

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.006

肿瘤防治专题

同步推量放疗治疗乳腺癌骨转移疗效及对骨痛程度、PSA、NGF 水平的影响

刘晓静,冯常福,许在华,夏扬



基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2019D01C213)

作者单位:835000 新疆伊犁哈萨克自治州友谊医院放疗科

通信作者:刘晓静,E-mail:bodil2015@163.com

【摘要】 目的 观察同步推量放疗治疗乳腺癌骨转移患者的效果。方法 选取 2019 年 12 月—2022 年 3 月伊犁哈萨克自治州友谊医院放疗科收治乳腺癌骨转移患者 92 例,采用区组随机分组法分为观察组、对照组,各 46 例。对照组实施常规放疗,观察组实施同步推量放疗。统计放疗 5 周治疗效果及肿瘤靶区(GTV)、临床靶区(CTV)、计划靶区(PTV)实际放疗剂量,记录心脏及肺部照射剂量 10 Gy、20 Gy 的部位体积百分比;比较放疗前后骨痛程度、血清前列腺特异抗原(PSA)及神经生长因子(NGF)水平;统计不良反应发生情况,调查 3 个月后溶骨病灶修复情况。**结果** 观察组疾病控制率高于对照组(93.48% vs. 78.26%, $\chi^2/P=4.390/0.036$);观察组 GTV 剂量高于对照组,PTV 剂量低于对照组($t/P=4.932/<0.001, 4.494/<0.001$);观察组心脏、肺部受照 20 Gy 体积小于对照组($t/P=2.975/0.004, 4.969/<0.001$);放疗 3 周观察组骨痛程度较对照组轻($Z/P=2.285/0.022$);放疗 3 周、5 周 2 组血清 PSA、NGF 水平低于放疗前,且放疗 5 周水平低于放疗 3 周,观察组水平低于对照组($F/P=13.746/<0.001, 11.942/0.002$);观察组放射性损伤总体发生率低于对照组($\chi^2/P=4.483/0.034$);观察组溶骨病灶修复率高于对照组($\chi^2/P=4.089/0.043$)。**结论** 同步推量放疗治疗乳腺癌骨转移患者具有良好效果,可提高局部抗肿瘤效果,减少危及器官照射剂量,加快骨痛症状缓解,促进骨质钙化,安全性高。

【关键词】 乳腺癌;骨转移;同步推量放疗;骨痛程度;前列腺特异性抗原;神经生长因子**【中图分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A

The effect of synchronous dose radiotherapy on bone metastasis of breast cancer and its influence on bone pain, PSA and NGF levels Liu Xiaojing, Feng Changfu, Xu Zaihua, Xia Yang. Department of Radiotherapy, Friendship Hospital of Ili Kazak Autonomous Prefecture, Xinjiang Province, Ili 835000, China

Corresponding author: Liu Xiaojing, E-mail: bodil2015@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region(2019D01C213)

【Abstract】 Objective To observe the effect of synchronous push radiotherapy on bone metastasis of breast cancer. **Methods** From December 2019 to March 2022, 92 patients with bone metastases from breast cancer were treated in the Department of Radiotherapy, Friendship Hospital, Ili Kazak Autonomous Prefecture. They were randomly divided into an observation group and a control group, with 46 cases in each group. The control group received routine radiotherapy, while the observation group received synchronous push dose radiotherapy. Calculate the 5-week treatment effect of radiotherapy, as well as the actual radiation dose to the tumor target area (GTV), clinical target area (CTV), and planned target area (PTV). Record the volume percentage of the 10 Gy and 20 Gy cardiac and pulmonary radiation doses; Compare the degree of bone pain, serum prostate specific antigen (PSA), and nerve growth factor (NGF) levels before and after radiotherapy; Count the occurrence of adverse reactions and investigate the repair of osteolytic lesions after 3 months. **Results** The disease control rate in the observation group was higher than that in the control group (93.48% vs. 78.26%, $\chi^2/P=4.390/0.036$). The GTV dose in the observation group was higher than that in the control group, while the PTV dose was lower than that in the control group ($t/P=4.932/<0.001, 4.494/<0.001$). The volume of the heart and lungs exposed to 20 Gy of radiation in the observation group was significantly smaller than that in the control group ($t/P=2.975/0.004, 4.969/<0.001$). The degree of bone pain in the observation group after 3 weeks of radiotherapy was milder than that in the control group ($Z/P=2.285/0.022$). The levels of serum PSA and NGF in the two groups after 3 weeks and 5 weeks of radiotherapy were lower than be-

fore radiotherapy, and the levels after 5 weeks of radiotherapy were lower than those after 3 weeks of radiotherapy. The levels in the observation group were lower than those in the control group ($F/P=13.746/ < 0.001, 11.942/0.002$); The overall incidence of radiation damage in the observation group is lower than that in the control group ($\chi^2/P=4.483/0.034$). The repair rate of osteolytic lesions in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2/P=4.089/0.043$). **Conclusion**

Synchronous dose radiotherapy for bone metastasis of breast cancer has a good effect, which can improve the local anti-tumor effect, reduce the radiation dose endangering organs, accelerate the relief of bone pain symptoms, promote bone calcification, and has high safety.

【Key words】 Breast cancer; Bone metastasis; Concurrent boost radiation; Bone pain severity; Prostate specific antigen; Nerve growth factor

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤。2021 年发表的一项研究显示,乳腺癌发生骨转移的概率为 31.6%,其次是肺癌 25.9%,而女性群体中发生骨转移的首要病因即是乳腺癌,占比达 50.4%,远超排在第 2 位的肺癌(24%)^[1]。乳腺肿瘤细胞的趋化及迁移、肿瘤炎性微环境促使骨转移发生,加快破骨细胞分化成熟,出现溶骨性骨质破坏,造成明显骨痛症状^[2]。目前放疗是治疗乳腺癌骨转移、缓解骨痛的重要方案,且近年来发展迅速,不同形式放疗方案逐渐取代常规放疗并在临床中广泛应用。同步推量放疗是指在同一照射野内对各靶区同时进行不同剂量的照射,与常规放疗方式相比,可增加肿瘤靶区照射剂量,减少周围正常组织照射剂量,最大程度提高肿瘤控制效果,降低对周围正常组织的影响^[3]。但目前临床关于同步推量放疗应用于乳腺癌骨转移的相关研究较少,其具体效果缺乏数据支持。基于此,本研究选取笔者医院乳腺癌骨转移患者,以分析同步推量放疗的临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 12 月—2022 年 3 月伊犁哈萨克自治州友谊医院放疗科收治乳腺癌骨转移患者 92 例,采用区组随机分组法分为观察组、对照组,各 46 例。观察组年龄 35~64 岁,体质量 41~75 kg;对照组年龄 32~65 岁,体质量 43~77 kg。2 组年龄、体质量、无骨转移时间、T 分期、腋窝淋巴结转移数目、骨转移病灶部位、骨转移数目、受累椎体数目、雌激素受体阳性比率、孕激素受体阳性比率、表皮生长因子受体-2 阳性比率、内分泌治疗比率、靶向治疗比率等资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(K20191121124),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:符合乳腺癌及骨转移诊断标准^[4-5];乳腺癌术后首次出现骨转移,经全身骨显像、磁共振成像、CT 检查可见骨转移典型影像学改变,存在明确骨转移灶;均为溶骨性骨转移;距末

次化疗时间 2~4 周;合并骨痛症状;卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS) > 70 分,预估生存期 > 6 个月。(2)排除标准:经脑转移或其他内脏转移后发生骨转移;确诊乳腺癌后未经手术治疗;乳房假体植入史;合并病理性骨折、骨代谢性疾病;经骨质破坏相关治疗;肾功能异常;血清钙水平 ≥ 3 mmol/L;合并心肌炎、肺炎。

1.3 治疗方法 常规营养支持,预防病理性骨折,给予双膦酸盐延缓骨破坏,根据三阶梯治疗原则进行止痛。选择性对胸椎、腰椎、骨盆负重骨及疼痛显著的部位进行放疗,热塑胶模具将患者固定在放疗专用体板上,将患者负重骨及疼痛显著的部位作为放疗靶区中心,并在热塑胶模具上标记投影,模拟机下 CT 定位,双手置于两侧,头部常规固定,行 CT 增强扫描,层厚 3 mm,扫描范围包含原发肿瘤区与骨转移区,将扫描所得图像上传至计划系统做好局部放疗方案,分别勾勒肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)、临床靶区(clinical target volume, CTV)、计划靶区(planning target volume, PTV),其中 GTV 为肿瘤原发病灶及骨转移灶淋巴结,CTV 为 GTV 淋巴结引流区,PTV 在 CTV 基础上外扩 0.5 cm,靶区边界根据乳房大小、肿瘤及转移灶位置、手术情况进行综合界定。设野原则:椎体转移,取俯卧位后野照射,上下界均外放一个椎体,左右界为椎体边缘约 1 cm;其他部位,若边界清楚则病灶边缘外放约 2 cm,边界模糊则外放 3 cm,采取前后对穿野或单野照射,临近多发灶尽量包含在相同照射野中,浅表灶则增加 1~3 cm 组织补充膜。(1)对照组实施常规放疗,放疗靶区均给予剂量 2.0 Gy/次,5 次/周;放疗 5 周后根据肿瘤退缩情况进行缩野,继续放疗 1~2 周,对高度怀疑存在残留或复发病灶采用瘤床电子线补量 10 Gy。(2)观察组实施同步推量放疗:GTV 剂量 2.2 Gy/次、CTV 剂量 2.0 Gy/次、PTV 剂量 1.8 Gy/次,5 次/周,共 5 周。所有计划剂量均归一至 95% 靶区体积达到处方剂量要求,对心脏附近照射应以电子线辅助减少照射剂量。

表 1 对照组与观察组乳腺癌骨转移患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between the control group and the observation group

项 目	对照组 (n = 46)	观察组 (n = 46)	χ^2/t 值	P 值	
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	48.91 \pm 7.05	50.39 \pm 6.72	1.031	0.306	
体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	61.26 \pm 7.58	59.37 \pm 7.24	1.223	0.225	
无骨转移时间 [例 (%)]	<24 个月	27 (58.70)	24 (52.17)	0.396	0.529
	\geq 24 个月	19 (41.30)	22 (47.83)		
T 分期 [例 (%)]	T2	35 (76.09)	32 (69.57)	0.494	0.482
	T3 ~ T4	11 (23.91)	14 (30.43)		
腋窝淋巴结转移数目 [例 (%)]	<10 枚	20 (43.48)	17 (36.96)	0.407	0.524
	\geq 10 枚	26 (56.52)	29 (63.04)		
骨转移病灶部位 [例 (%)] *	胸骨	13 (24.07)	16 (28.57)	0.286	0.593
	胸椎	12 (26.09)	14 (30.43)	0.215	0.643
	腰椎	6 (13.04)	7 (15.22)	0.090	0.765
	骨盆	13 (24.07)	11 (19.64)	0.151	0.698
	肢体	10 (18.52)	8 (14.29)	0.360	0.549
骨转移数目 [例 (%)]	单发	40 (86.96)	38 (82.61)	0.337	0.562
	多发	6 (13.04)	8 (17.39)		
受累椎体数目 [例 (%)]	单一椎体	14 (30.43)	15 (32.61)	0.050	0.822
	多椎体	2 (4.35)	3 (6.52)	<0.001	1.000
雌激素受体阳性比率 [例 (%)]	16 (34.78)	17 (36.96)	0.047	0.828	
孕激素受体阳性比率 [例 (%)]	17 (36.96)	15 (32.61)	0.192	0.662	
表皮生长因子受体-2 阳性比率 [例 (%)]	10 (21.74)	9 (19.57)	0.066	0.797	
内分泌治疗比率 [例 (%)]	33 (71.74)	32 (69.57)	0.052	0.819	
靶向治疗比率 [例 (%)]	10 (21.74)	9 (19.57)	0.066	0.797	

注: * 观察组骨转移病灶总数为 56 枚, 对照组骨转移病灶总数为 54 枚。

雌激素受体阳性、孕激素受体阳性、表皮生长因子受体-2 阳性患者同期进行内分泌治疗和/或靶向治疗。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 治疗效果: 放疗 5 周时参考实体瘤临床疗效评价标准^[6] 评估治疗效果。完全缓解 (complete remission, CR): 骨转移病灶完全消失, 持续时间 \geq 4 周; 部分缓解 (partial remission, PR): 骨转移病灶最大径之和缩小 \geq 30% 但病灶未完全消失, 持续时间 \geq 4 周; 疾病稳定 (stable disease, SD): 骨转移病灶最大径之和减少 < 30% 或增加 < 20%, 持续时间 \geq 4 周; 疾病进展 (progressive disease, PD): 骨转移病灶最大径之和增加 \geq 20%, 持续时间 \geq 4 周。疾病控制率 = (CR + PR + SD) / 总例数 \times 100%。

1.4.2 靶区剂量: 比较 2 组放疗 5 周时 PTV、CTV、GTV 靶区实际放疗剂量。

1.4.3 心脏及肺部受照体积: 分别比较心脏及肺部照射剂量 10 Gy、20 Gy 的部位体积百分比。处方剂量约束条件为 95% ~ 105%, 计划剂量同侧肺部照射体积 < 20%, 对侧肺部照射体积 < 10%, 心脏最大照射剂量 < 35 Gy。

1.4.4 骨痛程度: 以疼痛数字化评估量表 (NRS) 进行判定, 共 0 ~ 10 分, 分值越高表明疼痛越严重, 指导患

者选择可代表自身疼痛的数字, 其中 1 ~ 3 分表示轻度疼痛, 4 ~ 6 分表示中度疼痛, 7 ~ 10 分表示重度疼痛, 评估时间为放疗前、放疗 3 周、放疗 5 周。

1.4.5 肿瘤标志物检测: 放疗前、放疗 3 周、放疗 5 周, 抽取患者空腹肘静脉血 3 ml, 离心留取血清低温保存, 以钰博生物科技有限公司双抗体夹心法试剂盒检测血清前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 水平, 以赫澎 (上海) 生物科技有限公司酶联免疫法试剂盒检测血清神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 水平。

1.4.6 不良反应: 参考《美国国立癌症研究所常规毒性判定标准》^[7] 比较 2 组不良反应, 包括皮肤反应、骨髓抑制、咽部疼痛、消化道反应、放射性损伤等。

1.4.7 溶骨病灶修复情况: 随访 3 个月, 比较溶骨病灶完全钙化及部分钙化情况, 其中完全钙化为溶骨性病灶完全修复, 部分钙化为溶骨性病灶修复原有溶骨面积的 50% 以上, 均采用常规 X 线及 ECT 扫描半定量分析结果进行判定。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 不同时间比较采用重复测量方差分析; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用

χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗效果比较 治疗 5 周后,观察组疾病控制率为 93.48%,高于对照组的 78.26%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 对照组与观察组乳腺癌骨转移患者治疗效果比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of treatment effects between the control group and the observation group

组别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病控制率 (%)
对照组	46	0	11(23.91)	25(54.35)	10(21.74)	78.26
观察组	46	0	19(41.31)	24(52.17)	3(6.52)	93.48
U/χ^2 值				$U = 2.092$		$\chi^2 = 4.390$
P 值				0.036		0.036

2.2 2 组靶区剂量比较 2 组 CTV 剂量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组 GTV 剂量高于对照组,PTV 剂量低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 对照组与观察组乳腺癌骨转移患者不同靶区剂量比较 ($\bar{x} \pm s, Gy$)

Tab. 3 Comparison of doses in different target areas between the control group and the observation group

组别	例数	GTV	CTV	PTV
对照组	46	51.32 ± 3.08	50.44 ± 4.21	49.21 ± 3.43
观察组	46	54.27 ± 2.64	51.27 ± 3.35	46.16 ± 3.07
t 值		4.932	1.046	4.494
P 值		<0.001	0.298	<0.001

2.3 2 组心脏及肺部受照剂量体积比较 2 组心脏及肺部受照 10 Gy 剂量体积比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组心脏及肺部受照 20 Gy 体积小于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 4 对照组与观察组乳腺癌骨转移患者心脏及肺部受照剂量体积比较 ($\bar{x} \pm s, %$)

Tab. 4 Comparison of cardiac and pulmonary radiation dose-volume between the control group and the observation group

组别	例数	心脏		肺部	
		10 Gy	20 Gy	10 Gy	20 Gy
对照组	46	31.33 ± 2.65	9.28 ± 1.95	26.53 ± 3.05	12.09 ± 1.92
观察组	46	30.52 ± 2.78	8.11 ± 1.82	25.44 ± 2.86	10.24 ± 1.64
t 值		1.430	2.975	1.768	4.969
P 值		0.156	0.004	0.080	<0.001

2.4 2 组放疗前后骨痛程度比较 放疗 3 周观察组骨痛程度较对照组轻($Z/P = 2.285/0.022$),放疗前、放疗 5 周 2 组骨痛程度比较差异无统计学意义($Z/P = 0.349/0.727, 1.201/0.230$),见表 5。

表 5 对照组与观察组乳腺癌骨转移患者骨痛程度比较 [例(%)]

Tab. 5 Comparison of bone pain levels between the control group and the observation group

组别	时间	轻度	中度	重度
对照组 ($n = 46$)	放疗前	9(19.57)	17(36.96)	20(43.48)
	放疗 3 周	11(23.91)	23(50.00)	12(26.09)
	放疗 5 周	25(54.35)	12(26.09)	9(19.56)
观察组 ($n = 46$)	放疗前	7(15.22)	18(39.13)	21(45.65)
	放疗 3 周	24(52.17)	14(30.44)	8(17.39)
	放疗 5 周	31(67.39)	10(21.74)	5(10.87)
Z/P 对照组内值		1.366/ 0.172	1.548/ 0.122	0.105/ 0.916
Z/P 观察组内值		3.659/ <0.001	4.805/ <0.001	1.303/ 0.193

2.5 2 组放疗前后肿瘤标志物比较 与放疗前比较,放疗 3 周、5 周 2 组血清 PSA、NGF 水平降低,且放疗 5 周低于放疗 3 周($P < 0.05$),观察组血清 PSA、NGF 水平平均低于对照组($P < 0.05$),见表 6。

表 6 对照组与观察组乳腺癌骨转移患者肿瘤标志物指标比较 ($\bar{x} \pm s, ng/L$)

Tab. 6 Comparison of tumor marker indicators between the control group and the observation group

组别	时间	PSA	NGF
对照组 ($n = 46$)	放疗前	523.86 ± 82.47	664.82 ± 93.05
	放疗 3 周	406.57 ± 77.13	506.37 ± 79.21
	放疗 5 周	330.56 ± 72.49	401.37 ± 74.63
观察组 ($n = 46$)	放疗前	552.48 ± 91.32	692.38 ± 84.19
	放疗 3 周	352.05 ± 70.69	458.72 ± 75.56
	放疗 5 周	269.81 ± 68.44	349.43 ± 68.22
F/P 对照组内值		72.332/ <0.001	118.086/ <0.001
F/P 观察组内值		161.572/ <0.001	242.408/ <0.001
F/P 放疗后组间值		13.746/ <0.001	11.942/ 0.002

2.6 2 组不良反应比较 观察组放射性损伤总体发生率低于对照组($P < 0.05$)。2 组骨髓抑制、胃肠道反应、皮肤反应、咽部疼痛总体发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 7。

2.7 溶骨病灶修复率比较 随访 3 个月,观察组完全钙化 1 例,部分钙化 13 例;对照组未见完全钙化病例,部分钙化 6 例。观察组溶骨病灶修复率为 30.43% (14/46),高于对照组的 13.04% (6/46),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.089, P = 0.043$)。

表 7 对照组与观察组乳腺癌骨转移患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab.7 Comparison of adverse reaction rates between the control group and the observation group

组别	级别	骨髓抑制	胃肠道反应	皮肤反应	咽部疼痛	放射性损伤
对照组 (n = 46)	1~2 级	19(41.30)	7(15.22)	38(82.61)	10(21.74)	22(47.83)
	3~4 级	1(2.17)	0	7(15.22)	3(6.52)	2(4.35)
	总计	20(43.48)	7(15.22)	45(97.83)	13(28.26)	24(52.17)
观察组 (n = 46)	1~2 级	14(30.43)	8(17.39)	39(84.78)	9(19.57)	13(28.26)
	3~4 级	2(4.35)	1(2.17)	4(8.70)	2(4.35)	1(2.17)
	总计	16(34.78)	9(19.57)	43(93.48)	11(23.91)	14(30.43)
χ^2/P 值		0.730/0.393	0.303/0.582	0.261/0.609	0.226/0.635	4.483/0.034

3 讨论

骨转移在乳腺癌患者中较常见,约占乳腺癌远处转移患者的 75%,可伴有高血钙、病理性骨折、骨痛等症状^[8]。放疗是乳腺癌骨转移的传统治疗方案,具有较好止痛效果,且能防止椎体骨转移,结合双膦酸盐、止痛、营养支持等进行综合干预是临床主要治疗方案。但常规放疗存在一定局限性,主要为:(1)为保护周围正常组织需严格限制放疗剂量;(2)靶区剂量均衡导致放疗后需进行缩野加量,延长总治疗时间。因此,探究更有效、安全的放疗方式具有重要意义。

同步推量放疗可调节不同靶区剂量强度,在确保肿瘤病灶照射剂量的同时最大程度降低对周围正常组织的影响,且放疗周期结束后无需进行缩野加量,有助于缩短治疗时间、减轻经济负担,与常规放疗相比具有明显优势^[9]。有学者将同步推量放疗应用于食管鳞癌患者,发现同步推量放疗可有效提高疾病缓解率,延长中位生存期^[10]。本研究将同步推量放疗应用于乳腺癌骨转移患者,结果显示观察组疾病控制率明显更高;统计放疗 5 周时不同靶区剂量,发现观察组 GTV 剂量更高、PTV 剂量更低,说明通过针对性调整不同靶区剂量有助于提高疾病控制率。本研究进一步发现,放疗 3 周、5 周 2 组血清 PSA、NGF 水平持续下降,且观察组下降幅度更大。PSA 在女性体内主要存在于乳腺、卵巢等依赖激素调控的组织,乳腺癌组织病变导致孕激素、雌激素水平提高,并结合受体调节 PSA 基因转录,促使激素应答效应分子 PSA 大量分泌,导致其在血清中呈高表达状态^[11-12]。血清 PSA 水平提高可刺激细胞生长,促使生成肿瘤血管,为肿瘤细胞生长、转移提供有利环境^[13]。NGF 具有促进乳腺癌细胞转录、增殖作用,可提高下游生长因子活性,介导细胞磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路,激活癌细胞 DNA 上游转录启动因子,提高远处转移风险^[14-15]。同时 NGF 能通过影响肿瘤组织表面蛋白的糖蛋白配体活性起到抑制肿瘤细胞间黏附作用,有助于减少肿瘤细胞转移难度^[16]。PSA、NGF 均可作为乳腺癌骨转移

患者肿瘤标志物,上述结果表明同步推量放疗有助于进一步增强抗肿瘤效果。放疗主要通过高能放射线杀灭肿瘤细胞,提高肿瘤病灶及转移灶照射剂量有助于增强放疗抗肿瘤效果;同步推量放疗在临床应用中可解决常规放疗剂量分布均匀的缺陷,在控制正常组织损伤基础上加强病灶控制,对提高放疗效果有积极作用^[17-18]。

骨转移是导致晚期肿瘤患者骨痛的最主要因素,骨转移后肿瘤细胞种植生长于骨骼,提高破骨细胞活性,造成溶骨性破坏,且肿瘤在侵犯骨膜及周围组织时会分泌肿瘤坏死因子、乳酸、前列腺素等疼痛递质,出现疼痛感^[19-20]。本研究发现,放疗 5 周 2 组骨痛程度无明显差异,而放疗 3 周观察组骨痛程度较对照组更轻,提示同步推量放疗有助于加快疼痛缓解。骨转移患者疼痛主要是由于肿瘤细胞转移至骨骼后诱发溶骨反应所致,通过放疗可有效杀灭肿瘤细胞,抑制溶骨反应释放的疼痛化学介质,从而减轻骨痛症状;而同步推量放疗可进一步加强局部肿瘤控制效果,有助于缩短骨痛控制时间^[21-23]。进一步分析发现,观察组心脏及肺部受照 20 Gy 体积小于对照组,且放射性损伤发生率更低,这说明同步推量放疗可通过减少危及器官照射体积以达到降低放射性损伤的目的,提示与常规放疗相比具有更高安全性。

本研究进一步统计了放疗后溶骨病灶钙化情况,既往研究中关于此方面的数据较少,结果显示观察组溶骨病灶修复率高于对照组。一般认为,放疗对溶骨性骨质破坏无直接修复作用,骨转移患者多通过双膦酸盐延缓骨破坏、预防骨不良事件,其效果已在多项研究中得到证实^[24-26]。本研究结果表明放疗对促进骨质修复有积极作用,其原因可能在于放疗可有效杀灭肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞造成的溶骨性破坏,与双膦酸盐联合应用具有协同效果,有助于增强其骨质修复作用,而同步推量放疗可在常规放疗基础上进一步增强抗肿瘤效果,以促进受损骨质钙化。需指出的是,本研究随访时间较短、所选病例偏少,关于同步推量放疗对

溶骨病灶修复的远期效果,仍需临床多中心选取病例进行长期随访研究。

综上,同步推量放疗可解决常规放疗靶区剂量均匀的缺陷,有助于针对性调整照射剂量,应用于乳腺癌骨转移患者可提高疾病控制率,促进骨痛症状缓解,降低肿瘤标志物水平,加快溶骨性病灶钙化,减少放射性损伤。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘晓静:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;冯常福:分析试验数据,进行统计学分析;许在华、夏扬:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

[1] Ruiz-Alva SK, Cortes-Cerda R, Mora-Ríos FG, et al. Tumors that cause bone metastases[J]. *Acta Ortop Mex*, 2021, 35(2):201-205.

[2] Li Y, Zhang H, Zhao Y, et al. A mandatory role of nuclear PAK4-LIFR axis in breast-to-bone metastasis of ER α -positive breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2019, 38(6):808-821. DOI:10.1038/s41388-018-0456-0.

[3] Huang JH, Wu XX, Lin X, et al. Evaluation of fixed-jaw IMRT and tangential partial-VMAT radiotherapy plans for synchronous bilateral breast cancer irradiation based on a dosimetric study[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2019, 20(9):31-41. DOI:10.1002/acm2.12688.

[4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(9):695-759. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.09.004.

Breast cancer Professional Committee of China Anti Cancer Association. Guidelines and specifications for diagnosis and treatment of breast cancer of china anti cancer association (2017 Edition) [J]. *China Cancer Journal*, 2017, 27(9):695-759. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.09.004.

[5] 中国抗癌协会骨肿瘤和骨转移瘤专业委员会. 乳腺癌骨转移临床诊疗专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(13):660-669. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211783.

Professional Committee of Bone Tumor and Bone Metastasis of China Anti Cancer Association. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of bone metastasis of breast cancer [J]. *China Cancer Clinic*, 2022, 49(13):660-669. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211783.

[6] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. *循证医学*, 2004, 4(2):7. DOI:10.3969/j.issn.1671-5144.2004.02.007.

Yang XN, Wu YL. Evaluation criteria for the efficacy of solid tumor treatment-RECIST[J]. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 2004, 4(2):7. DOI:10.3969/j.issn.1671-5144.2004.02.007

[7] Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(8):1051-1059. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.2639.

[8] 陈菲. 乳腺癌骨转移患者预后相关因素[J]. *中国肿瘤生物治疗*

杂志, 2020, 27(2):191-198. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.02.014.

Chen F. Prognostic factors related to bone metastasis of breast cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2020, 27(2):191-198. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.02.014.

[9] Kwak YK, Lee SW, Kay CS, et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in pelvic radiation therapy with moderate dose[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0183339. DOI:10.1371/journal.pone.0183339.

[10] 张振, 盛立军, 韩春燕, 等. 同步加量调强放射治疗食管鳞癌 31 例临床疗效观察[J]. *山东医药*, 2019, 59(22):66-68. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2019.22.019.

Zhang Z, Sheng LJ, Han CY, et al. Clinical efficacy observation of synchronized dose modulated radiation therapy for 31 cases of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Shandong Medical Journal*, 2019, 59(22):66-68. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2019.22.019.

[11] Srinivasan S, Stephens C, Wilson E, et al. Prostate cancer risk-associated single-nucleotide polymorphism affects prostate-specific antigen glycosylation and its function[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(1):e1-e9. DOI:10.1373/clinchem.2018.295790.

[12] 吴静, 汪贤云, 田晓燕, 等. 前列腺特异性抗原密度在 PI-RADS v2 评分 3 分患者中的应用价值[J]. *实用放射学杂志*, 2021, 37(2):271-274. DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2021.02.024.

Wu J, Wang XY, Tian XY, et al. The application value of prostate specific antigen density in patients with PI-RADS v2 score of 3 [J]. *Journal of Practical Radiology*, 2021, 37(2):271-274. DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2021.02.024.

[13] Teoh JY, Yuen SK, Tsu JH, et al. The performance characteristics of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in Chinese men[J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(1):113-116. DOI:10.4103/1008-682X.167103.

[14] 王文慧, 温媛媛, 陈豪. 血清神经生长因子及细胞免疫水平在乳腺癌中的表达及其与临床病理特征的相关性[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(11):88-92.

Wang WH, Wen YY, Chen H. Expression of serum nerve growth factor and cellular immune level in breast cancer and their correlation with clinicopathological characteristics [J]. *China Medical Journal*, 2020, 17(11):88-92.

[15] Tan Z, Kang T, Zhang X, et al. Nerve growth factor prevents arsenic-induced toxicity in PC12 cells through the AKT/GSK-3 β /NFAT pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4):4726-4738. DOI:10.1002/jep.27255.

[16] 廖柳清, 唐艳青, 钟荣德, 等. 血清 NGF、MT-1E 水平变化与乳腺癌病理学特征的关系[J]. *山东医药*, 2019, 59(2):70-72. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2019.02.020.

Liao LQ, Tang YQ, Zhong RD, et al. The relationship between the changes of serum NGF and MT-1E levels and the pathological characteristics of breast cancer [J]. *Shandong Medical Journal*, 2019, 59(2):70-72. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2019.02.020.

(下转 1050 页)

- [19] 刘子瑜,熊春秋,黄飞凤,等. 宫颈癌患者血液炎症标志物水平变化及其临床意义[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(10): 985-989. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806. 2022. 10. 18.
- [20] 马焱,尹骏,马尔克亚·卡马力拜克,等. 内质网膜蛋白复合物亚单位 6 调控细胞增殖和凋亡对宫颈癌 HeLa 细胞放射线敏感性的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(10): 1534-1537. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777. 2022. 10. 021.
- [21] 刘洋,廖婧,卢又汇,等. miR-21 负向调控宫颈癌 HeLa 细胞株中 hTERT 的表达[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(3): 23-28. DOI:10.12259/j.issn.2095-610X.S20210307.
- [22] 林冬红,何红玉. 中晚期宫颈癌患者放疗前后血清 miR-21 miR-34a 及 miR-200a 的变化及意义[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(10): 1890-1894. DOI:10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411. 2023. 10. 038.
- [23] Liu M, Wang W, Chen H, et al. miR-9, miR-21, miR-27b, and miR-34a expression in HPV16/58/52-infected cervical cancer[J]. Biomed Res Int, 2020, 20(2): 2474235. DOI:10.1155/2020/2474235.
- [24] Zamani S, Hosseini SM, Sohrabi A. miR-21 and miR29-a: Potential molecular biomarkers for HPV genotypes and cervical cancer detection[J]. Microna, 2020, 9(4): 271-275. DOI:10.2174/2211536609666191115110015.
- [25] Zamani S, Sohrabi A, Hosseini SM, et al. Deregulation of miR-21 and miR-29a in cervical cancer related to HPV infection[J]. Microna, 2019, 8(2): 110-115. DOI:10.2174/2211536607666181017124349.
- [26] Ruan F, Wang YF, Chai Y. Diagnostic values of miR-21, miR-124, and M-CSF in patients with early cervical cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19(10): 33-47. DOI:10.1177/1533033820914983.
- [27] Rotman J, den Otter L, Bleeker M, et al. PD-L1 and PD-L2 expression in cervical cancer: Regulation and biomarker potential[J]. Front Immunol, 2020, 11(7): 596825. DOI:10.3389/fimmu.2020.596825.
- [28] Zhao K, Yi Y, Ma Z, et al. INHBA is a prognostic biomarker and correlated with immune cell infiltration in cervical cancer[J]. Front Genet, 2021, 12(4): 705512. DOI:10.3389/fgene.2021.705512.

(收稿日期: 2023-07-02)

(上接 1044 页)

- [17] 林红霞,刘小平,邓铖. 帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和长春瑞滨治疗老年人表皮生长因子受体 2 阳性转移性乳腺癌的临床效果[J]. 中国医药, 2022, 17(3): 345-348. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777. 2022. 03. 006.
- Lin HX, Liu XP, Deng C. Clinical effect of pertuzumab combined with trastuzumab and vinorelbine on the treatment of elderly human epidermal growth factor receptor-2 positive metastatic breast cancer[J]. China Medicine, 2022, 17(3): 345-348. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777. 2022. 03. 006.
- [18] 刘淑娟,刘梦莹,陈一涛,等. 乳腺癌患者紫杉类药物治疗所致神经病理性疼痛与血清 IL-6 水平的相关性研究[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(11): 1012-1016. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806. 2022. 11. 03.
- Liu SJ, Liu MY, Chen YT, et al. A study on the correlation between serum level of IL-6 and neuropathic pain caused by the treatment of taxanes in breast cancer patients[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2022, 15(11): 1012-1016. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806. 2022. 11. 03.
- [19] 朱云,吴东娟,马帅军,等. 外周血 PD-1、PD-L1 表达与肾细胞癌骨转移的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(5): 497-501. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450. 2022. 05. 011.
- Zhu Y, Wu DJ, Ma SJ, et al. Correlation analysis between the expression of PD-1 and PD-L1 in peripheral blood and bone metastasis of renal cell carcinoma[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(5): 497-501. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450. 2022. 05. 011.
- [20] Kelekis A, Cornelis FH, Tutton S, et al. Metastatic osseous pain control: Bone ablation and cementoplasty[J]. Semin Intervent Radiol, 2017, 34(4): 328-336. DOI:10.1055/s-0037-1608747.
- [21] 霍斌亮,田有伏,祝旭龙,等. 女性血清 sIL-6R、JAK2、STAT3 水平与乳腺癌发生的关联性[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 576-581. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450. 2022. 06. 005.
- Huo BL, Tian YF, Zhu XL, et al. Correlation between serum sIL-6R, JAK2, STAT3 levels and breast cancer in women[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(6): 576-581. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450. 2022. 06. 005.
- [22] 王亮,黄琰菁,娄娜娜,等. HIF-1 α 参与调控三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞化疗耐药及体内外增殖的机制研究[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(10): 997-1002. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450. 2021. 10. 006.
- Wang L, Huang YJ, Lou NN, et al. HIF-1 α participates in the regulation of triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cell chemotherapy resistance and the mechanism of in vitro and in vivo proliferation[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(10): 997-1002. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450. 2021. 10. 006.
- [23] 王丽娟. 大分割放疗治疗恶性肿瘤骨转移癌痛的效果[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(3): 475-478. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930. 2020. 03. 036.
- Wang LJ. The effect of large segment radiotherapy on the treatment of malignant tumor bone metastasis and cancer pain[J]. Journal of Practical Cancer, 2020, 35(3): 475-478. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930. 2020. 03. 036.
- [24] Fernández R, Eppard E, Lehnert W, et al. Evaluation of safety and dosimetry of 177Lu-DOTA-ZOL for therapy of bone metastases[J]. J Nucl Med, 2021, 62(8): 1126-1132. DOI:10.2967/jnumed.120.255851.
- [25] 辛天星,郑凯文,刘兆喆,等. 化疗联合复方苦参注射液、双膦酸盐治疗中晚期非小细胞肺癌骨转移疼痛临床疗效研究[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(10): 907-910. DOI:10.14053/j.cnki.pper.202110009.
- Xin TX, Zheng KW, Liu ZZ, et al. Clinical efficacy of chemotherapy combined with compound sophora flavescens injection and bisphosphonate in the treatment of bone metastasis pain in advanced non-small cell lung cancer[J]. Practical Drugs and Clinical, 2021, 24(10): 907-910. DOI:10.14053/j.cnki.pper.202110009.
- [26] Bal O, Oksuzoglu B, Dogan M, et al. Long-term outcomes of prolonged bisphosphonates more than 2 years in bone metastatic breast cancer: Risk vs benefit[J]. Ir J Med Sci, 2020, 189(3): 805-810. DOI:10.1007/s11845-019-02120-6.

(收稿日期: 2023-04-26)