

• 非血管介入 Non-vascular intervention •

氩氦刀或唑来膦酸单用及联合应用治疗
骨转移癌疼痛对照研究

李奋强, 李 立, 王文辉, 苏东君, 常耀文, 何学文,
郭 刚, 李明祥, 李宝华

【摘要】 目的 比较氩氦刀或唑来膦酸单一治疗和联合治疗骨转移癌疼痛的疗效和安全性。方法 84 例患者随机分为 A 组(联合)、B 组(氩氦刀)、C 组(唑来膦酸)各 28 例;A 组氩氦刀冷冻消融治疗结束后给予唑来膦酸注射液 4 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注 15 min 以上;B 组单一使用氩氦刀冷冻消融骨转移癌局部组织;C 组给予唑来膦酸注射液 4 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注 15 min 以上。结果 ①A 组止痛总有效率为 85.7%,其中显效为 35.7% (10/28),有效为 50.0% (14/28);B 组止痛总有效率为 50.0%,其中显效为 14.3% (4/28),有效为 35.7% (10/28),C 组总有效率为 67.9% (19/28),其中显效为 21.4% (6/28),有效为 46.4% (13/28),3 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。②平均起效时间:A 组为 (1.96 ± 2.26) d, B 组为 (1.43 ± 1.79) d, C 组为 (11.67 ± 3.14) d, A、B 两组与 C 组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。③疗效维持时间:A 组为 (146.68 ± 1.89) d, B 组为 (71.60 ± 2.94) d, C 组为 (112.99 ± 1.37) d, 3 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 氩氦刀冷冻消融联合唑来膦酸治疗骨转移癌性疼痛是一种安全、有效的技术。

【关键词】 骨转移癌; 氩氦刀; 唑来膦酸; 疼痛

中图分类号: R738.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2012)-06-0482-04

Separate use or combined use of cryoablation and zoledronic acid for the treatment of pain caused by bone metastases: a comparative study LI Fen-qiang, LI Li, WANG Wen-hui, SU Dong-jun, CHANG Yao-wen, HE Xue-wen, GUO Gang, LI Ming-xiang, LI Bao-hua. Department of Interventional Therapy Combining Traditional Chinese and Western Medicine, the First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: WANG Wen-hui, E-mail: wangwenhui1968@126.com

【Abstract】 **Objective** To compare the efficacy and safety of separate use or combined use of cryoablation and zoledronic acid in treating the pain caused by bone metastases. **Methods** A total of 84 patients were randomly and equally divided into three groups with 28 patients in each group. Combination use of cryoablation and zoledronic acid was carried out in patients of group A. The cryoablation catheter ablation was performed first, which was followed by intravenous dripping of zoledronic acid (4mg added in 100 ml normal saline), and the dripping lasted for more than 15 min. For patients in group B, only cryoablation catheter ablation was used for local bone metastases, and only intravenous dripping of zoledronic acid (4mg added in 100 ml normal saline) was given to patients in group C. The clinical results were analyzed and compared among the three groups. **Results** ① For group A, the total anti-pain effect rate was 85.7%, including excellent rate 35.7% (10/28) and effective rate 50.0% (14/28). For group B, the total anti-pain effect rate was 50.0%, including excellent rate 14.3% (4/28) and effective rate 35.7% (10/28). For group C, the total anti-pain effect rate was 67.9%, including excellent rate 21.4% (6/28) and effective rate 46.4%

(13/28). The differences among the three groups were statistically significant ($P < 0.05$). ② The mean time to respond in group A, B and C was (1.96 ± 2.26) days, (1.43 ± 1.79) days and $(11.67 \pm$

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.06.010

作者单位: 730000 兰州大学第一医院中西医结合介入医学
科主任

通信作者: 王文辉 E-mail: wangwenhui1968@126.com

3.14) days, respectively. The differences between group A and group C as well as between group B and group C were statistically significant ($P < 0.05$). ③ The duration of maintaining curative effect in group A, B and C was (146.68 ± 1.89) days, (71.60 ± 2.94) days and (112.99 ± 1.37) days, respectively. The differences among the three groups were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Cryoablation ablation combined with intravenous dripping of zoledronic acid is a safe and effective therapy for the treatment of the pain caused by bone metastases. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 482-485)

【Key words】 cryoablation; zoledronic acid; bone metastasis; pain

骨转移癌是晚期恶性肿瘤常见的并发症之一。肺癌、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤患者中 20% ~ 70% 最终可发生骨转移^[1]。肿瘤发生骨转移提示肿瘤已进展至晚期,骨转移癌所引起的疼痛等症状,往往成为肿瘤患者最大痛苦。选择有效的方法治疗骨转移癌所致的疼痛,是恶性肿瘤综合治疗的重要组成部分,对改善患者的生活质量具有重要意义^[2-3]。

2008 年 6 月至 2011 年 6 月,将我院治疗的 84 例骨转移癌患者随机分为 3 组,每组 28 例,A 组采用多排螺旋 CT(MSCT)引导下经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗骨转移癌局部病灶、术后给予唑来膦酸注射液 4 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注 15 min 以上,以后每月重复使用唑来膦酸 1 次,共用 6 次以上;B 组患者单用氩氦刀冷冻治疗 1 次;C 组给予唑来膦酸注射液 4 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注 15 min 以上,每月重复使用唑来膦酸 1 次,共用 6 次以上。

1 材料与方法

1.1 患者入选标准

①经组织学或细胞学及影像学(包括全身 CT、MRI 和骨 ECT)证实为骨转移癌并伴有中、重度疼痛的患者。②患者的生存预期应大于 6 个月。③血常规正常,血清钙 ≥ 2.00 mmol/L。④心、肝、肾等重要脏器功能基本正常。⑤体力状况 KPS > 60 分。⑥患者签署知情同意书。⑦预计术前、术后均可行 CT 平扫、增强扫描检查者。病例排除标准:①病理诊断非骨转移癌患者;②不愿意接受冷冻消融或唑来膦酸治疗患者;③严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍,无法耐受氩氦刀治疗;④凝血功能障碍;⑤严重低钙血症。

1.2 患者一般资料

所有 84 例患者,年龄 37 ~ 72 岁;其中男 44 例,女 40 例;原发灶来自肺癌 30 例,乳腺癌 23 例,消化道癌 7 例,肾癌 9 例,鼻咽癌 4 例,其他肿瘤 11 例;既往疼痛部位化疗或放疗停止 1 个月以上;分

别进入 3 组,A 组(28 例,氩氦刀联合唑来膦酸治疗)、B 组(28 例,氩氦刀治疗)、C 组(28 例,唑来膦酸治疗)。其中伴有恶性高血钙 36 例,A 组 12 例、B 组 11 例、C 组 13 例。两组间一般情况包括性别、年龄、疼痛强度、活动能力等方面,经过 χ^2 检验差异无统计学意义,具有可比性(表 1)。

表 1 3 组治疗前人口统计学特征及基线特征比较

组别(n)	年龄/岁	男性/例	疼痛指数	KPS 评分
A(28)	57 \pm 11	14(50.0%)	8.0 \pm 1.2	70.0 \pm 0.9
B(28)	55 \pm 11	15(53.6%)	8.0 \pm 1.1	70.0 \pm 1.3
C(28)	52 \pm 9	15(53.6%)	9.0 \pm 0.7	70.0 \pm 1.1
P 值	0.514	0.757	1.00	0.90

1.3 主要器材

1.3.1 氩氦刀微创手术操作系统 美国 Endocare 公司生产的氩氦超导手术系统,配有 1.7 mm、2.4 mm、3.8 mm 插入式直角致冷刀,固定鞘为 5 ~ 11 F。吸收性止血线直径 2.5 mm、3.5 mm。冷媒采用液态氩气和氦气。

1.3.2 影像学检查设备 采用德国西门子 sensation 64 层或 16 层螺旋 CT 进行常规扫描和增强扫描。

1.2 方法

A 组采用 MSCT 引导下经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗骨转移癌局部病灶,术后给予唑来膦酸注射液 4 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注 15 min 以上,以后每月重复使用唑来膦酸 1 次,共用 6 次以上;B 组患者单用氩氦刀冷冻治疗 1 次;C 组按上述方法给予唑来膦酸,每月重复使用唑来膦酸 1 次,共用 6 次以上。

1.2.1 氩氦刀冷冻治疗

1.2.1.1 入院后完善血常规、凝血功能、肝、肾功能以及心、肺功能等辅助检查确保无手术禁忌证;所有患者均被告知相关注意事项和手术风险并签署知情同意书;术前行相关部位 CT 平扫确认肿瘤范围并选择冷冻层面、计算进刀角度和方向,并以自制栅栏式金属标记器为引导确定穿刺点。

1.2.1.2 手术过程:常规消毒、铺巾,0.2%氯普

鲁卡因局部麻醉拟定的穿刺点,CT 平扫下确定穿刺针的进针方向和深度,将直角冷冻刀身插入 5 ~ 11 F 血管鞘,切开拟穿刺点皮肤 2 ~ 3 mm,将氩氦刀插入病灶,CT 平扫确认刀在位后开始冷冻治疗。冷冻采用 3 次冷冻循环,每次 20 min,每次冷冻循环结束后进行氦气复温,复温时间 5 ~ 8 min。冷冻治疗过程中监测患者生命体征,并行数次 CT 检查以监控冷冻范围和消融效果。术后固定氩氦刀,沿氩氦刀将鞘管向病灶方向推送,直至鞘管外露 2 ~ 3 cm,固定鞘管,向外拔刀,沿鞘管引入止血夹,用相应扩张管将止血夹向鞘管远端推送,直至有阻力时固定扩张管,向外提拉鞘管,距离与止血夹长度相等时停止提拉鞘管,退出扩张管,再次引入相应止血夹,用同样的方法将止血夹释放入氩氦刀穿刺通道内,直至将鞘管全部退出体外。所有患者术后监测生命体征 24 h,并给予吸氧、止血和抗感染等对症支持治疗^[4]。

1.2.2 观测指标 3 组治疗结束后连续观察 180 d 骨痛变化情况;术后患者一般状况、血钙变化、血常规、肝功能、肾功能、血生化、尿常规及心电图检测,于治疗前及治疗后第 7、14 和 21 天进行。血钙正常值为 2.0 ~ 2.6 mmol/L。

1.2.3 疗效评价标准 采用 WHO 规定的疼痛分级(VRS 分级法)。0 级:无痛,0 分;1 级为轻度疼痛,虽有疼痛,但可以忍受,能正常生活,睡眠不受干扰,1 ~ 3 分;2 级为中度疼痛,疼痛明显,不能忍受,要求服用止痛剂,睡眠受到干扰,可伴有植物神经功能紊乱或被动体位,4 ~ 6 分;3 级为重度疼痛,疼痛剧烈,不能忍受,需要止痛剂,睡眠受到严重干扰,7 ~ 10 分。

疗效标准如下:①显效(CR),具备下列条件之一,疼痛程度减轻 ≥ 2 个级差;合并止痛药物减量 2/3 以上。②有效(PR),具备下列条件之一,疼痛程度减轻 ≥ 1 个级差;合并止痛药减量 1/3 以上。③无效(NR),疼痛程度减轻 < 1 个级差或不变或加剧,止痛药减量 1/3 以下或增加。有效率以(显效病例数 + 有效病例数)/全部病例数 $\times 100\%$;计算疗效维持时间指一次治疗后疼痛缓解至再发加重的时间^[5]。

1.2.4 不良反应 观察患者有无活动性出血、冻伤、发热、肌肉酸痛、恶心呕吐、皮疹、血钙、肝肾功能损害及其他不良反应。

1.3 统计学处理

疗效以等级资料进行统计学描述,并用 Kruskal-Wallis 秩和检验比较,治疗后起效时间、维持时间计量资料符合正态分布的采用($\bar{x} \pm s$)进行

统计描述,应用单因素方差分析,两两之间分析应用 q 检验;不良反应(指发热、疲劳、肌痛、胃肠道反应、皮疹、冻伤)采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

3 组患者治疗 180 d 后, A 组总有效率为 85.7%,其中显效为 35.7% (10/28),有效为 50.0% (14/28)。B 组总有效率为 50.0%,其中显效为 14.3% (4/28),有效为 35.7% (10/28),C 组总有效率为 67.9% (19/28),其中显效为 21.4% (6/28),有效为 46.4% (13/28);3 组间及 3 组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),180 d 后随访,3 组均有止痛治疗效果,A 组止痛治疗效果最好,B 组最差。见表 2。

表 2 3 组治疗 180 d 后止痛疗效的评价

组别	(n)	显效(n, %)	有效(n, %)	无效(n, %)
A	(28)	10(35.7%)	14(50.0%)	4(14.3%)
B	(28)	4(14.3%)	10(35.7%)	14(50.0%)
C	(28)	6(21.4%)	13(46.4%)	9(32.1%)
χ^2 值	$\chi^2 = 3.598$			
P 值	0.047			

2.2 3 组治疗后起效时间

在 A 组中,最短起效时间为 1 d,骨痛缓解显效时间为 1 ~ 4 d,平均 1.96 d;B 组为 1 ~ 3 d,平均 1.43 d,C 组为 6 ~ 14 d,平均 11.67 d,采用秩和检验分析,差异有统计学意义($P < 0.05$);A、B 两组最短起效时间和平均起效时间远远短于 C 组。

2.3 疗效维持时间比较

A、B、C 组疗效维持时间分别为 (146.68 ± 1.89) d、(71.60 ± 2.94) d、(112.99 ± 1.37) d,差异有统计学意义($P < 0.05$);A、C 两组疗效维持时间高于 B 组。

2.4 不良反应及发生率

不良反应主要是与氩氦刀及唑来膦酸治疗有关的活动性出血、冻伤、发热、肌痛、恶心呕吐、皮疹、血钙、肝肾功能损害。A 组总并发症发生率 85.7% (24/28),其中出血 3 例, (3/28),均为术中穿刺点出血,最多出血量约 200 ml,后经填塞止血夹及压迫止血后停止,局部皮肤冻伤 16 例 (57.1%) (16/28),发热 2 例 (7.1%),肌痛 2 例 (7.1%),恶心呕吐及肾功能损害 1 例, (3.6%);B 组总并发症发生率 82.1% (23/28),其中出血 4 例 (14.3%),为术中穿刺点出血,最多出血量约 100 ml,局部皮肤冻伤 17 例 (60.7%),发热 2 例 (7.1%, 2/28);C 组总并发症发生率 14.3% (4/28),发热 1 例 (3.6%),血钙降低 2

例(7.1%),骨关节一过性疼痛 1 例,(3.6%);均为轻度,未做特殊处理;A、B 两组不良反应发生率明显高于 C 组,主要与氩氦刀治疗有关。

3 讨论

恶性肿瘤骨转移本身不会在短期内致命,如不施治加以控制,除因疼痛影响睡眠和(或)饮食外,还会发展至病理性骨折和脊髓神经受压引起截瘫等严重并发症。

唑来膦酸是目前止痛最强的双磷酸盐类药物,其治疗恶性肿瘤骨转移作用机制包括:①抑制破骨细胞的成熟;②抑制破骨细胞在骨质吸收部位的聚集;③抑制成熟破骨细胞的功能;④减少细胞因子的产生(如 IL-6);⑤直接抗肿瘤活性(抑制细胞增殖和增加细胞溶解);⑥抑制肿瘤细胞扩散、浸润和黏附于骨基质;⑦抗血管生成效应。

文献报道其对恶性肿瘤骨转移性疼痛的镇痛效应强,镇痛作用时间长,不良反应轻,已经成为恶性肿瘤骨转移性疼痛的主要镇痛药之一,是第 1 个也是惟一对所有类型恶性肿瘤骨转移均有疗效的双磷酸盐。本实验中 A、C 两组患者均使用唑来膦酸治疗骨痛,持续时间均高于未使用唑来膦酸组;但 C 组起效时间慢,而且效果不如联合氩氦刀治疗组。

氩氦刀治疗肿瘤相关性疼痛有其独特优势,尤其在骨转移癌方面效果更显著。癌症患者疼痛的原因,最多见的主要是由于肿瘤本身发展,浸润、压迫其周围骨、神经、皮肤、内脏、胸腹膜等而引起持续、剧烈的刺激性疼痛,这部分患者占癌性疼痛患者总数的 78.2%,正是由于氩氦刀冷冻毁损肿瘤有着确切的临床疗效,能够有效的杀死局部肿瘤,解除或减轻其对周围骨、神经、皮肤、内脏、胸腹膜的浸润、压迫,从而达到止痛或减轻疼痛的临床疗效^[6]。所以直接由肿瘤发展侵犯引起的癌性疼痛是氩氦刀的主要适应证。氩氦刀冷冻治疗肿瘤相关性疼痛,是在直接毁损、杀灭肿瘤的基础上实现的,即直接解除疼痛之根本,与其他癌性疼痛治疗方法相比,止痛的同时控制肿瘤,减轻患者的肿瘤负荷具有疗效确切,损伤小、并发症少、无不良反应等优势^[7-8]。本组经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗患者 56 例,结果 38 例疼痛得到明显缓解,18 例欠佳,患者均未出现严重的并发症,提示该方法对减轻恶性骨转移肿瘤患者

疼痛具有较好临床疗效,起效时间快,联合唑来膦酸能使止痛持续时间明显延长。在 MSCT 引导下经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗恶性骨肿瘤具有定位精确等优点,能最大限度减少并发症、提高成功率,是一种安全、准确的新技术,值得在疼痛治疗方面大力推广。

本研究通过氩氦刀联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤溶骨性骨转移引起的骨痛,结果显示,氩氦刀联合唑来膦酸镇痛总有效率为 85.7%,单用氩氦刀组总有效率为 50.0%,单用唑来膦酸为 67.9%,3 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明两者联合治疗骨转移癌性疼痛优于单用氩氦刀冷冻消融及单用唑来膦酸;单用氩氦刀起效时间快,但唑来膦酸止痛维持时间长,两者联合应用优势互补。

3 组不良反应发生率分别为 85.7%、82.1%、14.3%,A、B 两组明显高于 C 组,主要与氩氦刀治疗有关,但都较轻微,短期内经对症处理后均能缓解,无一例严重并发症发生。

【参考文献】

- [1] 邓杰球,何凯,张坤强,等.唑来膦酸联合放疗治疗骨转移性癌痛的疗效观察[J].中国医药导报,2009,6:65-66.
- [2] Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience [J]. *Oncologist*, 2004, 9 Suppl 4: 14-27.
- [3] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Cancer*, 2004, 100: 2613-2621.
- [4] 王文辉,李奋强,郭铮,等. CT 引导下胰腺假性囊肿穿刺引流术的临床应用[J].中国微创外科杂志,2007,81:1223-1224.
- [5] 董碧蓉.癌性疼痛的三阶梯止痛治疗原则 [J].成都医药,2003,29:117-119.
- [6] Ingrid CG, Marinel PN, Schreuder HB, et al. The cryosurgical treatment of chondroblastoma of bone: Long-term oncologic and functional results[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96: 230-234.
- [7] 许健,曹建民,卢光明.氩氦刀靶向消融治疗实体肿瘤的评价[J].介入放射学杂志,2009,18:481-483.
- [8] 王文辉,李奋强,李立,等.多排螺旋 CT 引导下经皮氩氦刀冷冻消融术结合植入 ^{125}I 粒子治疗肺癌的近期疗效观察[J].介入放射学杂志,2010,19:554-557.

(收稿日期:2011-10-27)

(本文编辑:俞瑞娟)