

# 唑来膦酸、伊班膦酸钠和帕米膦酸二钠 治疗非小细胞肺癌骨转移的疗效和安全性比较

李英华<sup>①</sup> 王彦<sup>②</sup> 李曼<sup>①</sup> 陈骏<sup>①</sup> 杨慧<sup>①</sup> 孙萍<sup>③</sup> 张阳<sup>①\*</sup>

**摘要:**评价发生骨转移的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者在接受唑来膦酸、伊班膦酸钠和帕米膦酸二钠治疗的有效性和安全性。入选 107 例发生骨转移的 NSCLC 患者分别接受唑来膦酸、伊班膦酸钠和帕米膦酸二钠治疗。结果唑来膦酸在延迟 SRE 发生方面疗效优于帕米膦酸二钠,伊班膦酸钠未见明显优势;唑来膦酸、伊班膦酸钠在延长总生存时间方面优于帕米膦酸二钠,在不良反应发生率及疼痛控制方面三者疗效相当。

**关键词:**非小细胞肺癌,骨转移,骨相关事件,唑来膦酸,伊班膦酸钠,帕米膦酸二钠

**中图分类号:**R734.2,R730.53 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2012)03-0023-03

**Comparison of the Efficacy and Safety in Zoledronic Acid, Sodium Ibandronate and Pamidronate Disodium in Treating Non-small-cell Lung Cancer Patients with Bone Metastasis** LI Ying-hua, WANG Yan, LI Man, et al. Department of Medical Oncology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, China

**Abstract:** To retrospectively evaluate the efficacy and safety of zoledronic acid, sodium ibandronate and pamidronate disodium in treating non-small-cell lung cancer(NSCLC) patients with bone metastasis, this study included 107 patients who were treated with bisphosphonate between June 2008 and June 2010. Zoledronic acid has more efficacies in delaying SRE, meanwhile zoledronic acid group and sodium ibandronate have more efficacies in overall survival rate compare to pamidronate disodium group. Incidence of adverse effects is similar.

**Key Words:** non-small-cell lung cancer, bone metastasis, skeletal related event, zoledronic acid, sodium ibandronate, pamidronate disodium

肺癌患者 50%~70% 会发生骨转移<sup>[1]</sup>,发生转移的患者有 70%~90% 会出现骨痛。骨转移引起的并发症包括疼痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症和骨髓功能抑制等,常明显降低患者的生活质量,缩短患者生存时间<sup>[2]</sup>。抗肿瘤联合双膦酸盐治疗是目前预防骨转移引起的并发症的标准治疗方案之一。因此双膦酸盐防治骨转移并发症的临床研究中终点指标常包括骨疼痛、脊髓压迫、病理性骨折、高钙血症以及引起针对骨转移的手术和放疗等骨相关事件<sup>[3]</sup>。本研究通过随访 SRE 和总生存情况,分析唑来膦酸、伊班膦酸钠和帕米膦酸二钠治疗发生骨转移的 NSCLC 患者的有效性和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择、一般资料及分组

**入组标准:**(1)经病理组织学或细胞学确诊为 NSCLC;(2)经 X 线、CT 和 MRI 检查明确有肿瘤骨转移;(3)年龄≥18 岁;(4)KPS 评分≥30 分;(5)预计生存期>3 个月;(6)签署知情同意书;(7)血 WBC≥3.5×10<sup>9</sup>/L,PLT≥75×10<sup>9</sup>/L,HB≥80g/L;尿素氮及肌酐正常范围;血清钙经白蛋白校正[血清钙校正值(mmol/L)=血清钙(mmol/L)-0.02×血白蛋白(g/L)+0.8],血

清钙浓度>2.55mmol/L 为高钙血症。2008 年 6 月~2010 年 6 月大连医科大学附属二院肿瘤内科住院的符合入组标准的患者共 107 例,其中男 69 例,女 38 例;年龄 23 岁~78 岁,中位年龄 58 岁;腺癌 51 例,鳞癌 49 例,腺鳞混合癌 7 例;单发骨转移 50 例,多发骨转移 57 例。分为唑来膦酸组、伊班膦酸组和帕米膦酸二钠组,见表 1。

### 1.2 给药方法

唑来膦酸组:唑来膦酸 4mg+0.9%生理盐水 100ml 静脉滴入>15min;伊班膦酸组:伊班膦酸 4mg+0.9%生理盐水 500ml 静脉滴入 4h;帕米膦酸二钠组:帕米膦酸二钠 90mg+0.9%生理盐水 500ml 静脉滴入 3h。三组给药后均继续予生理盐水 100ml 冲管。28 天为 1 个周期,至少用 2 个周期,部分患者用药 4 个~6 个周期。用药前后查血常规、血钙、血磷、肝肾功能及心电图。治疗前和治疗后第 6 个月查骨 ECT。

### 1.3 观察指标

**止痛效果评定标准:**采用国际通用疼痛视觉模拟评分(VAS)及 WHO 疼痛程度分级标准。0 级:无疼痛,0 分;I 级:轻度疼痛,可耐受,并能正常生活,睡眠不受干扰,1 分~3 分;II 级:中度疼痛,疼痛明显不能忍受,要求服用镇痛药,睡眠受干扰,4 分~6 分;III 级:重度疼痛,疼痛剧烈不能忍受,需要镇痛药物,睡眠严重受干扰,可伴有植物神经功能紊乱表现或被动体位,7 分~10 分。显效:疼痛程度减轻≥2 个级差;有效:疼痛程度减轻≥1 个级差;无效:疼痛程度减轻<1 个级差或不变或加重。总有效率=显效+有效。

①大连医科大学附属第二医院肿瘤内科 辽宁大连 116023

②大连医科大学附属第二医院实验中心 辽宁大连 116023

③大连医科大学附属第二医院科研部 辽宁大连 116023

\* 通讯作者, E-mail: zhangyangdl2011@hotmail.com

表 1 唑来膦酸、伊班膦酸钠和帕米膦酸二钠治疗 NSCLC 骨转移患者的一般情况(例%)

		例数	唑来膦酸组	伊班膦酸钠组	帕米膦酸二钠组	$\chi^2$ 值	P 值
年龄	<65 岁	60	28(58.3%)	17(54.8%)	15(53.6%)	0.19	0.909
	≥65 岁	47	20(41.7%)	14(45.2%)	13(46.4%)		
性别	男	69	35(72.9%)	15(48.4%)	19(67.9%)	5.137	0.077
	女	38	13(27.1%)	16(51.6%)	9(32.1%)		
病理类型	鳞癌	49	17(35.4%)	16(51.6%)	16(57.1%)	4.127	0.389
	腺癌	51	27(56.3%)	13(41.9%)	11(39.3%)		
	腺鳞混合癌	7	4(8.3%)	2(6.5%)	1(3.6%)		
骨转移数目	1 个	50	20(41.7%)	18(58.1%)	12(42.9%)	2.26	0.323
	≥2 个	57	28(58.3%)	13(41.9%)	16(57.1%)		
合并治疗	联合化疗	95	45(93.8%)	26(83.9%)	24(85.7%)	2.309	0.315
	联合放疗	12	3(6.2%)	5(16.1%)	4(14.3%)		

1.4 随访指标

SRE 指包括肺癌骨转移引起的骨疼痛、脊髓压迫、病理性骨折、高钙血症以及引起针对骨转移的手术和放射治疗。无 SRE 时间指从诊断骨转移开始到出现 SRE 的时间;总生存时间指从诊断骨转移开始到死亡或最后一次随访的时间为止。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。对可能影响 NSCLC 骨转移 SRE 发生时间及生存率的各种临床、病理、治疗方法等因素进行分析,用 Kaplan—Meier 曲线及 Log—rank 检验有无 SRE 率差异,对肝肾功能及全身酸痛等不良反应的发生率等的比较采用  $\chi^2$  检验,P 值<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 止痛效果

本组 107 例患者应用唑来膦酸、伊班膦酸和帕米膦酸二钠治疗后,止痛总有效率分别为 91.7%(44/48)、90.3%(28/31)和 82.1%(23/28),差异无统计学意义(P=0.098,)见表 2;其中显效率分别为 43.7%(21/48)、48.4%(15/31)和 17.9%(5/28);缓解后有少数患者在观察期间出现疼痛再发,部分继续给予原治疗或交叉给予其他治疗后仍然有效。

表 2 唑来膦酸、伊班膦酸钠和帕米膦酸二钠治疗 NSCLC 骨转移相关疼痛的疗效(例)

	显效	有效	无效	总有效率	$\chi^2$	P 值
唑来膦酸(n=48)	21	23	4	44(91.7%)	7.836	0.098
伊班膦酸钠(n=31)	15	13	3	28(90.3%)		
帕米膦酸二钠(n=28)	5	18	5	23(82.1%)		

2.2 骨修复情况

治疗前和治疗后第 6 个月查骨扫描,可见用药后对入组前观察病灶有一定的控制和修复作用;随着用药次数的增多,骨质修复现象愈加明显。部分病例在观察过程中出现新发骨转移病灶。

2.3 无 SRE 时间及总生存时间

6、12、18 个月无 SRE 生存率唑来膦酸组分别为 72%、36.1%、7.2%;伊班膦酸组分别为 66.7%、28.1%、7%;帕米膦酸二钠组分别为 51.4%、22.6%、5.7%,唑来膦酸组与帕米膦酸二钠组差异有统计学意义(P=0.023),伊班膦酸组与帕米膦酸二钠组差异无统计学意义(P=0.059),见表 3 及图 1。6、12、18 个月总生存率唑来膦酸组分别为 79.8%、61%、24.4%;伊班膦酸组分别为 76.9%、56.9%、35.4%;帕米膦酸二钠组分别为 74.1%、49.7%、21%,唑来膦酸组、伊班膦酸组与帕米膦酸二钠组差异均有统计学意义(P=0.038,P=0.048),见表 3 及图 2。

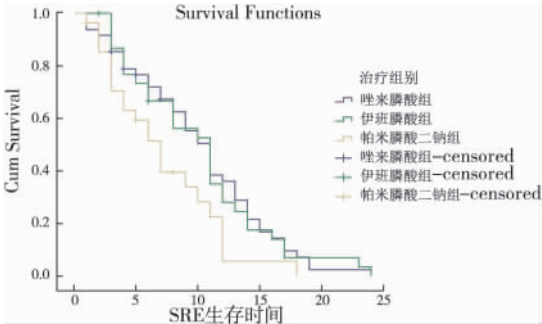


图 1 唑来膦酸、伊班膦酸和帕米膦酸二钠治疗非小细胞肺癌骨转移 SRE 生存时间曲线(Kaplan—Meier 曲线)

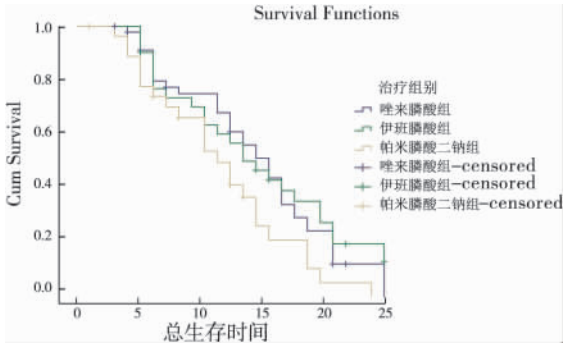


图 2 唑来膦酸、伊班膦酸和帕米膦酸二钠治疗非小细胞肺癌骨转移总生存时间曲线(Kaplan—Meier 曲线)

表 3 各组 SRE 生存率和总生存率比较(Log rank 法\*)

	SRE 生存率		总生存率	
	$\chi^2$	P 值	$\chi^2$	P 值
唑来膦酸(n=48)	5.175	0.023	4.457	0.035
伊班膦酸钠(n=31)	3.57	0.059	3.915	0.048
帕米膦酸二钠(n=28)				

注:唑来膦酸及伊班膦酸组均与帕米膦酸二钠组相比

2.4 不良反应

肝肾功能损害等不良反应中唑来膦酸组 8 例,伊班膦酸组 3 例,帕米膦酸二钠组 8 例;主要表现为发热、寒战及全身酸痛等类感冒症状者唑来膦酸组 4 例,伊班膦酸组 2 例,帕米膦酸二钠组 2 例,主要发生在用药 7 天内,部分给予消炎镇痛治疗后好转;主要表现为恶心、呕吐等症状者唑来膦酸组 11 例,伊班膦酸组 4 例,帕米膦酸二钠组 5 例;低钙血症出现者三组各出现 1 例;骨痛严重程度与骨质损害程度一致,且骨疼痛部位与骨扫描阳性部位一致,第 1 次用药反应较明显。见表 4。

表 4 唑来膦酸、伊班膦酸钠和帕米膦酸二钠治疗 NSCLC 骨转移不良反应比较(例)

	肝肾功能 改变	全身酸疼 及寒战	恶心、呕吐	低钙血症
唑来膦酸(n=48)	8	4	11	1
伊班膦酸钠(n=31)	3	2	4	1
帕米膦酸二钠(n=28)	8	2	5	1

### 3 讨论

双膦酸盐类是目前治疗骨转移的基础用药,唑来膦酸、伊班膦酸钠是继氯屈膦酸二钠、帕米膦酸二钠之后的第三代双膦酸盐类药物,有很强的抑制骨质再吸收作用,且安全性好。对恶性肿瘤溶骨性骨转移所引起的疼痛有显著的止痛作用,但与第二代双膦酸盐帕米膦酸二钠相比,目前在疼痛缓解方面临床研究结论不一致。本研究纳入 107 例患者同时比较三种双膦酸盐止痛效果,发现唑来膦酸、伊班膦酸和帕米膦酸二钠止痛总有效率分别为 91.7%、90.3%和 82.1%,差异无统计学意义( $P=0.098$ ),从而支持唑来膦酸、伊班膦酸钠和帕米膦酸二钠在缓解疼痛方面疗效相似的观点;其中显效率分别为 43.7%、48.4%和 17.9%,认为在疼痛分级高的病例中主张应用第三代双膦酸盐,从而迅速缓解疼痛,改善患者生存质量;缓解后有少数患者在观察期间出现疼痛再发,部分继续给予原治疗或交叉给予其他治疗后仍然有效,提示三者无明显的交叉耐药。

唑来膦酸是迄今为止药理活性最强的双膦酸盐类药物,已经公认在预防和治疗实体性肿瘤 SRE 中的疗效和适应证优于第二代双膦酸盐帕米膦酸二钠<sup>[4]</sup>。但伊班膦酸钠在防治 SRE 方面的疗效和适应证方面是否不差于唑来膦酸,与帕米膦酸二钠相比是否有明显的优势,目前研究较少。本研究中 6、12、18 个月无 SRE 生存率唑来膦酸组分别为 72%、36.1%、7.2%;伊班膦酸钠组分别为 66.7%、28.1%、7%;帕米膦酸二钠组分别为 51.4%、22.6%、5.7%,唑来膦酸组与帕米膦酸二钠组差异有统计学意义( $P=0.023$ ),伊班膦酸钠组与帕米膦酸二钠组差异无统计学意义( $P=0.059$ ),提示唑来膦酸治疗 SRE 疗效优于帕米膦酸二钠和伊班膦酸钠,伊班膦酸钠组与帕米膦酸二钠组相比无明显优势,但由于目前观察例数较少,伊班膦酸钠组与帕米膦酸二钠在防治 SRE 方面得出结论尚早。

唑来膦酸抗骨转移作用得到公认的同时,其潜在的抗肿瘤作用也越来越受到关注<sup>[5]</sup>。癌症患者出现骨转移后平均存活期为 2 年~3 年,因此在这些患者群体中治疗的有效性、依从性和长期安全性是需要考虑的重要因素<sup>[6]</sup>。

本研究随访 NSCLC 骨转移患者 6、12、18 个月总生存率唑来膦酸组分别为 79.8%、61%、24.4%;伊班膦酸组分别为 76.9%、56.9%、35.4%;帕米膦酸二钠组分别为 74.1%、49.7%、21%,唑来膦酸组、伊班膦酸组与帕米膦酸二钠组差异均有统计学意义( $P=0.038$ , $P=0.048$ )。多项临床前研究显示唑来膦酸可通过诱导肿瘤细胞凋亡、对抗细胞粘附侵袭、抑制肿瘤血管生成等直接和间接方式达到抗肿瘤的目的<sup>[7]</sup>。本研究从临

床水平进一步验证唑来膦酸的抗肿瘤作用,同时本研究支持伊班膦酸钠具有抗肿瘤作用,疗效与唑来膦酸相当。

双膦酸盐治疗恶性肿瘤骨转移目前国际上较推荐使用唑来膦酸<sup>[8]</sup>。但大剂量(8mg/次)长时间( $\geq 1$  年)使用该药对肾功能有影响。伊班膦酸钠对肾脏影响小,因此文献建议肾功能不全及老年患者使用伊班膦酸钠。总之,唑来膦酸和伊班膦酸钠二者均是高效双膦酸盐类药物,患者具有良好的耐受性,不良反应轻微,是值得推广应用的好药<sup>[9]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Kodo O, Sabokbar A, Itonaga I, et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism[J]. Bone, 2003, 32 (1): 1-7.
- [2] Siwik D A, Chang D L, Colucci W S. Interliukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro [J]. Circ Res, 2000, 86 (12): 1259-1265.
- [3] Major P P, Cook R. Efficacy of bishposphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical end points[J]. Am J Clin Oncol, 2002, 25 (Suppl 1): 10-18.
- [4] Rosen L S, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma [J]. Cancer, 2003, 98: 1735-1744.
- [5] Zhao M, Tominaga Y, Ohuchida K, et al. Significance of combination therapy of zoledronic acid and gemcitabine on pancreatic cancer [J]. Cancer Sci, 2012, 103 (1): 58-66.
- [6] Lee S R, Gordon D H, Dugan W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one steolytic lesion[J]. Cancer, 2004, 100 (1): 36-43.
- [7] Ziebart T, Pabst A, Klein M O, et al. Bisphosphonates; restrictions for vasculogenesis and angiogenesis: inhibition of cell function of endothelial progenitor cells and mature endothelial cells in vitro [J]. Clin Oral Investig, 2011, 15(1): 105-111.
- [8] Choudhury K B, Mallik C, Sharma S, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of bisphosphonates in the management of painful bone metastasis[J]. Indian J Palliat Care, 2011, 17(3): 210-218.
- [9] 陈晓萍,王 腾. 唑来膦酸与伊班膦酸治疗癌性骨痛临床分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(22): 1725-1727.

作者简介:李英华(1976-),女,吉林柳河人,主治医师,博士研究生,研究方向:肿瘤生物靶向治疗。

通讯作者:张阳(1957-),男,辽宁沈阳人,主任,教授,博士生导师,研究方向:恶性肿瘤的综合治疗。

收稿日期:2012-01-31

修回日期:2012-02-27

(责任编辑:高 峰)