

艾本与骨膦治疗非小细胞肺癌骨转移的疗效比较

郭琛 郭其森 齐洁琳 刘群 吴宁
山东省肿瘤医院内一科 (济南市 250117)

摘要 目的: 评价国产伊班膦酸钠(艾本)治疗非小细胞肺癌骨转移的临床疗效并探讨安全性。同时与骨膦进行疗效和不良反应的比较, 寻找更优的治疗方法。方法: 将山东省肿瘤医院 2003 年 11 月至 2006 年 11 月间 86 例非小细胞肺癌骨转移患者随机分为两组: 艾本组 44 例和骨膦组 42 例。艾本应用 4mg 加入 500ml 生理盐水中静脉滴注 2h, 每 4 周应用 1 次。骨膦应用 300mg 加入 500ml 生理盐水中静脉滴注 3h, 连用 5 天后改为口服 800mg, 2 次/日, 30 天为 1 个周期。化疗方案均选择以顺铂为基础的两药联合方案。治疗 2 个疗程结束后观察 3 个月并评价疗效。结果: 两组在止痛、活动能力改善和对骨转移灶的有效率方面进行比较, 艾本组有效率分别为 81.8%(36/44)、68.2%(30/44) 和 52.3%(23/44), 骨膦组分别为 73.8%(31/42)、76.2%(32/42) 和 45.2%(19/42), 两组相比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。患者用药后一般情况有所改善。不良反应主要表现为一过性发热、消化道反应、骨髓抑制、乏力、四肢肌肉酸痛等, 无治疗相关性死亡。结论: 艾本治疗非小细胞肺癌骨转移与骨膦疗效和不良反应相当, 应用艾本更为方便快捷。

关键词 艾本 骨膦 骨转移 化疗 非小细胞肺癌

Comparison of the Effects of Ibandronate and Bonefos on Non-small Cell Lung Cancer with Bone Metastases

GUO Chen, GUO Qisen, QI Jieli, LIU Qun, WU Ning

Corresponding author: Guo Qisen, E-mail: guoqs369@163.com

The First Department of Internal Medicine, Shandong Tumor Hospital, Jinan 250117, China

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of Ibandronate and Bonefos for non-small cell lung cancer (NSCLC) with bone metastases. Methods: A total of 86 NSCLC patients with bone metastases were randomly divided into two groups: 44 in the Ibandronate group and 42 in the Bonefos group. The chemotherapy in both groups was Cisplatin-based. The therapeutic efficacy was evaluated after 2 cycles of treatment, with 21 days for each cycle. Results: The response rate of pain relief, improvement in daily living and effective rate on bone metastatic foci was 81.8% (36/44), 68.2% (30/44) and 52.3% (23/44), respectively, in the Ibandronate group and 73.8% (31/42), 76.2% (32/42) and 45.2% (19/42), respectively, in the Bonefos group. No significant difference was found between the two groups ($P>0.05$). The side effects could be tolerated. Conclusion: The effects of Ibandronate and Bonefos on NSCLC patients with bone metastases comparable. The administration of Ibandronate is more convenient.

Keywords Ibandronate; Bonefos; Bone metastasis; Chemotherapy; Non-small cell lung cancer (NSCLC)

肺癌的发病率和死亡率均为恶性肿瘤的首位。肺癌骨转移的发生率为 30%~40%, 其中鳞癌 48%~70%, 腺癌 66%~70%, 小细胞肺癌 40%。发现骨转移后的中位生存期为 6~7 个月。骨相关事件 (Skeletal Related Event, SRE)^[1] 主要包括骨痛而进行放疗、骨骼手术或发生病理性骨折、脊髓压迫和高钙血症等。骨转移严重影响患者的生活质量, 及时有效的治疗对于缓解疼痛, 预防病理性骨折, 增强功能和活动能力, 对改善患者生存质量和延长生存期有非常重要的意义。我科于 2003 年 11 月至 2006 年 11 月应用艾本和骨膦对非小细胞肺癌骨转移患者进行治疗, 现总结如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择

全组 94 例经病理学或细胞学证实为非小细胞肺癌患者, 其中可评价病例 86 例, 随机分为艾本组 44 例和骨膦组 42 例。其中男 46 例, 女 40 例; 年龄 31~65 岁, 平均年龄 51.4 岁。鳞癌 34 例, 腺癌 48 例, 大细胞癌 2 例, 腺鳞癌 2 例。KPS^[2] 评分 30~90 分。所有患者入院时常规行分期检查, 包括胸部 CT、腹部 B 超、全身骨扫描、颅脑 CT/MRI 或 PET-CT 检查。骨扫描阳性者再经 CT、MRI 或 X 线检查证实。所有患者未经放、化疗或已停用放、化疗 4 周以上, 治疗前血常规、心电图、肝肾功能无明显异常。

1.2 骨转移的诊断标准

骨扫描提示多发骨转移者可确诊为骨转移;骨扫描阳性同时 CT、MRI 或 X 线任一证实者;骨扫描阳性同时有临床症状(局部压痛或疼痛),出现病理性骨折、截瘫者;骨扫描阳性,患者放、化疗后骨转移灶缩小或消失。

1.3 治疗方法

艾本组应用艾本(伊班膦酸钠,河北医科大学生物医学工程中心制,1mg:1ml)4mg 加入 500ml 生理盐水中静脉滴注 2h,每 4 周应用 1 次。骨膦组应用骨膦(氯屈膦酸二钠,德国先灵药业,300ng/支)300mg 加入 500ml 生理盐水中静脉滴注 3h,连用 5 天后改为口服 800mg,2 次/日,30 天为 1 个周期。化疗方案选择以顺铂为基础的两药联合方案,3 周为 1 个周期。治疗期间检查血常规、肝功能和电解质。治疗 2 个疗程结束后观察 3 个月并进行评价疗效。

1.4 观察指标

1.4.1 疼痛分级 疼痛程度的评价采取数字评分法(Numerical rating scale, NRS),分别用 0~10 的数字代表不同程度的疼痛。程度分级标准为:0:无痛;1~3:轻度疼痛;4~6:中度疼痛;7~10:重度疼痛。

1.4.2 活动能力分级 0 级:活动自如;I 级:活动受限;II 级:活动明显受限;III 级:活动严重受限。

1.5 疗效评价标准

1.5.1 止痛效果评价 显效:疼痛分级标准下降 2 级者;有效:下降 1 级者;无效:无下降或上升者。

1.5.2 活动能力的改善 显效:活动能力提高 2 级以上;有效:提高 1 级者;无效:未提高或降低者。

1.5.3 骨转移灶疗效评价标准 采用 X 线、CT、MRI 或 ECT 检查评定。完全缓解(CR):原有病灶完全消失,至少 4 周;部分缓解(PR):骨性病灶的体积部分缩减或溶骨性病灶再钙化,或肿瘤病灶的密度减低,至少 4 周;无变化(NC):病灶无变化,经过治疗后持续 8 周;进展(PD):原发病灶增大或出现新病灶^[2]。总有效率为 CR+PR。

1.5.4 一般情况评价 根据 KPS 评分改变。

1.6 统计学分析

计数资料使用 SPSS 10.0 统计软件进行 χ^2 检验。计量资料采用两样本 t 检验。

2 结果

2.1 止痛效果评价

艾本组有效率为 81.8%(36/44),骨膦组为 73.8%(31/42),两组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。在显效和有效的病例中,中位起效时间艾本组为 6.8 天,骨膦组为 8.1 天,见表 1。

表 1 两组止痛效果比较 例

组别	显效	有效	无效	有效率(%)	χ^2	P
艾本组(44 例)	15	21	8	81.8	0.801	0.371
骨膦组(42 例)	14	17	11	73.8		

2.2 活动能力的改善

治疗后活动能力的改善标志着患者生活质量的提高。艾本组有效率为 68.2%(30/44),骨膦组为 76.2%(32/42),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组活动能力改善情况比较 例

组别	显效	有效	无效	有效率(%)	χ^2	P
艾本组(44 例)	12	18	14	68.2	0.685	0.408
骨膦组(42 例)	13	19	10	76.2		

2.3 对骨转移病灶的疗效

在艾本组中 1 例鳞癌、3 例腺癌达到 CR;在骨膦组中 1 例鳞癌、2 例腺癌达到 CR。艾本组有效率为 52.3%(23/44),骨膦组为 45.2%(19/42),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3~5。

表 3 艾本组对骨转移病灶的疗效 例(%)

病理类型	例数	CR	PR	NC	PD	CR+PR(%)
鳞癌	16	1	7	6	2	8
腺癌	26	3	11	7	5	14
腺鳞癌	1	0	1	0	0	1
大细胞癌	1	0	0	1	0	0
合计	44	4(9.1)	19(43.2)	14(31.8)	7(15.9)	23(52.3)

表 4 骨膦组对骨转移病灶的疗效 例(%)

病理类型	例数	CR	PR	NC	PD	CR+PR(%)
鳞癌	18	1	3	10	4	4
腺癌	22	2	12	3	5	14
腺鳞癌	1	0	1	0	0	1
大细胞癌	1	0	0	0	1	0
合计	42	3(7.1)	16(38.1)	13(31.0)	10(23.8)	19(45.2)

表 5 两组对骨转移病灶的疗效比较 例(%)

组别	CR	PR	NC	PD	有效率(%)	χ^2	P
艾本组(44 例)	4	19	14	7	52.3	0.426	0.514
骨膦组(42 例)	3	16	13	10	45.2		

2.4 一般情况的改善

艾本组治疗后 KPS 评分提高 50 分者 1 例,提高 30~40 者 4 例,提高 10~20 分者 8 例。骨膦组治疗后 KPS 评分提高 30~40 分者 6 例,提高 10~20 分者 6 例。

2.5 不良反应评价

主要的不良反应表现为一过性发热、消化道反应、骨髓抑制、乏力、四肢肌肉酸痛等。艾本(3 例)和

骨磷(5例)应用后出现一过性发热,体温均在 38.7°C 以下,未经处理自行恢复正常。两组各有1例发生IV度骨髓抑制。消化道反应主要为恶心、呕吐,经对症处理后好转。无心、肝、肾功能损害发生。无治疗相关性死亡发生。

3 讨论

根据影像学特点,骨转移可以分为溶骨性、成骨性和混合性。对于骨转移的患者,传统的治疗包括药物镇痛治疗、放疗、化疗、生物治疗、骨骼手术和内分泌治疗,双膦酸盐类药物近年来成为骨转移的标准治疗。单发肋骨转移患者的生存期明显长于多发肋骨转移患者^[3],所以及早治疗很关键。双膦酸盐优先结合于骨代谢活跃的部位,在骨的重吸收过程中从骨基质中释放,有效抑制破骨细胞的活性和存活,从而减少破骨细胞介导的骨重吸收过程^[4]。双膦酸盐类药物的作用机理包括:抑制破骨细胞活性,干扰体液因子的释放和直接或间接抗肿瘤作用。Zheng等^[5]研究表明,联合应用艾本和骨保护素并不优于单药,这些因子的治疗作用主要在于抑制骨的重吸收,而不是直接的抗肿瘤作用。

药物的安全性是临床用药首先关注的问题,尤其是发生肾功能损害的患者。Antràs等^[6]的研究表明,唑来膦酸组肌酐清除率异常的发生率为37.7%,肾小球滤过率异常的发生率为62.3%,而艾本组分别为10.8%和24.3%,差异有统计学意义。并且单个患者每年的肾脏不良反应事件,艾本组明显低于唑来膦酸组。说明艾本的肾毒性明显小于唑来膦酸。一项非小细胞肺癌骨转移患者快速静脉滴注艾本的研究^[7]结果表明:与对照组相比,生命体征恶化和肾功能损害等不良反应与滴注时间无关。说明艾本的不良反应与滴注速度无密切关系。乳腺癌骨转移患者长期静脉应用艾本^[8],连续4年,结果试验组和对照组血清肌酐清除率无明显变化,更加证实了艾本的安全性。

艾本在其他骨病的治疗中也取得了较好的疗效。患有骨质疏松症的绝经后妇女口服艾本 2.5mg/d ,可以大大降低发生严重脊柱骨折的危险^[9]。每月应用一次艾本与每天服用相比至少是等效的,不良反应无明显差异^[10]。Bergner等^[11]选择了破骨细胞相关的骨病进行研究,在血液透析患者中,艾本的骨结合能力为98%,并且与破骨细胞活性参数和甲状旁腺素(PTH)水平无关。由于其骨结合能力高,在血液透析患者中静脉应用 2mg 相当于肾功能正常的患者应用 $4\sim 5\text{mg}$ 。

Kurth等^[12]进行艾本预防性应用的实验性研究结果表明:种植前后应用组比种植后应用组能够更

好地保护骨的强度和完整性。这一研究初步显示了预防性应用艾本对于骨转移的疗效。

本实验中联合应用艾本及化疗治疗非小细胞肺癌骨转移,对骨痛、活动能力改善以及对骨转移病灶的疗效方面,艾本与骨磷均无明显差异。有效率与国内文献报道相似^[13]。但艾本用药时间为2小时,应用更为方便快捷。艾本治疗骨转移疗效好,不良反应轻,相对于其它同类药物对肾功能影响小,而且经济费用低,对骨转移患者是一个较好的治疗选择。

参考文献

- 1 Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience [J]. *Oncologist*, 2004, 9 Suppl 4: 14~27
- 2 周际昌,主编.实用肿瘤内科学[M].第二版.北京:人民卫生出版社, 2005.45~47
- 3 尤健,阎学峰,王长利.13例非小细胞肺癌肋骨转移的外科治疗[J].*中国肿瘤临床*,2007,34(2):86~88
- 4 Sohar Y, Shimada H, DeClerck YA. Mechanisms of bone invasion and metastasis in human neuroblastoma [J]. *Cancer Lett J*, 2005, 228(1~2): 203~209
- 5 Zheng Y, Zhou H, Brennan K, et al. Inhibition of bone resorption, rather than direct cytotoxicity, mediates the anti-tumour actions of ibandronate and osteoprotegerin in a murine model of breast cancer bone metastasis[J]. *Bone*, 2007, 40(2): 471~478
- 6 Antràs L, Smith M, Neary MP, et al. Presented at the 8th and Valedictory Workshop on Bisphosphonates [M]. Davos Switzerland, 2006. 22~24
- 7 Kiagia M, Karapanagiotou E, Charpidou A, et al. Rapid infusion of ibandronate in lung cancer patients with bone metastases[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(4B): 3133~3136
- 8 Pecherstorfer M, Rivkin S, Body JJ, et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial [J]. *Clin Drug Investig*, 2006, 26(6): 315~322
- 9 Felsenberg D, Miller P, Ambrecht G, et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Bone*, 2005, 37(5): 651~654
- 10 Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(5): 654~661
- 11 Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, et al. High bone-binding capacity of ibandronate in hemodialysis patients [J]. *Int J Clin Pharmacol Res*, 2005, 25(3): 123~131
- 12 Kurth AA, Kim SZ, Shea M, et al. Preventative ibandronate treatment has the most beneficial effect on the microstructure of bone in experimental tumor osteolysis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2007, 25(2): 86~92
- 13 程晶,彭纲,伍钢,等.伊班膦酸钠(艾本)治疗骨转移癌的疗效观察[J].*中国肿瘤临床*,2006,33(18):1073~1075

(2007-07-02 收稿)

(2008-01-21 修回)

(孙慧校对)