

早期应用双膦酸盐在晚期恶性肿瘤治疗中的作用

杜宝昌, 刘 军, 王帅兵, 郭 茜

(中国石油天然气集团公司中心医院, 河北医科大学石油临床学院, 河北 廊坊 065000)

摘 要: [目的] 探讨早期静脉应用双膦酸盐在晚期恶性肿瘤治疗中的作用。[方法] 128 例晚期恶性肿瘤患者分为两组: 早期应用双膦酸盐(确诊骨转移之前应用)患者 64 例为治疗组; 未早期应用者 64 例为对照组。比较双膦酸盐治疗前后 VAS 疼痛评分和 Karnofsky 评分以及两组骨转移发生率及确诊时间。[结果] 双膦酸盐治疗前后 VAS 疼痛评分为 8.10 ± 1.13 , 3.10 ± 1.27 ($t=24.96$, $P<0.01$); Karnofsky 评分为 57.00 ± 7.80 , 69.00 ± 8.60 ($t=8.77$, $P<0.05$)。治疗组骨转移发生率 26.56%(17/64), 对照组 59.37%(38/64), 差异有统计学意义 ($\chi^2=14.06$, $P<0.01$); 治疗组中位骨转移发生时间较对照组延迟 3 个月(7 个月 vs 4 个月), 差异有统计学意义 ($P=0.038$)。[结论] 早期应用双膦酸盐治疗晚期恶性肿瘤, 能够明显改善生活质量、减轻疼痛; 可以减少骨转移发生率, 并推迟骨转移发生时间。

关键词: 肿瘤; 双膦酸盐; 骨转移; 骨密度

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)05-0406-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.05.B012

The Role of Early Application of Bisphosphonates in the Treatment for Advanced Cancer

DU Bao-chang, LIU Jun, WANG Shuai-bing, et al.

(Central Hospital of China National Petroleum Corporation, Langfang 065000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the role of early intravenous bisphosphonate in the treatment for advanced cancer. [Methods] One hundred and twenty-eight cases with advanced cancer were divided into two groups: 64 patients as treatment group, with application of bisphosphonate before the diagnosis of bone metastases, which was defined as early use; 64 patients as control group, without early use of bisphosphonate. VAS pain score, Karnofsky score and bone mineral density were compared before and after bisphosphonate treatment; bone metastasis incidence and time to diagnosis were compared in the two groups. [Results] VAS pain score before and after bisphosphonate treatment was 8.10 ± 1.13 and 3.10 ± 1.27 respectively ($t=24.96$, $P<0.01$); Karnofsky score, 57.00 ± 7.80 and 69.00 ± 8.60 respectively ($t=8.77$, $P<0.05$). The incidence of bone metastasis was 26.56%(17/64) in treatment group, and 59.37%(38/64) in the control group ($\chi^2=14.06$, $P<0.01$); the median time to diagnosis of bone metastases was delayed for 3 months compared that to control group (7m vs 4m), with significant difference ($P=0.038$). [Conclusion] Early application of bisphosphonate in the treatment for advanced cancer may significantly improve the quality of life, reduce pain, reduce the incidence of bone metastases and postpone the occurrence of bone metastasis

Subject words: neoplasms; bisphosphonate; bone metastases; bone mineral density

双膦酸盐(bisphosphonates)在恶性肿瘤治疗中发挥着重要作用, 已经成为基本治疗药物, 但在肿瘤临床应用时机尚无统一标准^[1]。作者于 2007 年开始,

以防治骨质疏松为切入点, 把骨密度 T-Score ≤ -2.5 作为恶性肿瘤双膦酸盐应用指征开始临床研究, 取得良好临床治疗效果。现将早期静脉应用双膦酸盐在晚期恶性肿瘤患者治疗中的效果进行初步总结, 探讨早期应用双膦酸盐在晚期恶性肿瘤治疗中的作用。

基金项目: 廊坊市科学技术研究与发展计划项目(2012013080)

通讯作者: 杜宝昌, 副主任医师, 学士; 中国石油天然气集团公司中心医院(河北医科大学石油临床学院)肿瘤科, 河北省廊坊市新开路 51 号(065000); E-mail: 512470282@qq.com

收稿日期: 2013-09-27; **修回日期:** 2013-12-11

1 资料与方法

1.1 入组标准

①恶性肿瘤病理诊断明确;②存在局部复发或其他脏器转移;③未经 X 线、CT 或 MRI 诊断骨转移,且骨密度 T-Score ≤ -2.5 ;④既往未接受过双膦酸盐治疗,静脉应用双膦酸盐治疗至少连续 2 次以上;⑤预计生存期 >3 个月,无明显心、肝、肾等重要脏器功能障碍。

1.2 一般资料

符合入组标准的晚期恶性肿瘤患者 128 例,其中男性 56 例,女性 72 例,年龄 36~79 岁,中位年龄 53 岁。其中乳腺癌 50 例,非小细胞肺癌 42 例,前列腺癌 36 例。前期治疗包括:正规化疗、靶向、内分泌治疗。将所有患者按病种及分期随机分为双膦酸盐治疗组与对照组各 64 例。两组间原发肿瘤病理类型、临床分期、年龄等资料,差异无统计学意义($P>0.05$)。

Table 1 Comparison of clinical data in two groups

Clinicopathologic features	Treatment group	Control group	χ^2	P
Age(years old)	>60	29	0.011	0.917
	≤ 60	35		
Primary tumor	Breast cancer	25	0.000	0.000
	Lung cancer	21		
	Prostate cancer	18		
Clinical stage	III	27	0.000	0.986
	IV	37		

1.3 方法

1.3.1 双膦酸盐用法

治疗组:伊班膦酸钠注射液 4mg 加入生理盐水 500ml 中静脉滴注,不少于 2h;或唑来膦酸注射液 4mg 加入 0.9%氯化钠注射液 100 ml 中静脉滴注,不少于 15min,每 3 个月 1 次。对照组:开始时不应用双膦酸盐治疗,直至确诊骨转移后开始使用双膦酸盐治疗。两组确诊骨转移后均使用双膦酸盐治疗,剂量用法相同,每 4 周 1 次。

1.3.2 骨密度检测方法

采用美国 NORLAND 公司生产的第 4 代 EXPERT-XL 型双能骨密度仪(DEXA)对腰椎正位和股骨近端进行骨密度测定。参考正常值为中国正常成年女性骨量数据。

1.3.3 观察指标

止痛效果、生活质量改善情况,出现骨转移病灶时间,骨密度变化。

①止痛效果评定标准:采用目前国际通用的标准疼痛视觉模拟评分法(VAS)评价止痛效果,在治疗前后不同时期评测疼痛程度,采用 $\bar{x} \pm s$ 来表示。

②生活质量评价:采用 Karnofsky 评分标准, Karnofsky 评分增加 20 分者为显著改善,增加 10 分为改善,无变化者为稳定,减少 10 分者为生活质量下降。总有效率为(显著改善病例数+改善病例数)/全部病例数 $\times 100\%$ 。

③骨转移确诊时间定义为自双膦酸盐治疗/对照观察至确诊骨转移的时间间隔,以月为计时单位。

④随访:患者定期随诊复查骨密度、ECT、X 线、CT、MRI 等影像学检查,所有患者随访至 2013 年 6 月 30 日。记录患者的复发、远处转移和生存情况及骨转移发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 进行统计学处理;计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有入组患者均完成随访,随访资料完整。

2.1 止痛效果

早期双膦酸盐治疗前 VAS 疼痛评分为 8.10 ± 1.13 ,治疗后降至 3.10 ± 1.27 ($t=24.96, P<0.01$),总有效率为 88.40%。中位起效时间为首次用药 7d,止痛效果可以维持 3 个月。

2.2 生活质量改善效果

早期双膦酸盐治疗前后 Karnofsky 评分从 57.00 ± 7.80 提高到 69.00 ± 8.60 ($t=8.77, P<0.05$),总有效率 81.50%,生活质量改善明显。

2.3 骨转移发生率及确诊时间

治疗组随访期间新发并确诊骨转移 17 例,对照组新发并确诊骨转移 38 例,骨转移发生率 26.56% (17/64) vs 59.37% (38/64),两组差异有统计学意义 ($\chi^2=14.06, P<0.01$)。治疗组中位确诊骨转移时间为 7 个月,对照组中位确诊骨转移时间为 4 个月,治疗组较对照组延迟 3 个月,差异有统计学意义 ($P=0.046$)。

3 讨论

恶性肿瘤进展至晚期,往往经过多重综合治疗,恶性肿瘤本身、化疗药物、内分泌治疗等,都会导致患者骨丢失^[1]。前列腺癌、乳腺癌和肺癌,均为临床常见恶性肿瘤,发展至晚期骨转移发生率高,多数患者有明显疼痛症状^[2,3]。乳腺癌和肺癌骨转移形成的转移灶多为溶骨性病变,表现为破骨细胞异常活跃,在这点上和骨质疏松的发病机制相似^[2,4]。前列腺癌骨转移多为成骨型,为破骨细胞与成骨细胞功能失衡所致,同样造成骨骼强度降低,增加骨折风险^[3]。

双膦酸盐是人工合成的焦磷酸盐化合物的类似物,在调节骨代谢和抑制肿瘤两方面均有良好表现,在治疗骨质疏松和抗肿瘤两方面都有较好的研究前景^[5]。文献报告,早期应用双膦酸盐(诊断骨转移2周内)与晚期应用(诊断骨转移60d后)相比,明显减少和推迟乳腺癌骨转移骨相关事件的发生,但应用时机尚不统一^[4]。ASCO指南建议正在接受芳香化酶抑制剂治疗的绝经后妇女,以及正在接受可能导致早绝经治疗(化疗,卵巢去势)的绝经前妇女,检测骨密度评分(T-Score)≤-2.5即应开始使用双膦酸盐治疗^[7]。

作者将骨密度检测作为恶性肿瘤辅助治疗阶段常规检查,以防治骨质疏松为切入点,把骨密度 T-Score≤-2.5 作为恶性肿瘤双膦酸盐应用指征,进行早期使用双膦酸盐治疗临床研究。按照骨质疏松治疗指南,使用双膦酸盐每3个月1次,静脉滴注。经过平均3年随访,结果显示:早期应用双膦酸盐治疗前后VAS疼痛评分,Karnofsky评分均有显著差异。治疗组骨转移发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗组中位骨转移发生时间较对照组延迟3个月,差异有统计学意义($P=0.038$)。我们体

会到,晚期恶性肿瘤患者肿瘤治疗相关性骨丢失(CTRBL)常见,在骨转移确定诊断之前开始早期应用双膦酸盐治疗,可明显缓解疼痛,提高生存质量,并明显减少骨转移,推迟骨转移发生时间。早期应用双膦酸盐对于恶性肿瘤患者骨密度及生存情况的影响,正在进一步研究总结。

本试验为回顾性研究,病种较多,受干扰因素较多,尚需更多前瞻性临床试验进一步论证结果的可靠性。

参考文献:

- [1] Yu HH, Tsai YY, Hoffe SE. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone[J]. Cancer Control, 2012, 19(2): 84-91.
- [2] Lopez-Olivo MA, Shah NA, Pratt G, et al. Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(11): 2985-2998.
- [3] Rajpar S, Fizazi K. Bone targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. Cancer J, 2013, 19(1): 66-70.
- [4] Henk HJ, Kaura S. Retrospective database analysis of the effect of zoledronic acid on skeletal-related events and mortality in women with breast cancer and bone metastasis in a managed care plan[J]. J Med Econ, 2012, 15(1): 1-10.
- [5] Coleman RE, Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss [J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 19: 1-10.
- [6] Coleman R, Gnani M, Morgan G, et al. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104: 1059-1067.
- [7] Hadji P, Coleman R, Gnani M. The impact of menopause on bone, zoledronic acid, and implications for breast cancer growth and metastasis [J]. Ann Oncol, 2012, 23(11): 782-790.