

唑来膦酸治疗非小细胞肺癌骨转移疗效及安全性的临床研究

Clinical Study of Efficacy and Safety of Zoledronic Acid in Treatment for Non-small Cell Lung Cancer with Osseous Metastasis // ZENG Ai-ping, YU Qi-tao, ZHOU Shao-zhang, et al.

曾爱屏, 于起涛, 周韶璋, 赵文华, 宁瑞玲, 何剑波, 王惠临, 宋向群
(广西医科大学附属肿瘤医院, 广西 南宁 530021)

摘要: [目的] 观察唑来膦酸治疗非小细胞肺癌骨转移的疗效及安全性。[方法] 临床确诊的 41 例非小细胞肺癌骨转移患者, 唑来膦酸 4mg, 溶于 100ml 生理盐水, 静脉滴注 15min, 每 3~5 周重复。[结果] 用药第 7d 骨转移疼痛缓解有效率为 78.0%。骨不良事件发生率中, 骨放疗为 12.2%, 椎体压缩、变形为 7.3%, 脊髓压迫为 4.9%, 无 1 例病理性骨折、骨手术及高钙血症的发生。不良反应有流感样症状、发热、肾功能降低及眼结膜炎。[结论] 唑来膦酸可以有效控制非小细胞肺癌骨转移性癌痛, 预防、减少和延缓骨不良事件的发生, 临床应用安全性好, 无严重不良反应。

关键词: 唑来膦酸; 非小细胞肺癌; 骨转移

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2012)04-0315-02

骨是非小细胞肺癌常见的肿瘤转移部位, 有 30%~65% 的患者确诊时就发生骨转移, 且多为溶骨性^[1]。随着晚期非小细胞肺癌治疗水平的提高, 部分患者的生存时间可相对延长, 而生存时间的延长骨转移患者将面临骨痛、病理性骨折、脊髓压迫、骨手术等骨不良事件的威胁, 生活质量严重下降, 生存时间缩短。唑来膦酸在临床上是治疗和预防骨相关事件的常用药物, 广西医科大学附属肿瘤医院自 2008 年 5 月~2011 年 6 月应用双膦酸盐治疗非小细胞肺癌骨转移患者, 取得满意的疗效, 且安全性好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究对象为 2008 年 5 月~2011 年 6 月在广西医科大学附属肿瘤医院化疗科住院的 41 例非小细胞肺癌骨转移患者, 所有病例经病理或细胞学证实, 均合并有骨痛症状, 骨扫描提示骨转移, 骨扫描阳性同时经 CT 或 MRI 或 X 线任一证实。其中男性 25 例, 女性 16 例; 年龄 28~73 岁, 中位年龄 54 岁; 腺癌 30 例, 鳞癌 10 例, 腺鳞 1 例。治疗前血常规、肝肾功能、血糖和心电图等检查未见明显异常。

1.2 治疗方法

GP 方案: 吉西他滨 (GEM) 1 000mg/m² iv d_{1,8}, 顺铂(DDP) 80mg/m² iv, 分 3d, 或卡铂 AUC=5; NP 方案: 盖诺(NVB) 25mg/m²

通讯作者: 宋向群, 科主任, 主任医师, 硕士; 广西医科大学附属肿瘤医院化疗二科, 广西南宁市河堤路 71 号(530021); E-mail: xiangquns@163.com。

收稿日期: 2011-11-08; **修回日期:** 2012-01-13

iv d_{1,5}, 顺铂(DDP) 80mg/m² iv, 分 3d, 或卡铂 AUC=5; 二线方案为泰素帝或靶向治疗(易瑞沙或特罗凯)。化疗或靶向治疗期间联合给予唑来膦酸 4mg, 溶于 100ml 生理盐水中, 静脉滴注, 时间 15min, 每 3~5 周重复一次, 同时补充钙剂, 每 3 个月评价疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 止痛疗效评价标准

骨痛的缓解情况, 按 WHO 疼痛分级标准, 治疗前和治疗后第 7d、第 1 个月、第 3 个月和第 6 个月均进行评价。WHO 疼痛程度分级标准: 0 级: 无疼痛; I 级: 虽有疼痛但可以耐受, 并能正常生活, 睡眠不受干扰; II 级: 疼痛明显不能忍受, 要求服用镇痛药物, 睡眠受干扰; III 级: 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。疼痛的疗效评价标准: 显效: 疼痛分级标准下降两级者; 有效: 疼痛分级标准下降一级者; 无效: 疼痛分级标准无下降或上升者。显效和有效的比例为总有效率。

1.3.2 骨不良事件

骨不良事件主要包括骨放疗(骨痛评分 4 分以上常规口服止痛药仍无法缓解, 需对骨转移灶最痛点行放射治疗)、病理性骨折、椎体压缩变形、脊髓压迫、骨手术及高钙血症。

1.3.3 不良反应

评价依照 WHO 抗癌剂毒性分类标准判定, 观察有无流感样症状、发热、肾功能的影响、眼睛的炎症、下颌骨的坏死及其他不适症状。

2 结果

2.1 镇痛效果观察

用药第 7d 显效 10 例, 有效 22 例, 无效 9 例, 总有效率 78.0%; 第 1 个月显效 11 例, 有效 23 例, 无效 7 例, 总有效率 82.9%; 第 3 个月和第 6 个月显效均为 14 例, 有效 22 例, 无效 5 例, 总有效率均为 87.8%。

2.2 骨不良事件发生

需行骨放疗 5 例, 发生率为 12.2%; 椎体压缩、变形 3 例, 发生率为 7.3%; 脊髓压迫 2 例, 发生率为 4.9%; 无病理性骨

折、骨手术及高钙血症的发生。

2.3 不良反应

不良反应的发生主要包括流感样症状 1 例, 发热 2 例, 肾功能降低 1 例, 眼结膜炎 1 例, 无肝功能损伤及下颌骨坏死发生。

2.4 生存随访

本研究末次随访时间为 2011 年 10 月 15 日。所有患者均死亡。41 例患者中, 总生存时间 <1 年 4 例, 1~2 年 18 例, >2 年 19 例。

3 讨论

唑来膦酸是咪唑杂环类第三代双膦酸类药物, 可有效抑制破骨细胞的异常活性, 使恶性肿瘤相关高钙血症患者血钙回复正常, 减少骨转移患者的并发症, 并缓解其疼痛, 减少骨不良事件(SRE)的发生。另外, 低浓度唑来膦酸不仅对成骨细胞增殖分化无影响, 还可通过调节成骨细胞护骨素/核因子 κ B 受体激动剂配体 mRNA 表达水平间接地抑制破骨细胞的骨吸收功能^[2]。

骨转移的主要治疗方法有放疗、化疗、核素治疗、止痛治疗、双膦酸盐治疗及姑息性手术治疗等, 对多发转移者难以进行放疗和手术姑息治疗, 而核素治疗骨髓抑制严重, 影响到下一步的治疗, 显然, 唑来膦酸是最佳的选择, 也是目前全球惟一获批的肺癌骨转移治疗适应证的双膦酸盐。本文 41 例非小细胞肺癌骨转移患者, 用药后 7d 骨痛控制总有效率为 78.0%, 第 1 个月后增至 82.9%, 第 3 个月增至 87.8%, 之后第 6 个月的有效率不再增加。此外, 骨不良事件发生率亦得到较好控制, 骨放疗为 12.2%, 椎体压缩、变形为 7.3%, 脊髓压迫为 4.9%, 无 1 例病理性骨折、骨手术及高钙血症的发生。另一方面从治疗时间得到提示, 用药时间越长, 骨痛控制越好, 不良事件发生率越低, 本文有一半患者用药时间超过 1

年, 1 例用够 2 年, 最少也达 3 个月。不良反应方面, 流感样症状 1 例, 发热 2 例, 肾功能降低 1 例, 眼结膜炎 1 例, 无肝功能及下颌骨坏死发生。无 1 例因不良反应停药, 均可耐受, 安全性好。Lipton 等^[3]研究显示唑来膦酸可使骨转移患者 NTx 水平恢复或维持正常水平, SREs 的发生风险下降, 生存期同时也得到延长。这种生存收益可能与双膦酸盐可延缓威胁生命的 SREs 的发生及唑来膦酸潜在抗肿瘤活性有关。此外尚能抑制肿瘤细胞入侵和黏附, 抑制肿瘤细胞的增殖, 促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤血管的生成, 协同其他标准抗癌药物, 增强抗肿瘤免疫。

肺癌一旦出现骨转移已不可治愈, 骨转移晚期患者可出现 SRE, 严重影响患者的生存质量及生存率, 其预后极差^[4]。因此, 肺癌骨转移需要早期诊断和治疗, 积极预防。唑来膦酸是目前惟一获得肺癌骨转移适应证的双膦酸盐, 应用应尽早, 治疗应规律、长期。唑来膦酸的抗肿瘤作用可能延长了肺癌骨转移患者生成, 期待更多临床研究加以验证。

参考文献:

- [1] Coleman RE. Skeletal complications of malignancy [J]. Cancer, 1997, 80(8 Suppl): 1588-1594.
- [2] 彭晨, 王志强, 李琪佳, 等. 唑来膦酸对大鼠成骨细胞增殖、分化和护骨素/核因子 κ B 受体激动剂配体 mRNA 表达的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(22): 4241-4244.
- [3] Lipton A, Cook R, Saad F, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid [J]. Cancer, 2008, 113(1): 193-201.
- [4] 林学德, 张晶. 肺癌骨转移的临床特点分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2000, 7(5): 38.