

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00990

唑来膦酸可能有助于抑制脊柱骨巨细胞瘤术中出血及预防术后复发

郑伟^{1,2△*}, 吴娟^{3△}, 胡晓媛⁴, 肖建如^{2*}

- 1. 成都军区总医院骨科, 成都 610083
- 2. 第二军医大学长征医院骨科, 上海 200003
- 3. 成都军区总医院药剂科, 成都 610083
- 4. 第二军医大学训练部, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨唑来膦酸对脊柱骨巨细胞瘤术中出血及术后复发的可能影响。**方法** 采用前瞻性、临床观察性对照研究。唑来膦酸组:患者于术前1周使用唑来膦酸4 mg,术后3周再使用唑来膦酸4 mg,此后每4周使用唑来膦酸4 mg,直至术后3年或患者不能耐受。对照组:患者在术前与术后均不使用唑来膦酸及二膦酸盐类药物。记录所有患者术中出血量。患者术后每6个月进行一次影像学随访,以明确是否复发。**结果** 共53例符合条件的患者入选本研究,唑来膦酸组28例,对照组25例。唑来膦酸组患者术中平均出血量为(1 594±847) mL(400~3 200 mL),对照组为(2 476±769) mL(800~4 000 mL),差异有统计学意义($P<0.05$)。唑来膦酸组患者3年内无复发,且无一例出现严重不良反应;对照组4例出现局部复发(2例在术后24个月时,2例在术后36个月时)。对照组患者3年复发率(16%)高于唑来膦酸组,差异有统计学意义($\chi^2=4.846, P=0.028$)。**结论** 术前辅助使用唑来膦酸可能有利于抑制脊柱骨巨细胞瘤术中出血,术后长期应用唑来膦酸可能有助于预防肿瘤复发,相关结论仍有待大样本随机对照研究证实。

[关键词] 骨巨细胞瘤;脊柱;唑来膦酸;术中出血;复发

[中图分类号] R 738.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)09-0990-04

Zoledronic acid may prevent intra-operative bleeding and recurrence of spinal giant cell tumor

ZHENG Wei^{1,2△*}, WU Juan^{3△}, HU Xiao-yuan⁴, XIAO Jian-ru^{2*}

- 1. Department of Orthopedics, General Hospital, PLA Chengdu Military Area Command, Chengdu 610083, Sichuan, China
- 2. Department of Orthopedics, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
- 3. Department of Pharmacy, General Hospital, PLA Chengdu Military Area Command, Chengdu 610083, Sichuan, China
- 4. Department of Training, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the possible influence of zoledronic acid on intra-operative bleeding and recurrence of spinal giant cell tumor. **Methods** A prospective, observational clinical control study was conducted. The zoledronic acid group: patients received zoledronic acid 1 week before (4 mg) and 3 weeks after (4 mg) the surgery; after then 4 mg zoledronic acid was given every 4 weeks for 3 years after surgery or till the patients could not tolerate. The control group: patients received no zoledronic acid or bisphosphonate before and after operation. The intraoperative blood loss was recorded for all the patients and the patients were given an imaging follow-up every 6 months postoperatively to detect recurrence. **Results** A total of 53 patients were eligible for this study, including 28 for zoledronic acid group and 25 for control group. The average amount of bleeding was (1 594±847) mL (400-3 200 mL) for zoledronic acid group and (2 476±769) mL (800-4 000 mL) for the control group, showing significant difference between the two groups ($P<0.05$). No patients in the zoledronic acid group had recurrence or severe adverse reactions within 3 years after surgery. Four patients (16%) in the control group had local recurrence within 3 years after surgery (2 patients occurred after 24 months, 2 patients occurred after 36 months). The Chi-square tests result showed significant difference in recurrence rates between the two groups ($\chi^2=4.846, P=0.028$).

[收稿日期] 2013-06-20 **[接受日期]** 2013-07-22

[基金项目] 成都军区总医院院管课题(2013YG-B041)。Supported by Foundation of General Hospital of PLA Chengdu Military Area Command (2013YG-B041)。

[作者简介] 郑伟,博士,副主任医师。E-mail: zhengweifj@gmail.com; 吴娟,博士,主管药师。E-mail: morriswujian@126.com

△共同第一作者(Co-first authors)。

*通信作者(Corresponding authors)。Tel: 028-86571048, E-mail: zhengweifj@gmail.com; Tel: 021-81885634, E-mail: xiaojianruprof@gmail.com

Conclusion Preoperative use of zoledronic acid can effectively inhibit the bleeding during the operation for spinal giant cell tumor, and long-term postoperative use of zoledronic acid can help to prevent recurrence, which needs large sample study for further verification.

[Key words] giant cell tumor; spine; zoledronic acid; intraoperative blood loss; recurrence

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(9):990-993]

骨巨细胞瘤(giant cell tumor, GCT)以往又称破骨细胞瘤,是一种低度恶性或潜在恶性的肿瘤,其细胞组成主要为多核巨细胞和单核基质细胞,生物学行为复杂,侵袭性较强,临床表现为明显的骨质破坏、较高的局部复发率(高达40%~60%)、肉瘤样变可能和少数肺部转移等特点^[1]。在欧美国家,骨巨细胞瘤约占全部原发骨肿瘤的5%^[2]。骨巨细胞瘤在中国人群中发病率较高,约占全部骨肿瘤的20%^[3],常侵犯青壮年,发病年龄多见于20~45岁。脊柱骨巨细胞瘤在脊柱原发性骨肿瘤中占据第1位,其复发率、致残率、致死率较高^[4]。目前临床治疗骨巨细胞瘤以手术为主,放疗、化疗均不敏感。唑来膦酸常用于治疗恶性肿瘤骨转移引起的骨相关事件,可能具有潜在的抗肿瘤活性^[5-6]。为评价唑来膦酸在辅助治疗脊柱骨巨细胞瘤中的作用,本课题组设计并实施了以下一项前瞻性、临床观察性对照研究。

1 资料和方法

1.1 研究对象的选择及分组 选取2008年2月1日至2010年2月1日在第二军医大学长征医院确诊为原发性脊柱骨巨细胞瘤且符合本研究纳入条件的患者。纳入标准:初发脊柱骨巨细胞瘤,未发生转移,未曾接受手术、活检或放射治疗,未接受过唑来膦酸治疗,男、女不限,年龄不限。排除标准:术前通过影像学资料预判不能行全脊椎切除术者,累及两个及两个以上椎体者,确诊前全身瘫痪超过72 h者,全身状况太差、不适合接受手术者。所有符合条件且自愿参加本研究的患者均签署知情同意书,否则排除在外。本研究得到第二军医大学医学伦理委员会审核并批准。

将接受唑来膦酸治疗的患者归入治疗组,将不接受唑来膦酸治疗的患者归入对照组。这里需要指出的是分组不是随机的,由于唑来膦酸只能算是骨巨细胞瘤的辅助用药,且长期治疗需要患者承担较高的费用,最终是否使用完全取决于患者本人及其家属。

1.2 治疗方法 根据术前CT或MRI影像学资料,

确定肿瘤的空间位置,拟定肿瘤的切除方案,行全脊椎切除术,彻底切除瘤体后用生理盐水反复冲洗手术野,以浸泡顺铂的明胶海绵涂擦创面,残腔用自体骨或骨水泥填充,并以内固定器械重建脊柱的稳定性。此外,对于所有患者术前48 h内采取动脉栓塞,以减少术中出血。唑来膦酸治疗组患者于手术前1周使用唑来膦酸4 mg(用100 mL 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释后静脉滴注,滴注时间应不少于15 min)。术后3周再使用唑来膦酸4 mg,此后每4周使用唑来膦酸4 mg,直至术后3年或患者不能耐受(如出现严重的不良反应)。对照组患者在手术前与手术后均不使用唑来膦酸及二膦酸盐类药物。两组患者术后每6个月进行一次影像学复查,以检查是否有复发。

1.3 观察指标 研究截止时间为2013年2月1日。收集所有患者的资料包括:性别、年龄、手术日期、肿瘤部位、术中出血量、复发(或转移)时间。

1.4 统计学处理 数据录入与统计软件:所有数据采用双人双份录入法录入,当两次录入数据不一致时查找原始调查表进行确认。所有数据的统计分析均采用SPSS 16.0统计软件包予以实现。检验水准(α)为0.05。确诊时两组患者年龄、性别、肿瘤部位比较:性别比较采用 χ^2 检验,年龄比较采用 t 检验,肿瘤部位比较采用 $R \times C$ 表资料的 χ^2 检验。术中出血量及3年内复发情况比较:术中出血量的比较采用 $R \times C$ 表资料的 χ^2 检验以及 t 检验;3年内复发情况比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 本研究的完成情况 从2008年2月1日至2010年2月1日,陆续有53例符合条件的患者入选到本研究,其中唑来膦酸组28例,对照组25例。本研究的最终截止时间为2013年2月1日,所有患者均获得3年以上的随访。

2.2 两组患者基本资料比较 唑来膦酸组28例患者中有15例男性、13例女性,对照组25例患者中有12例男性、13例女性,两组患者性别差异无统计学意义($\chi^2=0.164, P=0.685$),具有可比性。唑来膦

酸组患者平均年龄为(36.8±9.5)岁(22~55岁),对照组患者平均年龄(35.4±8.5)岁(19~50岁),差异无统计学意义($t=0.558, P=0.579$)。两组患者肿瘤部位比较,表明两组患者肿瘤部位差异无统计学意义($\chi^2=0.241, P=0.971$),具有可比性。两组患者术前尽量行动脉栓塞术,以减少术中出血,唑来膦酸组有15例术前接受动脉栓塞,对照组有13例术前接受动脉栓塞,差异无统计学意义($\chi^2=0.013, P=0.909$),两组具有可比性。具体数据见表1。

表1 两组患者确诊时的基本资料比较
Tab 1 Baseline characteristics of two groups

| Index | Zoledronic acid (N=28) | Control (N=25) | P |
|--------------------------|------------------------|----------------|-------|
| Sex n | | | 0.685 |
| Male | 15 | 12 | |
| Female | 13 | 13 | |
| Age (year) | | | |
| $\bar{x} \pm s$ | 36.8±9.5 | 35.4±8.5 | 0.579 |
| Range | 22-55 | 19-50 | |
| Tumor location n | | | 0.971 |
| Cervical vertebrae | 7 | 6 | |
| Thoracic vertebrae | 8 | 8 | |
| Lumbar vertebrae | 6 | 6 | |
| Sacrococcygeal vertebrae | 7 | 5 | |

2.3 两组患者术中出血量比较 术前1周使用过唑来膦酸的患者术中平均出血量约为(1 594±847) mL(400~3 200 mL),有8例患者(28%)术中出血量少于800 mL、21例患者(75%)术中出血量少于2 000 mL。没有使用唑来膦酸的患者术中平均出血量约为(2 476±769) mL(800~4 000 mL),只有1例患者(4%)术中出血量少于800 mL、17例患者(68%)术中出血量大于2 000 mL。结果显示唑来膦酸组患者术中出血量少于对照组($\chi^2=11.387, P=0.01$)。具体结果见表2。

2.4 两组患者随访及复发情况比较 从2008年2月1日至2013年2月1日研究结束,两组53例患者均存活,随访时间36~60个月。在术后3年内所有患者每半年进行查体及影像学复查。唑来膦酸组28例患者3年内均按治疗方案每4周使用唑来膦酸4 mg,0例复发,无一例出现严重不良反应。对照组25例患者中4例在3年内出现局部复发(2例在术后24个月时,2例在术后36个月时),2013年研究截止时这4例患者仍处于无症状的带瘤存活状态。结果显示对照组患者的3年复发率为16%,高于唑

来膦酸组,两组复发率的差异有统计学意义($\chi^2=4.846, P=0.028$)。具体结果见表2。

表2 两组患者术中出血量、术后复发情况的比较
Tab 2 Comparison of intraoperative blood loss and recurrence in two groups

| Index | Zoledronic acid (N=28) | Control (N=25) | P |
|---------------------------|------------------------|----------------|-------|
| Intraoperative blood loss | | | |
| Distribution n | | | 0.010 |
| ≤800 mL | 8 | 1 | |
| 800-2 000 mL | 13 | 7 | |
| 2 001-3 000 mL | 4 | 11 | |
| >3 001 mL | 3 | 6 | |
| $\bar{x} \pm s$ V/mL | 1 594±847 | 2 476±769 | 0.000 |
| Range V/mL | 400-3 200 | 800-4 000 | |
| Recurrence in 3 years n | | | |
| Yes | 0 | 4 | 0.028 |
| No | 28 | 21 | |

3 讨论

3.1 降低脊柱骨巨细胞瘤复发率的方法 由于对放疗、化疗均不敏感,手术是目前治疗脊柱骨巨细胞瘤最有效的方法,尽可能采取全脊椎切除术相对于刮除术来说能大大降低复发率^[7-9]。广义的全脊椎切除术包括全脊椎整块切除和全脊椎分块切除。本研究所有患者均接受了全脊椎切除术,彻底切除全部肿瘤病灶,目的是为了排除由于肿瘤切除不完全而造成的复发给研究结果带来的干扰。唑来膦酸作为第3代双膦酸盐类药物的代表,主要通过抑制破骨细胞的活性和诱导破骨细胞凋亡来抑制骨吸收,从而达到控制恶性肿瘤溶骨性骨痛以及降低骨相关事件发生率的目的。近年来国内外的研究还发现唑来膦酸在治疗多发性骨髓瘤及部分实体瘤,如乳腺癌、前列腺癌、肺癌中有潜在的抗肿瘤作用^[5-6,10-11]。本研究发现术后连续使用唑来膦酸能够降低脊柱骨巨细胞瘤的复发率,证明唑来膦酸可能具有预防脊柱骨巨细胞瘤术后复发的作用。

3.2 唑来膦酸抑制脊柱骨巨细胞瘤术中出血的可能机制 脊柱骨巨细胞瘤血供丰富,手术中出血往往较多,容易造成手术野模糊,导致肿瘤残留,进而引起复发。如何减少手术过程中的出血一直是临床关注的重点。目前国际上公认的能明显减少脊柱骨巨细胞瘤术中出血的方法是术前的数字减影血管造影动脉栓塞^[9,12-14]。为了验证唑来膦酸在抑制脊

柱骨巨细胞瘤术中出血方面的作用,本试验设计并实施了以上这项前瞻性、观察性、对照研究,结果显示术前应用唑来膦酸能够减少脊柱骨巨细胞瘤术中出血量。在本研究中两组患者术前均行动脉栓塞,但是对照组的平均术中出血量仍达到 2 500 mL,分析可能与骨巨细胞瘤本身的特性以及全脊椎切除术难度较大有关。唑来膦酸组在术前 7 d 使用 4 mg 唑来膦酸,术中出血减少,低于对照组,分析可能是由于唑来膦酸能迅速抑制破骨细胞的活性,增强骨基质和上皮的抗浸润能力,抑制骨溶解过程,减少骨质的流失从而对受累骨修复,抑制血管生成,最终抑制了术中出血。

3.3 研究前景及缺陷 虽然唑来膦酸直接抗肿瘤、抑制术中出血的机制及作用强度尚不清楚,但是结合本研究结果可以为临床治疗脊柱骨巨细胞瘤提供一种新的参考:术前辅助使用唑来膦酸抑制术中出血,选择彻底的手术切除方案,再加上术后每 4 周 1 次注射唑来膦酸可能有助于预防脊柱骨巨细胞瘤的复发。当然,由于时间所限,本研究未能观察到所有患者的结局指标(复发、转移、死亡等);本研究样本量有限,结论仍缺乏说服力;未能采用随机对照试验,本研究选择性偏倚较大。因此,本研究结论仍有待进一步的大样本随机对照试验证实。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Gitelis S, Mallin B A, Piasecki P, Turner F. Intralesional excision compared with en bloc resection for giant-cell tumors of bone[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1993, 75: 1648-1655.
- [2] Unni K K. Bone tumors: general aspects and data on 11 087 cases [M]. New York, NY: Lippincott-Raven, 1996:463.
- [3] Sung H W, Kuo D P, Shu W P, Chai Y B, Liu C C, Li S M. Giant-cell tumor of bone; analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1982, 64:755-761.
- [4] 肖建如. 脊柱肿瘤外科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2004:314-319.
- [5] Mahtani R, Khan R, Jahanzeb M. The potential application of zoledronic acid as anticancer therapy in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12:26-32.
- [6] Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zarogoulidis P, Eleftheriadou E, Kontakiotis T, Lithoxopoulou H, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125:1705-1709.
- [7] Donthineni R, Boriani L, Ofluoglu O, Bandiera S. Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine[J]. *Int Orthop*, 2009, 33:497-501.
- [8] 吴志鹏,肖建如,杨兴海,黄权,郑伟,冯大鹏,等. 骨巨细胞瘤外科治疗复发相关因素的回顾性分析[J]. *国际骨科学杂志*, 2010, 31:387-391.
- [9] 郭卫,李大森,杨毅,董森. 脊柱骨巨细胞瘤的手术治疗策略[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2009, 19:899-903.
- [10] Morgan G J, Child J A, Gregory W M, Szubert A J, Cocks K, Bell S E, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12:743-752.
- [11] Ory B, Heymann M F, Kamijo A, Gouin F, Heymann D, Redini F. Zoledronic acid suppresses lung metastases and prolongs overall survival of osteosarcoma-bearing mice[J]. *Cancer*, 2005, 104:2522-2529.
- [12] 葛崇林,朱海波. 脊柱骨巨细胞瘤的外科治疗[J]. *徐州医学院学报*, 2002, 22:529-530.
- [13] Masutani K, Katafuchi R, Uenoyama K, Saito S, Fujimi S, Hirakata H. Brown tumor of the thoracic spine in a patient on long-term hemodialysis[J]. *Clin Nephrol*, 2001, 55:419-423.
- [14] Lin P P, Guzel V B, Moura M F, Wallace S, Benjamin R S, Weber K L, et al. Long-term follow-up of patients with giant cell tumor of the sacrum treated with selective arterial embolization[J]. *Cancer*, 2002, 95: 1317-1325.

[本文编辑] 贾泽军