

注射用唑来膦酸治疗肺癌骨转移疼痛的疗效和安全性临床研究

张 力 陈晓娟 王孟昭 李龙芸

中国医学科学院 北京协和医院呼吸科 (北京市 100730)

摘要 目的: 探讨注射用唑来膦酸治疗肺癌骨转移引起疼痛的有效性及其安全性。方法: 对 41 例肺癌骨转移且中度以上疼痛患者进行前瞻、随机、双盲、双模拟平行临床研究, 研究组 21 例, 为注射用唑来膦酸 4mg; 对照组 20 例, 为注射用帕米膦酸 60mg。在研究期间两组均未进行任何化疗; 对治疗前、治疗后第 7 天和第 14 天的主要有效指标 NRS、缓解率和加用止痛剂及次要有效指标 QOL、KPS 情况进行比较, 并分析不良事件发生和实验室指标异常情况。结果: 组内比较: 治疗后的 NRS、QOL 及 KPS 较治疗前均明显改善。组间比较: 治疗后第 14 天研究组 NRS 明显低于对照组 (3.38 vs 4.55, $P < 0.05$), 即治疗后第 14 天唑来膦酸缓解疼痛的作用明显优于帕米膦酸。疼痛总缓解率: 研究组第 7 天 57.1%、第 14 天 61.9%; 对照组分别为 45%、50%, 无统计学差异。在加服即释吗啡人数比较中: 研究组 1 例, 而对照组 3 例。不良事件比较: 研究组 1 例, 对照组 4 例, 主要表现为发烧、恶心呕吐 (与输液较快有关, 减慢输液速度后消失), 不良事件与研究药物有关。结论: 注射用唑来膦酸治疗肺癌骨转移疼痛疗效明显、具有良好的耐受性和安全性, 且给药方便。

关键词 肺癌 骨转移 双膦酸盐 治疗

Clinical Study on Effectiveness and Safety of Intravenous Zoledronic Acid for the Relief of Bone Pain in Patients with Advanced Lung Cancer

Zhang Li Chen Xiaojuan Wang Mengzhao et al

Department of Respiratory Medicine, PUMC Hospital, Beijing

Abstract Objective: To compare the effectiveness and safety of zoledronic acid with pamidronate in advanced lung cancer patients with bone metastases. Methods: Forty-one patients with moderate to severe pain due to osteolytic metastases were assigned into a prospective, randomized, double-blind and double-dummy study. There were 21 patients in the experimental group who were treated with zoledronic acid (4mg/?), and there were 20 patients in the control group who were treated with pamidronate (60mg/?). The primary effective endpoints were pain scores (numerical rating scale, NRS), pain relief rates and additive analgetic. The secondary efficacy parameters were quality of life (QOL) and Karnofsky performance status (KPS). The vital signs and lab parameters were monitored. Results: Fourteen days after zoledronic acid or pamidronate infusion, NRS, QOL and KPS were significantly improved. Zoledronic acid significantly relieved pain compared with pamidronate (NRS: 3.38 vs 4.55, $P < 0.05$) at the end point. The pain relief rate was 61.9% for zoledronic acid and 50% for pamidronate ($P > 0.05$). Morphine use was observed in one patient in the group receiving zoledronic acid and in three patients in the group receiving pamidronate. Zoledronic acid ameliorated QOL and KPS similarly to pamidronate. The infusion time of zoledronic acid was significantly shorter compared with pamidronate (15 min vs 4 hrs). Adverse effects occurred in one patient in the zoledronic acid group and in four patients in the pamidronate group. The most common adverse effects included fever, nausea and

vomiting. Conclusions: Zoledronic acid was more effective than pamidronate in palliating pain in advanced lung cancer patients with bone metastases. Zoledronic acid also provided a distinct convenience because of the short infusion time of 15 min compared with 4 hours for pamidronate infusion. Zoledronic acid and pamidronate were tolerated equally well.

Key words Lung cancer Bone metastases Bisphosphonates Therapy

双膦酸盐用于治疗癌症骨转移引起的疼痛,主要通过如下几个方面起作用:1)能牢固地吸附在骨小梁的表面,形成一层保护膜,选择性地阻止破骨细胞的骨溶解作用;2)抑制破骨细胞的发育成熟,从而抑制其活性;3)抑制前列腺素及乳酸等致痛介质的产生^[1]。唑来膦酸是第三代异环型双膦酸类药物,国外大量临床研究已经证明唑来膦酸在改善癌症骨转移引起的并发症如顽固性疼痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症方面起到了较好的作用,提高了生存质量^[2,3]。本研究评价注射用唑来膦酸对肺癌骨转移疼痛的有效性和安全性。

1 材料和方法

1.1 研究对象

符合入选标准并不存在排除标准的患者入组参加本研究。入选标准:1)经病理或细胞学证实的恶性肿瘤患者;2)ECT和经X线或CT或MRI提示有肿瘤溶骨性骨转移并伴有中度及以上疼痛;3)未用或停用激素治疗、全身化疗间隔4周以上;4)年龄16~75岁,男女不限;5)心、肾功能基本正常,除碱性磷酸酶 AKP 外,肝功能 1.5 倍正常值;6)KPS 40 分,预计生存 2 个月以上者;7)自愿参加本研究,并书面签署知情同意书。排除标准:1)孕妇或哺乳期妇女;2)对双膦酸盐类药物过敏者;3)非恶性肿瘤引起的高钙血症者;4)近 4 周内接受过其它双膦酸盐类药物者;5)1 周内接受降钙素治疗者;6)4 周内接受过光辉霉素治疗者;7)2 周内接受过氨基糖甙类药物者;8)存在严重认知障碍或精神失常者;9)低钙血症者;10)骨转移病灶放疗者。

1.2 方法

1.2.1 采取前瞻、随机、双盲、双模拟、平行对照方法。本研究采取分层随机的方法,随机数字表由统计专业人员从 NDST-21(New Drug Statistics Treatment ver. 21)软件包中产生,以保证患者按1:1比例随机分入研究组或对照组;研究组接受唑来膦酸(佐锐,华瑞制药有限公司)4mg 加入生理盐水注射液 100ml 中静滴 15min,后接模拟注射用帕米膦酸(甘露醇冻干粉剂针 15mg/瓶)60mg 加入 5%葡萄糖或生理盐水注射液 500ml 中静滴至少 4h;对照组接受模拟注射用唑来膦酸(甘露醇冻干粉剂针 4mg/瓶)4mg 加入生理盐水注射液 100ml 中静滴 15min,

后接帕米膦酸(博宁,深圳海王药业有限公司)60mg 加入 5%葡萄糖或生理盐水注射液 500ml 中静脉滴注至少 4h。治疗前、治疗后第 7 天和第 14 天对疼痛(0~10 数字疼痛强度量表, NRS)、疼痛处理效果(完全缓解:CR;部分缓解:PR;轻度缓解:MR;无缓解:NR)、生活质量(QOL)^[4]、一般状况评分(KPS)进行评估并对生命体征、血尿常规、肝肾功能、血糖和电解质进行测定。

1.2.2 疗效判断标准 CR:疼痛完全消失;PR:疼痛明显减轻,睡眠基本不受干扰,能正常生活或减量原止痛药;MR:疼痛有些减轻,但仍感有明显疼痛,睡眠、生活仍受干扰;NR:疼痛无减轻感或加重或加用即释吗啡。疼痛复发者判定为 NR。

1.3 统计学处理

应用 SPSS10.0 统计软件对数据进行处理,计量资料以均数±标准差表示,组间采用方差分析(ANOVA)、组内采用配对 t 检验;疼痛缓解率的比较采用²检验,以 P=0.05 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学资料

治疗前两组在年龄、性别、体重、身高方面的差异无统计学意义(见表 1)。

表 1 入组患者的人口学资料

项目	研究组(n=21)	对照组(n=20)
年龄(岁)	58.10±9.79	60.30±11.36
性别(男/女)例	12/9	9/11
身高(m)	1.69±0.06	1.66±0.07
体重(Kg)	61.51±8.22	65.00±7.27

2.2 有效性指标

2.2.1 NRS、QOL、KPS 变化 研究组及对照组组内比较:治疗后的 NRS、QOL 及 KPS 较治疗前均明显改善。组间比较:治疗后第 14 天研究组 NRS 明显低于对照组(3.38 vs 4.55, P<0.05),即治疗后第 14 天唑来膦酸缓解疼痛的作用明显优于帕米膦酸。但治疗后 QOL 和 KPS 两组间差异均无统计学意义(见表 2)。

2.2.2 总缓解率情况 治疗后第 7 天和第 14 天的总缓解率两组差异无统计学意义,但研究组总缓解率存在稍高于对照组的趋势(见表 3)。

表2 两组患者治疗前后的NRS、
QOL、KPS的比较 $\bar{x} \pm s$

项目	组别	例数	治疗前	治疗后 第7天	治疗后 第14天
NRS	研究组	21	6.62 \pm 0.97	4.33 \pm 1.59*	3.38 \pm 1.47*
	对照组	20	6.15 \pm 1.27	4.80 \pm 2.38	4.55 \pm 1.99*
QOL	研究组	21	8.81 \pm 2.87	121.29 \pm 3.45*	22.67 \pm 3.38*
	对照组	20	20.90 \pm 4.14	22.75 \pm 2.97	24.00 \pm 2.88
KPS	研究组	21	75.24 \pm 0.30	—	80.95 \pm 1.79
	对照组	20	73.00 \pm 4.55	—	81.50 \pm 1.37*

与治疗前比较: $P<0.05$; * $P<0.01$; 与第7天比较: $P<0.05$, $P<0.01$ 。与对照组比较 $P<0.05$

表3 两组中疼痛疗效级别及总缓解率的比较 (例)

时间	组别	疗效级别				总缓解率 (%)
		CR	PR	MR	NR	
给药后第7天	研究组	1	11	7	2	57.1
	对照组	2	7	5	6	45.0
给药后第14天	研究组	2	11	7	1	61.9
	对照组	1	9	4	6	50.0

* 总缓解率=(CR+PR)/总例数

2.2.3 加服即释吗啡情况 研究组1例, 而对照组3例, 每例患者所用剂量两组基本相似。

2.3 安全性指标变化

不良事件研究组1例, 对照组4例, 主要表现为发烧、恶心呕吐(与输液较快有关, 减慢输液速度后消失)。治疗前后血尿常规、肝肾功能和电解质检查两组差异无统计学意义。

3 讨论

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 约30%~60%发生骨转移, 可导致顽固性疼痛、病理性骨折、脊髓压迫和高钙血症, 严重影响患者的生存率^[5]。常规化疗对肿瘤骨转移几乎很少产生有效反应。双膦酸盐类可抑制破骨细胞介导的骨吸收, 可渗入骨基质, 直接干扰骨的吸收过程, 同时可抑制致痛介质的产生, 有明显缓解疼痛的作用。

本研究显示注射用唑来膦酸对肺癌骨转移所致疼痛有明显缓解作用, 提高了肺癌患者的生活质量和一般身体状况, 在减轻骨转移疼痛程度方面明显优于帕米膦酸。国外的长期临床研究中发生骨相关事件的程度、时间、次数及骨转移灶放疗频率等指标进行追踪观察, 其结果证明: 与帕米膦酸比较, 唑来膦酸能更明显地降低骨相关事件及骨转移灶放疗次数, 延迟骨相关事件发生的时间^[2,6]。在疼痛缓解率方面, 唑来膦酸和帕米膦酸分别为60%和50%左右, 与Berenson等报道的结果基本相似^[7]。

双膦酸盐类不仅治疗肿瘤骨转移有明显效果, 而且对肿瘤骨转移或非转移引起的高钙血症即恶性

高钙血症也有积极的治疗作用。Major等^[8]比较了唑来膦酸4mg、8mg与帕米膦酸90mg对恶性高钙血症的疗效, 结果显示治疗后第10天的有效率分别为88.4%、86.7%和69.7%; 血钙降至正常后维持时间的中位数分别为32、43、18天, 唑来膦酸明显优于帕米膦酸, 唑来膦酸4mg为初始治疗推荐剂量, 8mg为初始无效再治疗剂量。

本研究中不良事件的发生研究组1例, 对照组4例, 主要表现为发烧、恶心和呕吐。国外大宗临床研究显示唑来膦酸与帕米膦酸安全性和耐受性相似, 主要表现为骨痛55%、恶心44%、乏力39%、发烧36%、呕吐30%、贫血27%、肌肉酸痛26%, 一般出现于静脉滴注后的初期, 轻度至中度, 无需特殊处理, 可自行消失^[9]。但在治疗期间, 需注意监测肾功能, 且保持每日尿量达2000ml以上^[9,10]。

综上, 注射用唑来膦酸治疗肺癌骨转移疼痛有明显疗效, 具有良好的耐受性和安全性, 且给药方便。

参考文献

- Conte P, Coleman R. Bisphosphonates in the treatment of skeletal metastases[J]. Semin Oncol, 2004, 31(5 Suppl 10): 59~63
- Cameron D. Proven efficacy of zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with breast cancer and other malignancies[J]. Breast, 2003, 12 Suppl 2: S22~S29
- Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases [J]. Semin Oncol, 2001, 28(2 Suppl 6): 11~16
- 徐曼渊, 俞受程, 曾逸闻. 新编肿瘤诊疗手册[M]. 北京: 金盾出版社, 1999.663
- Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer [J]. Ann Thorac Surg, 1996, 62(1): 246~250
- Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience [J]. Oncologist, 2004, 9 Suppl 4: 14~27
- Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases [J]. Cancer, 2001, 91(7): 1191~1200
- Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: apooled analysis of two randomized, controlled clinical trials [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(2): 558~567
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase , double-blind, comparative trial [J]. Cancer J, 2001, 7(5): 377~387
- Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid [J]. N Engl J Med, 2003, 349(17): 1676~1679

(2006-11-05 收稿)

(孙慧校对)