

## · 临床研究 ·

# 唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗乳腺癌骨转移性疼痛的近期疗效观察

刘鹏熙 周瑞芳 许锐 陈前军 钟少文 林毅

**【摘要】 目的** 评价唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗乳腺癌骨转移性疼痛的近期疗效及不良反应。**方法** 所有病例均为乳腺癌骨转移患者,其中唑来膦酸组 29 例,帕米膦酸二钠组 25 例。给药方法:唑来膦酸 4 mg + 生理盐水 50 ml 静脉滴注 15 min;帕米膦酸二钠 60 mg + 生理盐水 500 ml 静脉滴注 4 h;均每 4 周 1 次,共 3 次。记录治疗效果及不良反应。**结果** 疼痛缓解情况:唑来膦酸组完全缓解(CR)15 例(51.7%),部分缓解(PR)9 例(31.0%),临床获益[CR + PR + 轻度缓解(MR)]93.0%;帕米膦酸二钠组 CR 11 例(44.0%),PR 7 例(28.0%),临床获益 88.0%。主要不良反应为发热、感冒样症状、低钙血症。**结论** 唑来膦酸与帕米膦酸二钠对乳腺癌转移性骨痛有较好的疗效;两药的治疗效果及不良反应相似,但唑来膦酸使用更为方便。

**【关键词】** 乳腺癌; 骨转移; 唑来膦酸; 帕米膦酸二钠

**【中图分类号】** R737.9

**【文献标识码】** A

**Short-term efficacy and side effects of zoledronic acid and pamidronate therapy for the pain of bone metastases from breast cancer** LIU Peng-xi, ZHOU Rui-fang, XU Rui, CHEN Qian-jun, ZHONG Shao-wen, LIN Yi. Breast Department, Second Affiliated Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the short-term efficacy and side effects of Zometa (zoledronic acid) and Aredia (pamidronate) therapy for bone metastases from breast cancer. **Methods** A total of 54 breast cancer patients with bone metastases who were evaluable were enrolled and divided into the Zometa group (29 cases) and the Aredia group (25 cases). In the Zometa group intravenous infusion of Zometa 4 mg in 50ml normal saline over 15 minutes was administered every 4 weeks for 12 weeks; in the Aredia group intravenous infusion of Aredia 60 mg in 500 ml normal saline over 4 hours was administered every 4 weeks for 12 weeks. The clinical efficacy and side effects were observed and recorded concurrently. **Results** In the Zometa group 15 cases (51.7%) had complete response (CR) and 9 cases (31.0%) partial response (PR) for relief of bone pain, with the clinical benefit response (CR + PR + MR) 93.0%. While in the Aredia group 11 cases (44.0%) had CR and 7 cases (28.0%) had PR, with the clinical benefit response 88.0%. Major side effects included febrilis, symptoms of catching cold and hypocalcemia. **Conclusions** Zometa and Aredia are both effective and generally well tolerated in treating bone metastasis from breast cancer. There is no difference in clinical efficacy and side effects between the two drugs, but Zometa is more convenient than Aredia in application.

**【Key words】** Breast tumor; Bone metastasis; Zometa; Aredia

乳腺癌是常见的“亲骨性”肿瘤之一。文献报告大约有 70% 的乳腺癌可发生骨转移,且通常是溶骨性损伤<sup>[1]</sup>。当骨转移发生后,局部可出现持续

作者单位:510120 广州,广州中医药大学第二附属医院乳腺科

性疼痛、脊髓压迫、高血钙症和病理性骨折,严重影响患者的生活质量,需要进行有效的治疗。双膦酸盐是目前抗骨转移治疗的常用药物,可抑制破骨细胞的过量骨吸收,迅速止痛,降低血钙,达到治疗骨转移的效果。本研究旨在评价唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗乳腺癌骨转移性疼痛的近期疗效及不良反应。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例选择

54 例患者于 2003 年 3 月至 2007 年 2 月入院,均为女性乳腺癌合并骨转移,年龄 27 ~ 72 岁,中位年龄 51 岁。骨转移病灶先经发射型计算机断层扫描(ECT)筛选,发现代谢活跃后,再经 X 线摄片或 CT 或 MR 诊断。对有骨转移的激素受体阳性患者同时改用二线内分泌治疗(服用他莫昔芬的绝经前患者改用雄激素,绝经后患者改用芳香化酶抑制剂;绝经后服用芳香化酶抑制剂者,改服甾体类芳香化酶抑制剂等)。激素受体阴性或有内脏转移者使用解救化疗(蒽环类耐药者改用紫杉类,紫杉类耐药者改用含长春碱类或吉西他滨或卡培他滨的方案)。

### 1.2 患者分组

唑来膦酸组 29 例,唑来膦酸 4 mg + 生理盐水 50 ml,静脉滴注 15 min,每 4 周 1 次,共 3 次;帕米膦酸二钠组 25 例,帕米膦酸二钠 60 mg + 生理盐水 500 ml,静脉滴注 4 h,每 4 周 1 次,共 3 次。两药均为瑞士诺华制药有限公司生产。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 骨痛:**按照语言评价量表(VRS)法<sup>[2]</sup>进行分级。0 级为无痛;1 级(轻度)疼痛可忍受,能正常生活,睡眠不受干扰;2 级(中度)疼痛明显,不能忍受,需服用止痛药,睡眠受到干扰;3 级(重度)疼痛剧烈,不能忍受,需服用止痛药,睡眠受到严重干扰,可伴植物神经紊乱和被动体位。每次用药后第 7 天进行评分。

**1.3.2 生化、物理检查:**每次给药前检查血钙、碱性磷酸酶、肝肾功能。治疗前及开始治疗后 6 个月复查 ECT。

**1.3.3 不良反应:**记录与该药相关的不良反应如发热、感冒样症状、低钙血症等。因与内分泌治疗或化疗药物联合使用,消化道反应、血液系统反应等不便列入统计。

### 1.4 疗效标准<sup>[2]</sup>

**1.4.1 骨疼痛:**完全缓解(CR)为治疗后疼痛完全消失;部分缓解(PR)为疼痛较给药前明显减轻,睡眠基本不受干扰,能正常工作;轻度缓解(MR)为疼痛有所缓解,但仍感明显疼痛,睡眠受干扰;无效(NR)为疼痛无减轻。临床获益为 CR + PR + MR。

**1.4.2 骨转移灶影像疗效标准<sup>[3]</sup>:**治疗前、后 ECT 检查结果评价 (1)有效,骨转移灶比治疗前减少 2/3 以上;(2)好转,骨转移灶比治疗前减少 1/3 以上;(3)无变化,骨转移灶比治疗前减少 1/3 以下。

## 1.5 统计学分析

采用 SPSS10.0 统计软件计算,计数资料用 $\chi^2$ 检验,等级资料用秩和检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基本情况

两组患者年龄、病理学分类、生物学指标、骨转移灶、联合治疗等情况无明显差异(表 1)。

表 1 两组患者基本情况比较

分组	年龄/岁	病理学分类(例)			生物学指标(例)			骨转移灶(例)			解救化疗方案(例)			二线内分泌治疗(例)
		浸润性 导管癌	浸润性 小叶癌	其他	ER + ~ +++	PR + ~ +++	HER-2 +++	1 处	2 处	>3 处	NP	紫杉类	含吉西他滨或 卡培他滨	
唑来膦酸组 <sup>a</sup>	51.1 ± 8.7	24	3	2	17	14	6	3	11	15	7	10	0	12
帕米膦酸 二钠组	50.2 ± 10.3	20	2	3	15	18	8	5	7	13	8	7	2	8

a:  $P > 0.05$ , 与帕米膦酸二钠组比较; NP 方案: 长春瑞滨 + 顺铂

### 2.2 骨疼痛缓解情况

治疗前按 VRS 分级法 3 级疼痛 21 例, 2 级疼痛 16 例, 1 级疼痛 17 例。治疗后骨疼痛缓解情况见表 2。

### 2.3 骨转移灶影像学变化

两组病例经治疗 3 次后复查 ECT, 部分病例骨转移灶减少, 病灶显影变淡, 但两组比较差异无显著意义( $P > 0.05$ ), 仍有部分病例骨转移灶无明显变化(表 3)。

### 2.4 血钙、碱性磷酸酶、肝肾功能

54 例患者中血钙高于正常范围者 5 例, 其中唑来膦酸组 3 例, 帕米膦酸

表 2 唑来膦酸组与帕米膦酸二钠组骨疼痛缓解及临床获益比较(%)

分组	治疗次数	疗效				
		完全缓解	部分缓解	轻度缓解	无效	临床获益
唑来膦酸组 <sup>a</sup>	第 1 次	24.1(7/29)	37.9(11/29)	27.6(8/29)	10.3(3/29)	89.6(26/29)
	第 2 次	51.7(15/29)	24.1(7/29)	17.2(5/29)	6.9(2/29)	93.1(27/29)
	第 3 次	51.7(15/29)	31.0(9/29)	10.3(3/29)	6.9(2/29)	93.1(27/29)
帕米膦酸 二钠组	第 1 次	28.0(7/25)	36.0(9/25)	20.0(5/25)	16.0(4/25)	84.0(21/25)
	第 2 次	40.0(10/25)	32.0(8/25)	12.0(3/25)	16.0(4/25)	84.0(21/25)
	第 3 次	44.0(11/25)	28.0(7/25)	16.0(4/25)	12.0(3/25)	88.0(22/25)

a:  $P > 0.05$ , 与帕米膦酸二钠组比较

表 3 唑来膦酸组与帕米膦酸二钠组骨转移灶疗效比较(%)

分组	ECT 评价		
	明显消退	部分消退	无变化
唑来膦酸组 <sup>a</sup>	13.8(4/29)	34.5(10/29)	51.7(15/29)
帕米膦酸二钠组	12.0(3/25)	24.0(6/25)	64.0(16/25)

a:  $P > 0.05$ , 与帕米膦酸二钠组比较

二钠组 2 例,经 1~3 次治疗后均降至正常范围;碱性磷酸酶高于正常范围者 7 例,其中唑来膦酸组 5 例,帕米膦酸二钠组 2 例,3 次治疗后唑来膦酸组 1 例仍增高,其余 6 例均逐渐降至正常范围;本组无肝肾功能损害病例。

## 2.5 不良反应

主要为发热( $>37.5^{\circ}\text{C}$ )、感冒样症状、低钙血症。唑来膦酸组 1 例、帕米膦酸二钠组 2 例出现高热( $>39^{\circ}\text{C}$ ),须对症处理;唑来膦酸组 3 例、帕米膦酸二钠组 1 例第 2~3 次用药后出现轻度血钙降低,需补充钙片;唑来膦酸组 1 例第 1 次用药后骨痛短时加重,须对症处理;其余未作特殊处理(表 4)。

表 4 唑来膦酸组与帕米膦酸二钠组不良反应比较(%)

分组	不良反应		
	发热	感冒样症状	低钙血症
唑来膦酸组 <sup>a</sup>	20.7(6/29)	17.2(5/29)	10.3(3/29)
帕米膦酸二钠组	12.0(4/25)	24.0(6/25)	4.0(1/25)

a:  $P > 0.05$ , 与帕米膦酸二钠组比较

## 3 讨论

随着乳腺癌综合治疗的进步,患者生存期不断延长,在发现骨转移后其中位生存时间仍可达 32 个月<sup>[4]</sup>。但骨转移的并发症如骨痛、病理性骨折、功能障碍以及高钙血症引起的胃肠功能紊乱和肾功能损害可直接影响患者的生活质量,在此期间需要进行积极地治疗。乳腺癌骨转移的治疗目的是:缓解疼痛,恢复功能,改善生活质量;控制肿瘤进展,延长生存期。治疗方法有化疗、内分泌治疗、生物治疗、双膦酸盐治疗、手术治疗、放射治疗、核素内放射、镇痛和其他支持治疗等等。

双膦酸盐是一种内源性焦磷酸盐类似物,附着在骨骼羟磷灰石表面,取代了骨基质的焦磷酸盐,抑制破骨细胞的过量骨吸收,减少溶骨性损害,从而达到治疗骨转移的效果。该类物质在国内应用 10 多年来,已从第 1 代发展到目前的第 3 代。帕米膦酸二钠是第 2 代双膦酸盐,结构中已含有氨基,抑制骨吸收的能力是第 1 代双膦酸盐的 100 倍,临床上有较好的作用。第 3 代双膦酸盐唑来膦酸是一种咪唑衍生物,其环状侧链上含有 2 个氮原子,据报道理论上比帕米膦酸二钠作用强度大 850 倍,是目前作用最强的双膦酸盐<sup>[5]</sup>。本研究将帕米膦酸二钠与唑来膦酸进行比较,观察两药的近期疗效,结果提

示两药在缓解骨疼痛方面均具有较好地作用,但两组疗效比较并无显著差异。唑来膦酸组降低血钙作用似乎更加明显,治疗中出现低血钙者较多。不良反应以发热、感冒样症状、低钙血症为主,两组比较差异无显著性。文献报告双膦酸盐可出现颌骨坏死<sup>[6]</sup>,但本组未发现该并发症。由于本组观察病例较少,而且又联合使用了化疗或内分泌治疗,使疗效评估变得复杂,未显示出文献报告的唑来膦酸优于帕米膦酸二钠的疗效<sup>[7]</sup>,不良反应方面两者也无明显差别,但唑来膦酸使用更为方便,15 min 即可完成输注。

本组病例仅 5 例出现高钙血症,因而对于近期诊断的乳腺癌骨转移按照血钙浓度来指导用药意义不大。同时,尽管在唑来膦酸的机制研究中,其有直接抗肿瘤活性如细胞增殖抑制和细胞溶解作用<sup>[8]</sup>、抑制肿瘤细胞扩散、浸润和黏附于基质<sup>[9]</sup>以及抗肿瘤血管增殖效应<sup>[10]</sup>,但按照专家治疗乳腺癌骨转移的共识:应根据疾病进展情况、激素反应敏感性、HER-2 过表达与否以及有无其他部位转移等,而联合化疗或内分泌治疗或/和生物治疗。因此,本组患者的疗效也非双膦酸盐的单独作用。尽管联合使用化疗或内分泌治疗,在骨扫描片上大部分病例骨转移灶无明显消退,提示短期治疗要达到骨转移完全缓解仍较困难。双膦酸盐的主要适应证应是骨转移引起的骨痛和高钙血症。

#### 参考文献

- [1] Akhtari M, Mansuri J, Newman K A, *et al.* Biology of breast cancer bone metastasis. *Cancer Biol Ther*, 2008;7:3-9.
- [2] 孙燕. 内科肿瘤学. 北京:人民卫生出版社, 2001: 227.
- [3] 陶莉, 王洪林, 陈剑, 等. 唑来膦酸治疗 76 例恶性肿瘤骨转移性疼痛. *中国癌症杂志*, 2006, 16:1057-1059.
- [4] Yavas O, Hayran M, Ozisik Y. Factors affecting survival in breast cancer patients following bone metastasis. *Tumori*, 2007, 93:580-586.
- [5] Green J R, Muller K, Jaeggi K A. Preclinical pharmacology of CGP 42 446: a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res*, 1994, 9:745-751.
- [6] King A E, Umland E M. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy*, 2008, 28:667-677.
- [7] McKeage K, Plosker G L. Zoledronic acid: a pharmaco-economic review of its use in the management of bone metastases. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26:251-268.
- [8] Senaratne S G, Pirianov G, Mansi J L, *et al.* Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer*, 2000, 82:1459-1468.
- [9] Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, *et al.* Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion: an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res*, 2000, 60:2949-2954.
- [10] Wood J, Bonjean K, Ruetz S, *et al.* Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302: 1055-1061.

(收稿日期:2007-06-11)

(本文编辑:罗承丽)

刘鹏熙, 周瑞芳, 许锐, 等. 唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗乳腺癌骨转移性疼痛的近期疗效观察 [J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2008, 2(4):402-406.