

· 经验交流 ·

乳腺癌骨转移综合治疗初探

徐海滨¹ 胡祖健¹ 胡望华¹ 史红仙¹ 何俊玲¹ 黄建²

乳腺癌起始行局部治疗时,没有明显的转移,但随着病程进展最终死于远处转移或复发。骨是乳腺癌最常见转移部位,骨痛和功能障碍是其主要危害,由于乳腺癌骨转移后还可有较长的生存期,如何更有效地提高患者生存质量,延长生存期,是值得探讨的课题。本文分析了该院和浙江大学医学院附属二院于1992-2004年间收治的104例乳腺癌骨转移的患者的治疗方法。

1 资料和方法

1.1 临床资料

104例乳腺癌骨转移患者,中位年龄46岁(32~71岁),最早发生时间为术后6个月,最长为6年,平均35个月。发生单发骨转移44例,多发骨转移60例,椎体为最常见转移部位,其中有80个患者发生椎体转移。

1.2 骨转移诊断和疗效判断标准^[1]

诊断:(1)多发放射性异常浓聚伴或不伴稀疏或缺损区;(2)单发的异常放射性异常浓聚区,追踪观察病灶数增多,病变范围扩大者;(3)所有患者均接受X线检查,部分患者接受骨密度测定及其他检查排除骨良性病变。有效:疼痛基本消失,生活自如,睡眠良好,X线检查和骨显像证实溶骨性破坏吸收好转;稳定:疼痛无明显减轻,生活基本不受影响,X线检查和骨显像证实骨病灶基本无改变;恶化:疼痛时间延长或加重,须用各种止痛药,骨病灶无吸收好转。

1.3 治疗方法

采用放疗、化疗、内分泌、同位素、骨磷等方法综合治疗。所有患者均采用上述二种或以上方法治疗。放疗为⁶⁰Co照射到转移部位,预计生存期更长者,予以常规4 000~5 000 Gy/4~5周照射治疗,预计生存期短,仅以止痛、缓解症状为目的,采用短程2 000 Gy/2周照射治疗。术后曾予以CMF化疗的患者,转移发生后改为CAF方案,如无效,采用DDP+NVB方案(DDP每次40 mg/m²×3 d, NVB 25 mg/m²第1、第8天联合化疗,间隔3周),或AP方案

(ADM 每天 40 mg/m^2 , 紫杉醇每天 140 mg/m^2 , 每3周重复)。ER 阳性和少部分 ER 阴性患者, 不管初始是否行内分泌治疗, 都联合行三苯氧胺 10 mg , 每日2次, 也有3例患者用弗隆。对以上治疗方法无效的多发骨转移患者, 用 ^{153}Sm EDTMP 内照射, 按 $0.4 \sim 0.5 \text{ Ci/kg}$, 每月治疗1次, 有效者给予2~4次治疗。10例患者用骨磷治疗两个疗程。治疗期间患者疼痛仍不能缓解者, 按癌症疼痛三阶梯加用止痛药。

2 结果

多种综合治疗效果比较: 疗效判断主要观察疼痛缓解程度和骨显像改变。总有效率为 83.7% ($87/104$), 稳定 10.6% ($11/104$)。多种综合疗法效果详见表1, 初步显示化疗+内分泌治疗的疗效最佳。

表1 104例乳腺癌骨转移综合治疗效果表

方 法	<i>n</i>	有效	稳定	恶化	有效率(%)
化疗+放疗	20	16	2	2	80.0
化疗+内分泌	28	26	2	0	92.9
化疗+二磷酸盐制剂	16	12	2	2	75.0
化疗+同位素	12	10	2	0	83.3
化疗+放疗+二磷酸盐制剂	8	7	1	0	87.5
放疗+内分泌	20	16	2	2	80.0

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 由于乳腺癌是全身性疾病, 即使是早期乳腺癌也可能已经发生远处转移。乳腺癌的转移途径主要分为淋巴转移、血转移和直接侵犯, 因乳腺癌死亡患者并发骨转移率国内外资料均显示可达 70% , 仅次于肺癌, 列于第2位。大多数患者骨转移发生于术后2~3年内, 主要转移部位为中轴骨, 特别是脊柱、骨盆、肋骨, 肱骨和股骨。本研究中单发骨转移有44例, 多发有60例, 有80例并发椎体转移。

目前对乳腺癌骨转移的治疗以综合治疗为主。化疗的目的是尽早控制和杀死全身微小转移灶, 使转移灶和局部复发病灶缩小, 延长生存期。以诺维本和紫杉醇为主的联合化疗方案, 对复发、转移乳腺癌患者的二线化疗仍有很好缓解率, 提高生存率^[2]。但单一化疗对骨转移引起的疼痛效果差。虽然单发骨转移放疗止痛有效率在 $70\% \sim 100\%$, 完全缓解率可达 $25\% \sim 50\%$ ^[3], 但放疗难以对广泛骨转移灶同时进行照射, 而是大部分患者是多发性转移(本组 $60/104$)。乳腺癌多属激素依赖性肿瘤, 内分泌疗法在乳腺癌的治疗中占据

重要地位。国内外实践证明,单独使用内分泌治疗,可能使部分患者软组织或内脏转移灶完全消失或减少一半以上,溶骨性病灶出现骨质修复,成骨病灶密度可以降低^[4],而且使用甲孕酮还可以全面改善患者的临床症状,提高生存质量,并且有止痛和保护骨髓的作用,另外配合化疗,可以改善化疗毒副反应。

二磷酸盐是一种破骨细胞抑制剂,能通过多种方式降低破骨细胞数量和活动,抑制骨吸收,从而控制骨痛。而且有研究提示能促进肿瘤细胞凋亡,减少肿瘤负荷^[5]。临床上对骨转移疼痛的缓解率达76%~100%,其中对乳腺癌骨转移有效率达90%,但几乎所有研究都认为二磷酸盐治疗不能提高生存率,如何合理使用其治疗和预防乳腺癌骨转移,ASCO提出了临床应用标准^[6]。近几年放射性核素治疗乳腺癌转移倍受关注,它不但可达到控制肿瘤,有效缓解顽固性骨痛的目的,而且由于其针对病灶部位进行靶治疗,对周围正常组织伤害较少,可提高患者生存质量,如¹⁵³SmEDTMP在治疗恶性肿瘤骨转移引起的疼痛作用已被认可^[7]。

我们认为对乳腺癌骨转移的治疗,应根据不同情况行综合治疗。我们的原则是及早发现骨转移患者,行二线方案化疗,激素受体阳性者合用内分泌治疗,仍不能缓解疼痛者加用放疗,符合ASCO二磷酸抑制剂应用标准,经济条件许可者,合用骨膦,仍无效者加用放射性核素或止痛剂。经综合治疗,本组患者取得满意疗效。但还需大规模、多中心、前瞻性研究。

【关键词】 乳腺癌;骨转移;综合治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 B

参考文献

- [1] 邓豪余,段华新,邱娟. 乳腺癌患者腋窝淋巴结转移与骨转移关系[J]. 湖南医科大学学报,2001,26:269-270.
- [2] Bergh J, Jonsson P E. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer[J]. Acta Oncol,2001,40:253-281.
- [3] Rosen C J, Kessenich C R. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone disease[J]. Drugs,1996,51:537-551.
- [4] 宋三泰,汤钟明. 重视乳腺癌ER及内分泌治疗的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志,1993,15:83.
- [5] Tripathy D. Biphosphonate in oncology: breast cancer and beyond[J]. Semin Oncol,2001,28:117:86-91.
- [6] Bruce E H, Jame N I, Jame R B, et al. American Society of clinical Oncology Guideline on the role of Bisphosphonates in breast cancer[J]. J of Clin Oncology,2000,18:1378-1391.
- [7] Colic C, Eary J F. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory primate carcinoma: a phase I/II trial[J]. J Nucl Med,1993,34:1839-1844.

(收稿日期:2006-09-10)

(本文编辑:张毅)