 组	15	6.40 ± 1.28	2.85 ± 0.97 ¹⁾
B 组	14	6.71 ± 1.35	1.65 ± 0.83 ¹⁾²⁾

¹⁾ 与治疗前比较, $P < 0.05$; ²⁾ 与 A 组比较, $P < 0.05$

两组治疗 2 周后患者生活质量改善, A 组显效 3 例, 有效 3 例, 稳定 7 例, 无效 2 例, 有效率 40.00% (6/15); B 组显效 4 例, 有效 4 例, 稳定 5

例, 无效 1 例, 有效率 57.14% (8/14); 两组有效率比较差异无统计学意义。

两组均无患者因 Cr 值明显升高而出组。治疗中及治疗后检查肝肾功能、血常规和心电图均未见明显的功能损害。A 组出现一过性发热 2 例 (13.33%), 轻度恶心呕吐 3 例 (20.00%), 白细胞减少 2 例 (13.33%); B 组中, 出现一过性发热 3 例 (21.43%), 轻度恶心呕吐 3 例 (21.43%), 白细胞减少 5 例 (35.71%); 2 组不良反应均较轻, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

依据 PCa 对内分泌治疗的敏感程度, 可将 PCa 分为激素依赖型和激素非依赖型。对这两种类型 PCa 骨转移所致的骨痛, 均可采用双膦酸盐治疗。双膦酸盐类药物可有效预防或延缓 PCa 骨转移引起的骨痛、病理性骨折等骨相关事件^[2], 目前临床上常见的双膦酸盐类药物包括氯膦酸盐、帕米膦酸盐、唑来膦酸、伊班膦酸。其中, 帕米膦酸二钠是破骨细胞性骨吸收的强烈抑制剂, 可通过抑制破骨细胞内甲羟戊酸通路, 使得破骨细胞活性降低甚至凋亡, 起到阻挡破骨细胞对骨的破坏、抑制破骨细胞合成并释放前列腺素等疼痛和炎性递质等作用。以往一般采用 30 mg 或 60 mg 作为帕米膦酸二钠的使用剂量, 但近几年发现其具有疗效-剂量正比相关性, 故美国食品药品监督管理局 (FDA) 推荐 90 mg/次作为其常规剂量^[3]。

⁸⁹Sr 可发射 β 射线杀死肿瘤细胞, 有利于减轻骨质溶解、降低血钙, 其物理半衰期为 50.5 d, 通过静脉注射进入人体后, 近一半的⁸⁹Sr 会富集于骨组织, 且⁸⁹Sr 在骨转移灶内的生物半衰期高于正常骨组织的 14 d。国内多项研究^[4,5]均显示,⁸⁹Sr 可明显减轻肿瘤骨转移的疼痛, 显著提高患者生活质量。

激素依赖型 PCa 骨转移所致的骨痛在内分泌治疗加双膦酸盐类药物治疗后常常能得到较好的缓解, 相关的文章也较多。但激素非依赖型 PCa 患者骨转移所致的疼痛控制比较困难, 文章也较少。本研究中, 帕米膦酸二钠联合⁸⁹Sr 治疗激素非依赖型 PCa 骨转移, 骨疼痛缓解有效率达 85.71%, QOL 评分改善有效率达 57.14%, 较单独应用帕米膦酸二钠效果明显, 表明帕米膦酸二钠与⁸⁹Sr 具有协同作用, 与有关的荟萃研究分析结果相符^[6]。在不良反应方面, 两组均具有轻度骨髓抑制现象, 且联合组一过性白细胞下降比例更高; 无明显的肾毒性; 两组的不良反应可自行恢复, 患者依从性高。

综上所述, 我们认为帕米膦酸二钠联合⁸⁹Sr 治疗激素非依赖型 PCa 伴骨转移的疼痛缓解有效率高

钠与⁸⁹Sr 具有协同作用,其在不良反应方面无明显增加。

[参考文献]

- 1 恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识专家组.前列腺癌骨转移临床诊疗专家共识(2008 版)[J].中华肿瘤杂志,2010,32(5):396-398.
- 2 Tanvetyanon T. Re: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(1): 70; author reply 70-71.
- 3 罗波,孙立江,刘鹏,等.大剂量帕米膦酸二钠治疗前列腺癌骨转移疼痛的临床观察[J].中华全科医师杂志,2010,9(8):536-539.

- 4 陈为民,林天生,王申,等.⁸⁹Sr 治疗老年患者前列腺癌骨转移骨痛的临床观察[J].中华放射医学与防护杂志,2006,26(5):501-502.
- 5 张建国,王艳丽,李静.唑来膦酸联合⁸⁹Sr 治疗前列腺癌骨转移[J].现代泌尿生殖肿瘤杂志,2010,2(5):213-215.
- 6 王凯,王栓科,赵斌,等.唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗恶性肿瘤骨转移疼痛:疗效与安全性对比的 Meta 分析[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(26):4791-4795.

(收稿日期:2013-06-20)

左肾上腺畸胎瘤 1 例

郑龙宝¹ 郑美英¹

[关键词] 肾上腺;肾上腺畸胎瘤

[中图分类号] R736.6 [文献标识码] D [文章编号] 1001-1420(2013)10-0828-01

患者,女,59 岁,因左腰部酸痛不适半年于 2012 年 5 月入院,入院后查腰椎 CT 结果未见明显异常。查 B 超可见左肾上腺区可见一 10.0 cm×8.0 cm 巨大肿物,考虑为肾上腺占位性病变;查肾上腺 CT 结果提示左肾上腺区不规则密度影,大小 7.0 cm×8.0 cm×9.0 cm,考虑为左肾上腺肿瘤、畸胎瘤可能性大。查 IVU 可见双侧泌尿系显影良好,双肾功能良好。查体见左腰部隆起明显(同右侧比较),无压痛及叩击痛,连续数日监测血压均波动于正常范围。进一步查儿茶酚胺(E、NE、DA)、皮质醇(COR)(早上 8 点、下午 4 点)、醛固酮(ALD)(分别于立、卧位两次抽血)检验结果均正常。积极完善术前准备,无手术禁忌症条件下,在全麻下作左腰部弧形手术切口,术中发现左肾上腺肿瘤,直径约 10.0 cm,边界清楚,并完整切下肿瘤及部分肾上腺组织。术后病理报告提示:肿瘤内可镜检出角化物、纤毛、牙齿、血管平滑肌、脂肪组织及部分肾上腺组织等,病理诊断为左肾上腺畸胎瘤。术后监测各项生命体征均波动于正常范围内,且病情恢复较快,术后 1 周病情痊愈正常出院,1 年内随访,患者基本情况均表现良好。

讨论 肾上腺畸胎瘤在临床上实属罕见,因畸胎瘤是一种来源于多向潜能生殖细胞性肿瘤^[1],其

常发生于婴幼儿及儿童,女性较男性多见,通常于卵巢、骶尾部及睾丸部较为常见,而成人发生于腹膜后的畸胎瘤更为少见,据有关文献报道,成人腹膜后畸胎瘤的发病率占腹膜后肿瘤的 7.7%^[2],主要因畸胎瘤位于腹膜后这一特殊间隙内,其生长较为隐匿,不容易被发现,所以有的可生长达数年甚至更长,直至产生压迫症状或体检时才发现而就诊;若为恶性畸胎瘤则生长较为迅速,且较早出现腹痛及器官压迫症状,可通过进一步检查明确诊断。对于肾上腺成熟性畸胎瘤一般可通过 B 超及 CT 诊断,一经发现,行手术彻底切除是治疗原发性畸胎瘤最有效的手段。对于恶变的畸胎瘤者,术区应适当扩大,术后积极配合综合性治疗措施可达到预期疗效。我们在临床工作中需进一步提高对本病的认识和了解,避免出现误诊、漏诊及放弃继续诊疗等情况的发生。

[参考文献]

- 1 郭俊超,阎长青,赵玉沛.成人原发性腹膜后畸胎瘤诊治 16 例[J].中国肿瘤临床,2006,33(19):1130-1131.
- 2 李玉坤,蒋彦永,宋少柏.成人腹膜后畸胎瘤的诊断与治疗[J].中华外科杂志,2000,38(12):892-894.

(收稿日期:2013-08-24)

¹解放军第 92 医院泌尿外科(福建南平,353000)
通信作者:郑龙宝,E-mail:zhlongbao@126.com