

## 唑来膦酸联合化疗治疗肺癌骨转移的疗效分析及骨代谢标记物的研究

胡晓晔, 邹青峰, 金 川, 李卫东, 陈文晟, 马 磊(广州医学院肿瘤医院内科, 广东 广州 510095)

**摘要:**目的 观察唑来膦酸联合化疗治疗肺癌骨转移的临床疗效,以及骨代谢标记物尿 I 型胶原交联氨基末端肽(uNTX)及血清骨碱性磷酸酶(sBALP)变化,评价其在肺癌骨转移的临床价值。方法 选择 2007 年 2 月~2009 年 1 月广州医学院附属肿瘤医院内二科肺癌骨转移患者 32 例。唑来膦酸 4 mg,每 3 周 1 次,含铂方案化疗,每 3 周 1 疗程。在治疗前后分别以 ELISA、小麦菌凝集素沉淀法测定 uNTX、sBALP。随访骨相关事件(SREs)及生存状况。结果 治疗后疼痛程度减轻,镇痛药用量减少,与治疗前相比差异显著( $P=0.01$ );治疗期间无骨相关事件发生;治疗前后血钙、血肌酐水平无明显变化;11 例患者发生了 14 人次可能与唑来膦酸相关的不良事件。基线 uNTX/Cr 及 sBALP 水平明显高于正常,其浓度与骨转移负荷成正相关,与疼痛强度无显著相关。治疗 3 个月时 uNTX/Cr 及 sBALP 水平明显降低,而放射性核素全身骨显像(ECT)尚无明显改变;32 例患者中,24 例基线 uNTX/Cr 水平高于正常,治疗后 15 例降至正常,9 例仍维持在较高水平,两者骨相关事件发生率为 53%比 89%( $P=0.039$ );26 例基线 sBALP 水平高于正常,治疗后 16 例降至正常,10 例仍维持在较高水平,两者骨相关事件发生率为 50%比 90%( $P=0.038$ )。uNTX/Cr、sBALP 水平对生存率的影响无统计学意义。结论 唑来膦酸联合化疗是肺癌骨转移的有效治疗方式,安全性和耐受性良好。尿 NTX、血清 BALP 在肺癌骨转移的诊断及对治疗反应的监测及骨相关事件的预测方面有一定价值。

**关键词:**唑来膦酸;肺癌骨转移; I 型胶原氨基末端肽;骨碱性磷酸酶

中图分类号:R378 文献标识码:A 文章编号:1673-4254(2010)06-1343-04

## Efficacy of zoledronic acid combined with chemotherapy in treatment of skeletal metastases of non-small cell lung cancer and the bone metabolic markers

HU Xiao-ye, Zou Qing-feng, Jin Chuan, Li Wei-dong, Chen Wen-sheng, Ma Lei

Department of Medical Oncology, Tumor Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510095, China

**Abstract:** **Objective** To evaluate the clinical efficacy of zoledronic acid combined with chemotherapy in the management of skeletal metastasis of non-small cell lung cancer (NSCLC) and investigate the value in urine amino-terminal telopeptide of type I collagen (uNTX) and serum bone specific alkaline phosphatase (sBALP) in monitoring skeletal metastasis of NSCLC. **Methods** From February, 2007 to January, 2009, 32 NSCLC patients with bone metastases received treatment with zoledronic acid at the dose of 4 mg given every 3 weeks and platinum-based chemotherapy (each cycle lasting for 3 weeks). Before and during the treatments, uNTX and sBALP were measured in these patients using ELISA and precipitation with wheat germ lectin, respectively. The patients were followed up for skeletal-related events (SREs) and status of survival. **Results** A significant decrease occurred in the pain scores and analgesic use in the patients after the therapy. SREs were not observed during the treatment. Serum creatinine and calcium levels underwent no significant variation during the treatment. Eleven patients reported 14 possible zoledronic acid-related adverse events. The concentration of uNTX and sBALP in patients with bone metastases was above the upper limit of the normal range. A positive correlation was observed between the levels of the markers and the extent of bone metastases. At the third month, uNTX and sBALP were significantly lowered, but radionuclide whole-body bone imaging showed no obvious changes. Of the 32 patients, 24 had elevated uNTX values, which became normal after the treatment in 15 patients and remained elevated in the other 9 patients. SREs occurred in these two subgroups at the rates of 53% and 89% ( $P=0.039$ ), respectively. Twenty-six patients had elevated sBALP level, and 16 of them exhibited normal sBALP level after the treatment. The incidences of SREs in the patients with elevated and normal sBALP level were 50% and 90% ( $P=0.038$ ), respectively. The levels of uNTX/Cr and sBALP were not correlated to the survival of the patients. **Conclusion** Zoledronic acid combined with chemotherapy is an effective treatment for NSCLC with bone metastases. Zoledronic acid is safe and well tolerated. Urinary NTX and serum BALP have a high value in the diagnosis, therapeutic effect monitoring and SRE prediction of NSCLC with bone metastases.

**Key words:** zoledronic acid; lung cancer; skeletal metastasis; amino-terminal telopeptide of type I collagen; bone-specific alkaline phosphatase

恶性肿瘤的骨转移发生率非常高,肺癌患者中有

50%~70%发生骨转移<sup>[1]</sup>。随着抗癌治疗的进展,生存时间延长,出现骨转移及其并发症的风险随之增加。骨转移所导致的骨疼痛、骨损伤及骨相关事件(SREs)严重影响患者生活质量,使生存期缩短。早期诊断、规

收稿日期:2010-02-13

作者简介:胡晓晔(1972-),女,硕士,主治医师,E-mail: hxiaoye@126.com

范化综合治疗,将会极大地改善患者的预后。破骨细胞的激活是所有骨转移发生的重要先决条件<sup>[2]</sup>。双磷酸盐可以抑制破骨细胞的活性,诱导破骨细胞凋亡。唑来膦酸是第三代双磷酸盐类药物。本研究旨在观察唑来膦酸联合化疗对肺癌骨转移的临床疗效。

目前,对骨转移的诊断主要依靠 ECT、CT 和 X 片等检查,这些检查方法对早期骨转移仍有其不足之处,而传统的生化指标特异性和敏感性不高。近年来骨代谢生物标记物因其采样简便、抗干扰能力好、改变早而在恶性肿瘤骨转移研究领域倍受关注。I 型胶原交联氨基末端肽(NTX)和骨碱性磷酸酶(BALP)是反映骨溶解及骨生成的生化指标。我们研究了尿 NTX 及血清 BALP 对肺癌骨转移的临床意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

入选标准:(1)年龄>18岁,男女不限(女性为绝经前);(2)组织学证实为非小细胞肺癌;(3)影像学检查证实至少发生一处骨转移;(4)既往未因骨转移接受过放疗或化疗;(5)预计生存期超过3个月;(6)ECOG 评分 $\leq 2$ ;(7)血清肌酐 $<140 \mu\text{mol/L}$ (即 $<1.5$ 倍的正常值上限)。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)骨质增生患者;(3)既往或目前使用另外的任何双磷酸盐;(4)进展性肾脏疾病;(5)对唑来膦酸或相同化学结构的药物过敏;(6)初访28d内使用过唑来膦酸;(7)并任何严重的疾病,可能影响研究的评估。2007年2月~2009年1月广州医学院附属肿瘤医院内二科住院的肺癌骨转移患者共入组32例,年龄26岁~73岁,中位年龄54岁。男性24例,女性8例;腺癌24例,鳞癌6例,腺鳞癌2例。每位患者均接受含铂两药标准抗肿瘤化疗,每3周1疗程;唑来膦酸4mg+NS 100ml ivd( $>15$ min),每3周1次,连续5次;以及镇痛药治疗。若出现与唑来膦酸相关的发热,之后每次输注前均给予预处理:地塞米松5mg+NS 20ml iv。

### 1.2 观察项目及检测方法

于化疗及唑来膦酸治疗前、第3周、第6周、第12周抽血检测 BALP;同时留取清晨空腹第二次尿检测 NTX、尿肌酐;进行疼痛 NRS 评分(0分表示无疼痛,10分表示极度疼痛;1~3分为轻度疼痛,不影响睡眠;4~6分为中度疼痛,影响睡眠; $>6$ 分为重度疼痛,因疼痛难以入睡);评价止痛药的用量(止痛药用量系数=止痛药种类 $\times$ 每日给药次数,1'=非甾体类抗炎药 2'=弱阿片类 3'=强阿片类);观察唑来膦酸的副反应(按美国国家癌症研究院不良事件常用术语 3.0 版标准检测和记录所有不良事件。不良事件严重程度

常规分5级:1级为轻度的不良事件,2级为中度的不良事件,3级为严重的不良事件,4级为威胁生命或致残的不良事件,5级为导致死亡的不良事件);第12周复查 ECT。之后当患者重新出现骨痛或原有骨痛加重、脊髓压迫等症状时复查骨 ECT、CT/MRI/X 线平片检查。

酶联免疫吸附法(ELISA)检测 uNTX (Osteomark, Ostex International Inc. USA),用同一标本进行尿肌酐校正(NTX/Cr)。uNTX/Cr 正常值:成年人(女性绝经前) $<65 \text{ nmol/L BCE/mmol/L Cr}$ 。琼脂糖凝胶电泳及小麦菌凝集素沉淀法检测 sBALP (法国 Sebia 公司提供的 HYDRAGEL 7 ISO-PAL、HYDRAGEL 15 ISO-PAL、HYDRASYS SEBIA,PN 1210)。BALP 正常值:成年男性 $\leq 73 \text{ U/L}$ ,成年女性(女性绝经前) $\leq 44 \text{ U/L}$ 。

### 1.3 统计学方法

统计软件采用 SPSS 13.0。治疗前 uNTX/Cr、sBALP 浓度与骨转移负荷的关系采用独立样本 T 检验。治疗前后尿 uNTX/Cr、sBALP 浓度及疼痛 NRS 评分、止痛药用量变化采用随机配对样本 T 检验。uNTX/Cr、sBALP 浓度与 SREs 的相关性采用卡方检验。治疗前 uNTX/Cr、sBALP 浓度与疼痛 NRS 评分的相关性采用方差分析。Kaplan-Meier 法(log-rank 检验)分析 NTX/Cr、BALP 浓度对骨转移后生存的影响。

## 2 结果

### 2.1 唑来膦酸的疗效及副反应

2.1.1 疼痛强度即止痛药用量的变化 32例患者分别在5次唑来膦酸治疗时进行疼痛 NRS 评分,均数分别为:5.16、3.11、2.21、1.37、1.26;止痛药用量系数分别为:3.9、3.3、2.4、2.4、2.1。多数患者在第二次注射唑来膦酸后疼痛即得到缓解,止痛药用量有所减少。两者变化均有统计学意义( $P<0.001$ 、 $P=0.01$ )。

2.1.2 疗效及骨相关事件(SREs)的发生情况 唑来膦酸治疗的12周内无 SREs 发生。32例患者12周后复查 ECT,其中1例骨转移病灶完全消失,2例骨转移病灶数目减少,29例维持稳定。在之后的随访中,出现 SREs 的中位时间5个月。脊髓压迫1例(5%)、病理性骨折1例(5%)、骨转移病灶增多5例(25%)、疼痛重新出现或加重13例(65%)。其中因疼痛行骨放疗的有3例,因脊髓压迫行骨放疗的有1例。

2.1.3 唑来膦酸不良事件的观察 用药期间,32例患者记录了至少可能与治疗相关的不良事件共14例次。不良事件包括发热11例次(1级7例次,2级2例次,3级2例次),肌痛1例次(1级),骨痛加重1

例次(级)。发热多出现在第一或第二次注射时,以注射后第二天多发,一般持续24~48 h。肌痛发生在注射当日,持续3~4 h。骨痛亦发生在注射当日,持续12 h。治疗前血钙平均值( $2.32 \pm 0.15$ ) mmol/L,治疗后( $2.26 \pm 0.15$ ) mmol/L,两者无明显差异( $P=0.128$ )。治疗前血肌酐平均值( $67.91 \pm 13.66$ )  $\mu$ mol/L,治疗后( $69.94 \pm 14.19$ )  $\mu$ mol/L,两者无明显差异( $P=0.11$ )。治疗期间的不良事件大多为轻度,无因副反应而停药者。

## 2.2 骨代谢标记物的变化及预后价值

2.2.1 治疗前 uNTX/Cr、BALP 的水平 32 例患者治疗前 uNTX/Cr 值 10.11~291.17 nmol/L BCE/mmol/L Cr, 平均值( $115.78 \pm 74.70$ ) nmol/L BCE/mmol/L Cr。sBALP 值 45.12~256.06 U/L, 平均值( $110.69 \pm 45.98$ ) U/L。两者平均值均显著高于正常值。

2.2.2 治疗前 NTX/Cr、BALP 水平与骨转移负荷的关系 32 例患者中小于3处骨转移的有9例,大于等于3处骨转移的有23例。小于3处骨转移者 uNTX/Cr 平均值( $70.06 \pm 49.07$ ) nmol/L BCE/mmol/L Cr, 大于等于3处骨转移者 uNTX/Cr 平均值( $132.76 \pm 75.95$ ) nmol/L BCE/mmol/L Cr, 两者比较有明显差异( $P=0.008$ )。小于3处骨转移者 sBALP 平均值( $87.00 \pm 26.42$ ) U/L, 大于等于3处骨转移 sBALP 平均值( $119.49 \pm 48.82$ ) U/L, 两者比较有明显差异( $P=0.028$ )。

2.2.3 治疗前 sNTX/Cr、sBALP 水平与疼痛强度的关系 32 例患者中轻度疼痛的有5例,中度疼痛的有7人,重度疼痛的有4人,uNTX/Cr 平均值分别是( $96.56 \pm 75.32$ ) nmol/L BCE/mmol/L Cr、( $157.05 \pm 56.92$ ) nmol/L BCE/mmol/L Cr、( $117.51 \pm 75.47$ ) nmol/L BCE/mmol/L Cr。sBALP 平均值分别是( $100.13 \pm 28.30$ ) U/L、( $143.73 \pm 54.23$ ) U/L、( $118.17 \pm 54.85$ ) U/L。治疗前 uNTX/Cr、sBALP 水平与疼痛强度无显著相关(图1)。

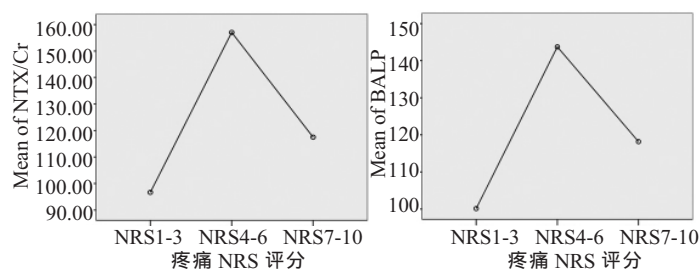


图1 治疗前 uNTX/Cr、sBALP 水平与疼痛强度的关系

Fig.1 Correlation between uNTX/Cr, sBALP and pain

2.2.4 治疗前后 NTX/Cr、BALP 水平的变化 32 例患者唑来膦酸治疗前、第一次(三周后)、第二次(六周

后)、第五次注射后(12周后)uNTX/Cr 值分别是( $129.17 \pm 82.19$ ) nmol/L BCE/mmol/L Cr、( $42.04 \pm 48.93$ ) nmol/L BCE/mmol/L Cr、( $43.33 \pm 38.74$ ) nmol/L BCE/mmol/L Cr、( $41.84 \pm 29.37$ ) nmol/L BCE/mmol/L Cr, 呈显著下降趋势( $P<0.001$ )。sBALP 值分别是( $116.66 \pm 53.26$ ) U/L、( $74.47 \pm 45.53$ ) U/L、( $68.41 \pm 42.28$ ) U/L、( $61.59 \pm 27.83$ ) U/L, 也呈显著下降趋势( $P<0.001$ )。

2.2.5 uNTX/Cr 与 SREs 的相关性 治疗前 NTX/Cr 浓度高于正常的有24例(75%),其中16例发生SREs,占66%;治疗前 NTX/Cr 浓度在正常范围内的有8例(25%),其中4例发生SREs,占50%,两组比较 SREs 发生率无显著差异( $P=0.388$ )。治疗前 NTX/Cr 浓度高于正常的24例患者,治疗后15例降至正常,其中发生SRES的有8例(53%);治疗后未降至正常的有9例,其中发生SRES的有8例(89%),两组比较差异显著( $P=0.039$ )。

2.2.6 sBALP 与 SREs 的相关性 治疗前 BALP 浓度高于正常的有26例(84%),其中16例发生SREs,占62%;治疗前 BALP 浓度在正常范围内的有5例(16%),其中3例发生SREs,占60%,两组比较 SREs 发生率无显著差异( $P=0.092$ )。治疗前 BALP 浓度高于正常的26例患者,治疗后16例降至正常,其中发生SRES的有8例(50%);治疗后未降至正常的有10例,其中发生SRES的有9例(90%),两组比较差异显著( $P=0.038$ )。

2.2.7 uNTX/Cr、sBALP 对骨转移后生存的影响 研究期间,32例患者中15例死亡(46%)。骨转移后中位生存时间7.5个月。单因素分析显示PS评分,化疗前LDH水平是影响实体瘤骨转移患者预后的因素。年龄,性别,体质量变化,NTX/Cr,BALP水平对生存率的影响无统计学意义(表1)

## 3 讨论

骨转移是肺癌常见并发症之一,肿瘤细胞到达骨组织微环境后产生多种细胞因子与骨组织所分泌细胞因子相互作用,破坏正常骨组织中成骨细胞/破骨细胞平衡,导致骨溶解及过量成骨。肺癌骨转移最常见的类型为破骨性骨转移。

唑来膦酸是第三代双膦酸盐类药物已广泛应用与恶性肿瘤骨转移的治疗<sup>[3]</sup>。它可以抑制破骨细胞的活化和增生,阻滞细胞周期,诱导破骨细胞凋亡,减少骨基质生长因子的释放或抑制癌细胞黏附于骨基质。从而减少和延缓骨转移并发症,缓解骨痛,并且对于各种肿瘤骨转移都有效。Coleman 等总结了在近年双膦酸盐的三项大型临床



表 1 32 例实体瘤骨转移患者单因素生存分析

Tab.1 Univariate survival analysis of 32 patients with osseous metastasis of solid tumors

Variable	No. of patient	P
Total	32	
Age		0.168
<60y	20	
≥60y	12	
Sex		0.464
Men	24	
Women	8	
ECOG PS		0.003
0-1	16	
2	16	
Baseline LDH		0.003
Normal, ≤245U/L	19	
Elevated, >245U/L	13	
Weight Loss		0.759
≤5%	16	
>5%	16	
Baseline NTX (nmol/L BCE/mmol/L Cr)		0.320
Normal ≤65	8	
Elevated, >65	24	
Baseline BALP(U/L)		0.936
Normal <73	5	
Elevated, ≥73	27	

研究显示唑来膦酸可以降低发生 SRE 的患者比例, 延迟至首次 SRE 时间<sup>[4]</sup>。Kohn 等在对 228 名日本女性乳腺癌骨转移患者唑来膦酸与安慰剂的随机对照研究中发现唑来膦酸有效降低了疼痛评分。本研究显示经唑来膦酸联合化疗、镇痛药物治疗患者疼痛 NRS 评分明显降低, 麻醉药用量减少, 前后对比差异有统计学意义。3 个月的唑来膦酸治疗期间无 SREs 发生。唑来膦酸的主要副反应为发热 (34%)、肌痛 (3%)、骨痛加重 (3%), 均出现在注射当天或第二天, 以 Ⅰ级为多, Ⅱ级较少 (3 人次)。发热均持续 24~48 h, 给予百服宁或地塞米松 1~2 次可缓解。肌痛、骨痛因持续时间较短无需加大止痛药用量。观察中无因副反应而停药者。唑来膦酸治疗 12 周后血钙、血肌酐浓度与治疗前相比无显著性差异, 治疗期间未发现明显的低血钙及肾功能损害。

放射性核素骨扫描的准确性、特异性差, 且影像学检查反映骨病变变化较慢, 制约了对疾病进展和疗效的监测<sup>[5-6]</sup>。一直以来骨代谢生物标记物因其采样简便、抗干扰能力好、改变早而做为除影像学检查外骨代谢性疾病的重要评价手段<sup>[7]</sup>。骨代谢生物标记物是骨吸收或骨生成过程中释放到血循环中的一些终末产物, 通过测定血、尿中骨代谢产物的含量可以了解骨代谢的状况。Ⅰ型胶原氨基末端肽 (NTX) 是Ⅰ型胶原纤维的分子间交联物质, 具有独特的氨基酸序列及交联 α2 氮端肽, 是骨分解破坏特异性最高的指标。

本研究 32 例以肺癌为主的实体瘤骨转移患者基线 uNTX/Cr 及 sBALP 均明显高于正常参考值, 证实了实体瘤骨转移患者存在骨代谢平衡紊乱, 而且往往溶骨与成骨同时并存。基线 uNTX/Cr 及 sBALP 浓度与骨转移负荷成正相关。>3 处骨转移者两值均明显高于 ≤3 处骨转移者, 其差异达到统计学意义。基线 uNTX/Cr 及 sBALP 浓度与疼痛程度无显著相关, 表现为疼痛 NRS 评分与两者浓度成非线性相关。治疗 3 个月时 uNTX/Cr 及 sBALP 水平明显降低, 而放射性核素全身骨显像 (ECT) 尚无明显改变。基线 uNTX/Cr 及 sBALP 升高的患者中, 5 次唑来膦酸治疗后降至正常者 SREs 的发病率低于未降至正常者。这一现象提示对于 5 次治疗后仍高于正常者是否应增加剂量或换药治疗。而降至正常者是否需继续用药有待进一步研究证实。王薇等<sup>[8]</sup>联合检测了 105 例乳腺癌和肺癌骨转移患者血清 NTX 和 BSP 发现, BSP 可能是肺癌和乳腺癌患者独立预后指标。本研究由于病例数量的限制, 未得出 NTX/Cr, BALP 水平和肺癌生存相关的结果。有待进一步扩大样本量, 探讨 NTX/Cr, BALP 骨转移分子机制的相互关系, 及其作为骨转移独立预后指标方面的潜力。

我们认为唑来膦酸联合化疗是肺癌骨转移的有效治疗方式, 安全性和耐受性良好。尿 NTX、血清 BALP 在肺癌骨转移的诊断及对治疗反应的监测及骨相关事件的预测方面有一定价值。

#### 参考文献:

- [1] Kodo O, Sabokbar A, Itonaga I, et al. Interleukin-6 and interleukin-1 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism [J]. Bone, 2003, 32(1): 1-7.
- [2] 刘巍, 冯莉. 成骨性骨转移的发生机制及其诊治现状 [J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34 (19): 1135-38.
- [3] Hong SJ, Cho KS, Cho HY, et al. A Prospective, multicenter, open-label trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory prostate cancer [J]. Yonsei Med J, 2007, 48(6): 1001-08.
- [4] Ferretti G, Fabi A, Carlini P, et al. Zoledronic acid - induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients [J]. Oncology, 2005, 69 (1): 35-7.
- [5] Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases [J]. Q J Nucl Med, 2001, 45(3): 53-64.
- [6] Peterson JJ, Ktansdorf MJ, O Connor MI. Diagnosis of occult bone metastases: positron emission tomography [J]. Clin Orthop, 2003, 415(10): 120-8.
- [7] Clemens JD, Herrick MV, Singer FR, et al. Evidence that serum NTX (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption [J]. Clin Chem, 1997, 43(11): 2058-63.
- [8] 王薇, 王雅杰, 傅强. 联合检测血清 NTX 和 BSP 对乳腺癌和肺癌骨转移的意义 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008, 15(5): 478-83.