

地舒单抗与唑来膦酸在实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤患者中应用效果和安全性 的Meta分析



甄路路¹, 刘学焱¹, 陈建琦², 杨海^{1,2}

1. 康复大学青岛中心医院药学部 (山东青岛 266042)

2. 中国海洋大学医药学院 (山东青岛 266003)

【摘要】目的 系统评价地舒单抗与唑来膦酸在实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤患者中的应用效果和安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、WanFang Data 和VIP数据库, 搜集地舒单抗与唑来膦酸在实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤患者中应用的随机对照试验(RCT), 检索时限均为建库至2023年11月21日。由2名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入5个RCT, 包括8 957例患者。Meta分析结果显示, 地舒单抗在推迟发生首次骨相关事件的时间[HR=0.85, 95%CI(0.80, 0.92), $P < 0.001$]和发生首次及后续骨相关事件的时间[HR=0.87, 95%CI(0.79, 0.96), $P=0.004$]方面优于唑来膦酸。地舒单抗组肾脏毒性[RR=0.70, 95%CI(0.58, 0.85), $P < 0.001$]、急性期反应[RR=0.46, 95%CI(0.40, 0.51), $P < 0.001$]、贫血[HR=0.91, 95%CI(0.85, 0.98), $P=0.008$]和食欲下降/厌食[RR=0.89, 95%CI(0.81, 0.98), $P=0.02$]的发生率低于唑来膦酸组, 但低钙血症的发生率更高[RR=1.72, 95%CI(1.49, 1.99), $P < 0.001$]。两组在总生存期、疾病进展时间、不良事件发生率和严重不良事件发生率方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 当前证据表明, 与唑来膦酸相比, 地舒单抗能显著延迟实体瘤骨转移和多发性骨髓瘤引起骨相关事件的时间; 在安全性方面, 地舒单抗导致肾毒性、急性期反应、贫血和食欲下降/厌食的风险较低, 但导致低钙血症的风险较高。

【关键词】地舒单抗; 唑来膦酸; 骨转移; 实体肿瘤; 多发性骨髓瘤; 骨相关事件; Meta分析; 随机对照试验

Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with solid tumors bone metastases and multiple myeloma: a meta-analysis

ZHEN Lulu¹, LIU Xuemao¹, CHEN Jianqi², YANG Hai^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao 266042, Shandong Province, China

2. School of Medicine, Ocean University of China, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Corresponding author: YANG Hai, Email: yanghq79@163.com

【Abstract】Objective To systematically review the efficacy and safety of denosumab and

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202311036

基金项目: 山东省药品临床综合评价项目(2021YZ014)

通信作者: 杨海, 博士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: yanghq79@163.com

zoledronic acid in patients with solid tumors bone metastases and multiple myeloma. **Methods** Pubmed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, WanFang Data and VIP databases were electronically searched for randomized controlled trials (RCTs) related to denosumab and zoledronic acid in the solid tumors bone metastases and multiple myeloma from inception to November 21, 2023. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, and Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 5 RCTs, involving 8 957 patients were included. The results of Meta-analysis showed that denosumab was effective in delaying the time to first bone-related event (SRE) (HR=0.85, 95%CI 0.80 to 0.92, $P<0.001$) and the time to first and subsequent SRE time (HR=0.87, 95%CI 0.79 to 0.96, $P=0.004$) were superior to zoledronic acid. Denosumab had lower incidence of nephrotoxicity (RR=0.70, 95%CI 0.58 to 0.85, $P<0.001$), acute phase response (RR=0.46, 95%CI 0.40 to 0.51, $P<0.001$), anemia (RR=0.91, 95%CI 0.85 to 0.98, $P=0.008$) and appetite decreased/anorexia (RR=0.89, 95%CI 0.81 to 0.98, $P=0.02$), but the incidence of hypocalcemia was higher (RR=1.72, 95%CI 1.49 to 1.99, $P<0.001$). There were no significant differences between denosumab and zoledronic acid in terms of overall survival, time to disease progression, incidence of adverse events and serious adverse events ($P>0.05$). **Conclusion** Current evidence shows that compared with zoledronic acid, denosumab can significantly delay SREs induced by solid tumors bone metastases and multiple myeloma. In terms of safety, the risk of denosumab-induced nephrotoxicity, acute phase reactions, anemia and decreased appetite/anorexia are lower, but the risk of denosumab-induced hypocalcemia is higher.

【Keywords】 Denosumab; Zoledronic acid; Bone metastasis; Solid tumors; Multiple myeloma; Bone-related events; Meta-analysis; Randomized controlled trial

骨转移是晚期实体瘤患者的并发症之一，常在乳腺癌、肺癌、前列腺癌等患者中发生，可致病理性骨折、脊髓压迫、骨痛、骨放疗等骨相关事件 (bone-related event, SRE) [1]。骨组织中成骨细胞与破骨细胞介导骨平衡，肿瘤细胞增殖破坏骨平衡，最终引起溶骨反应或成骨细胞损伤致骨形成减少 [2]。常用的骨靶向药物为双膦酸盐 (bisphosphonates, BPs) 和地舒单抗 [3]。2019 年 5 月，地舒单抗在我国获批上市用于治疗骨巨细胞瘤。2020 年 11 月，国家药品监督管理局批准地舒单抗注射液用于预防实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤引起的 SRE 的新适应证 [4]，可用于实体肿瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的治疗，以延迟或降低 SRE 的发生风险。地舒单抗是靶向核因子 κ B 受体活化因子配体的单克隆抗体，可阻止激活破骨细胞表面受体核因子 κ B 受体活化因子 (RANK)，抑制破骨细胞形成及存活，以降低骨吸收、发挥抗骨转移的作用。RANK 在乳腺癌、前列腺癌等肿瘤细胞上也有表达，地舒单抗可与肿瘤细胞的 RANK 受体结合，抑制肿瘤发生与转移，具有直

接杀伤肿瘤细胞的作用 [5]。此外，地舒单抗与抗肿瘤免疫治疗联合使用还能发挥协同作用 [6]。唑来膦酸治疗骨转移的作用机制主要是通过抑制破骨细胞活化、增殖从而抑制骨吸收，减少骨基质细胞因子释放或抑制肿瘤细胞黏附于骨基质，阻止肿瘤引起溶骨性损害及降低由骨转移所致的并发症发生率 [7]，其常与标准抗肿瘤药联用应用于实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤引起的骨骼损害。目前，尚无关于地舒单抗和唑来膦酸应用于实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤的系统评价。因此，本研究全面搜集地舒单抗和唑来膦酸应用于实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤疗效及安全性的相关文献进行 Meta 分析，以期临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

随机对照试验 (RCT)。

1.1.2 研究人群

实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤的患者，年

龄 ≥ 18 岁。

1.1.3 干预措施

试验组患者给予地舒单抗；对照组患者给予唑来膦酸；两组给药剂量、剂型、疗程不限。

1.1.4 结局指标

有效性结局指标：首次SRE时间、首次及后续SRE时间、总生存期、疾病进展时间。安全性结局指标：总体不良事件发生率、严重不良事件（临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件）发生率、急性期反应发生率、肾脏毒性发生率、颌骨坏死发生率、低钙血症发生率、新的原发性恶性肿瘤发生率等。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除：①重复发表的文献；②仅为相关研究方案的文献；③单纯介绍分析理论的文献；④缺少总生存率或SRE等相关数据的研究；⑤非中文、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、WanFang Data和VIP数据库，搜集地舒单抗与唑来膦酸应用于实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤的RCT，检索时限均为建库至2023年11月21日。检索采用主题词和自由词相结合的方式。中文检索词包括：地舒单抗、狄诺塞麦、唑来膦酸、骨转移、癌症、多发性骨髓瘤等；英文检索词包括：denosumab、zoledronic acid、bone metastasis、tumor、multiple myeloma等。以CNKI数据库为例，其具体检索策略见框1。

```
#1 地舒单抗 OR 狄诺塞麦 [主题词]
#2 恶性肿瘤 OR 癌症 OR 癌 OR 肿瘤 OR 实体肿瘤 [主题词]
#3 唑来膦酸 OR 双膦酸盐 [主题词]
#4 骨转移 OR 实体肿瘤骨转移 OR 骨相关事件 [主题词]
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4
```

框1 CNKI检索策略

Box 1. Search strategy in CNKI

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对，如遇分歧，则与第3名研究者共同讨论解决。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关的文献后，阅读文献全文，以确定最终是否纳入。资料提取的内容包括：①纳入研究

的基本信息，包括研究题目、第一作者、发表期刊等；②研究对象的基线特征；③干预措施的具体细节、疗程等；④偏倚风险评价的关键要素；⑤所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0中针对RCT的偏倚风险评价工具^[8]进行评价，共包括7个方面：①随机序列的产生方法；②分配隐藏；③研究者和患者双盲；④结局测量者盲法；⑤结果数据的完整性；⑥选择性报告研究结果；⑦其他来源偏倚。每个方面的评价结果均分为低风险、高风险和不清楚。

1.5 统计学分析

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。时间-事件数据采用风险比(HR)为效应指标，二分类变量采用相对危险度(RR)为效应指标，各效应量均给出其点估计值和95%CI。纳入研究结果间的异质性采用Q检验进行分析，同时结合I²定量判断异质性的程度。当P ≥ 0.1 ，I² $\leq 50\%$ 时，说明各研究间存在统计学异质性的可能性小，采用固定效应模型进行Meta分析；反之，则说明各研究间存在统计学异质性的可能性较大，则进一步分析异质性来源，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型进行Meta分析。采用逐项剔除纳入研究的方法进行敏感性分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献1054篇，通过逐步筛选，最终纳入5项研究^[9-13]，文献筛选流程见图1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

5项研究共计8957例患者，其中试验组4483例，对照组4474例，纳入研究的基本特征见表1。3项研究^[10-12]使用中央交互式语音响应系统随机分配，对应的选择偏倚均评为低风险，1项研究^[9]使用计算机生成随机序列，评为低风险，1项研究^[13]未报道具体的随机方法，仅描述采用“随机分组”，评为不清楚；所有研究对试验分配隐藏的相关描述不具体，对应的选择性偏倚评价结果均为不清楚；所有研究结果数据报告均完整，均未选择性报告研究结果，对应失访偏

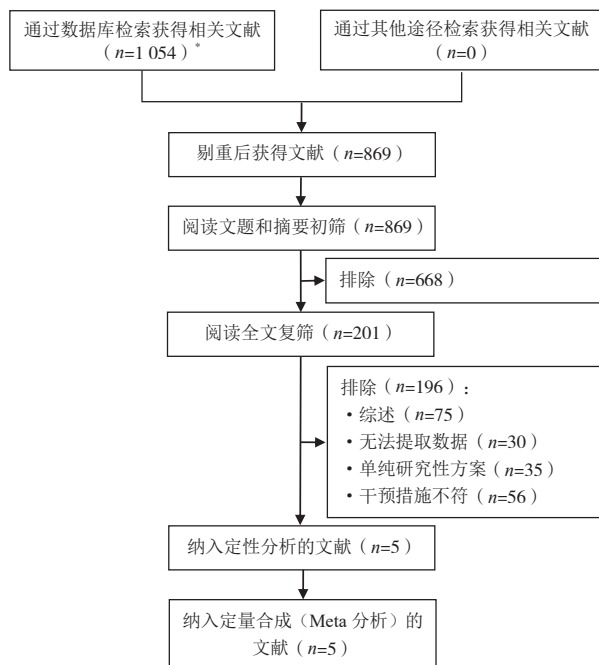


图1 文献筛选流程

Figure 1. Literature screening process and results

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=110)、Embase (n=101)、Web of Science (n=646)、Cochrane Library (n=40)、CNKI (n=54)、WanFang Data (n=82)、VIP (n=21)。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Baseline characteristics of included studies

纳入研究	国家	癌症类型	样本量 (T/C)	年龄 (T/C, 岁)	干预措施		研究时长 (月)	结局指标
					T	C		
Fizazi 2011 ^[9]	法国	前列腺癌	943/945	71(64~77)/71(66~77)	地舒单抗 120 mg	唑来膦酸 4 mg	33	①②③④⑤⑥
Henry 2011 ^[10]	美国	实体瘤或多发 性骨髓瘤 ^a	878/878	60(18~89)/61(22~87)	地舒单抗 120 mg	唑来膦酸 4 mg	34	①②③④⑤⑥
Henry 2014 ^[11]	美国	各种实体瘤 ^b	792/786	59(18~89)/61(22~87)	地舒单抗 120 mg	唑来膦酸 4 mg	34	①②③④⑤⑥
Raje 2018 ^[12]	美国	多发性骨髓瘤	850/852	63(29~91)/63(31~89)	地舒单抗 120 mg	唑来膦酸 4 mg	50	①②③④⑤⑥
Stopeck 2010 ^[13]	美国	乳腺癌	1 020/1 013	57(49~65)/56(49~65)	地舒单抗 120 mg	唑来膦酸 4 mg	41	①②③④⑤⑥

注：T：试验组；C：对照组；^a不包括乳腺癌或前列腺癌；^b不包括多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌；结局指标：①首次SRE时间；②首次及后续SRE时间；③总生存期；④疾病进展时间；⑤总体不良事件发生率；⑥严重不良事件发生率。

2.3.4 药品不良事件发生率

共纳入 5 项研究^[9-13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示，地舒单抗组和唑来膦酸组的总体不良事件发生率 [RR=0.99, 95%CI (0.99, 1.00), P > 0.05] 和严重不良事件发生率 [RR=0.97, 95%CI (0.94, 1.01), P > 0.05] 差异无统计学意义，见图 6、图 7。

倚和报告偏倚均评为低风险；所有研究均不清楚是否存在其他偏倚来源，见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 SRE 时间

共纳入 5 项研究^[9-13]。Meta 分析结果显示，地舒单抗组在延迟首次 SRE 时间 [HR=0.85, 95%CI (0.80, 0.92), P < 0.001] 和首次及后续 SRE 时间 [HR=0.87, 95%CI (0.79, 0.96), P=0.004] 方面明显优于唑来膦酸组，差异均有统计学意义，见图 2、图 3。

2.3.2 总生存期

共纳入 5 项研究^[9-13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示，地舒单抗组和唑来膦酸组的总生存期差异无统计学意义 [HR=0.96, 95%CI (0.90, 1.02), P > 0.05]，见图 4。

2.3.3 疾病进展时间

共纳入 5 项研究^[9-13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示，地舒单抗组和唑来膦酸组的疾病进展时间差异无统计学意义 [HR=0.99, 95%CI (0.94, 1.04), P > 0.05]，见图 5。

两组患者的肾毒性、急性期反应、低钙血症、贫血、食欲下降 / 厌食等不良事件发生率比较，差异均有统计学意义 (P < 0.05)；两组患者的颌骨坏死、新的原发性恶性肿瘤、病理性骨折、背疼、恶心、疲劳、便秘等不良事件发生率差异均无统计学意义 (P > 0.05)，见表 3。

表2 纳入研究的偏倚风险评价结果

Table 2. Risk of bias in the included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
			研究者和患者	结局测量者			
Fizazi 2011 ^[9]	计算机随机	不清楚	低风险	低风险	完整	无	不清楚
Henry 2011 ^[10]	中央交互式语音响应系统随机分配	不清楚	低风险	低风险	完整	无	不清楚
Henry 2014 ^[11]	中央交互式语音响应系统随机分配	不清楚	低风险	低风险	完整	无	不清楚
Raje 2018 ^[12]	中央交互式语音响应系统随机分配	不清楚	低风险	低风险	完整	无	不清楚
Stopeck 2010 ^[13]	不清楚	不清楚	低风险	低风险	完整	无	不清楚

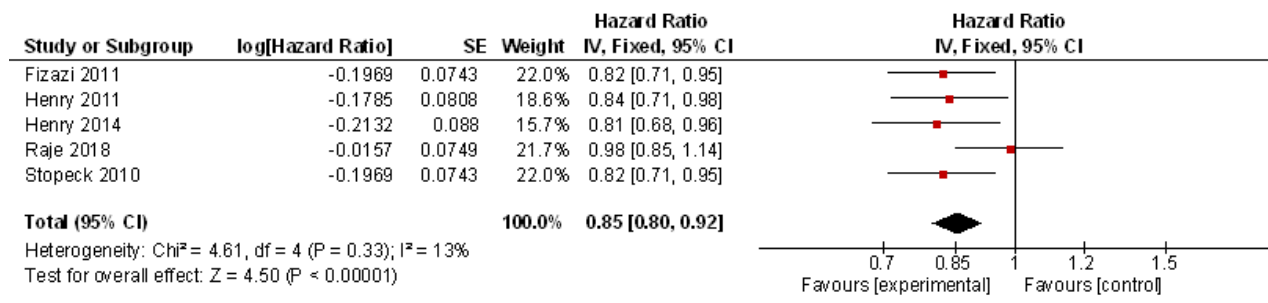


图2 地舒单抗组与唑来膦酸组首次SRE时间比较的Meta分析

Figure 2. Meta-analysis of time to first SRE comparing denosumab group with zoledronic acid group

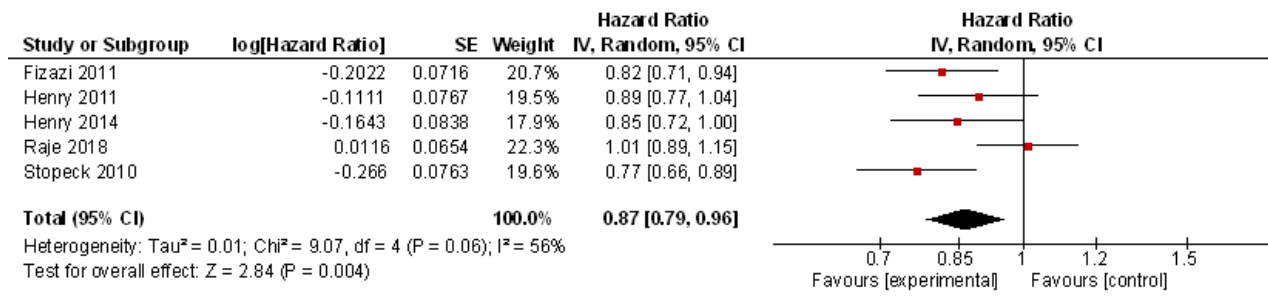


图3 地舒单抗组与唑来膦酸组首次及后续SRE时间比较的Meta分析

Figure 3. Meta-analysis of time to first and subsequent SRE between denosumab group and zoledronic acid for solid group

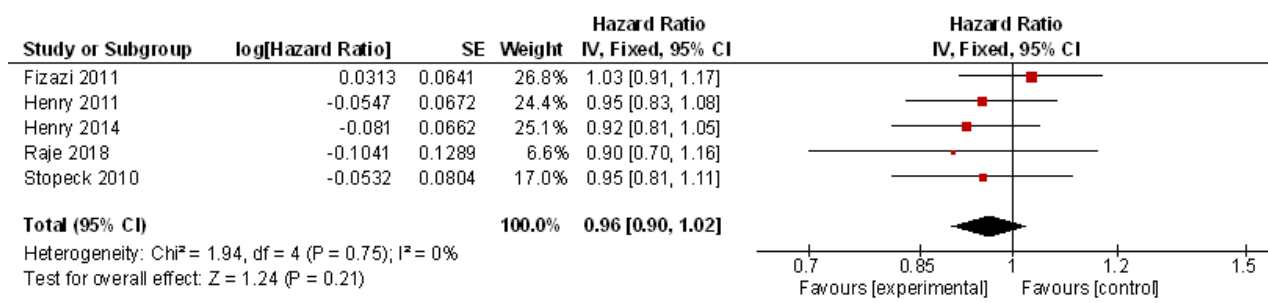


图4 地舒单抗组与唑来膦酸组总生存期比较的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of overall survival between denosumab group and zoledronic acid group

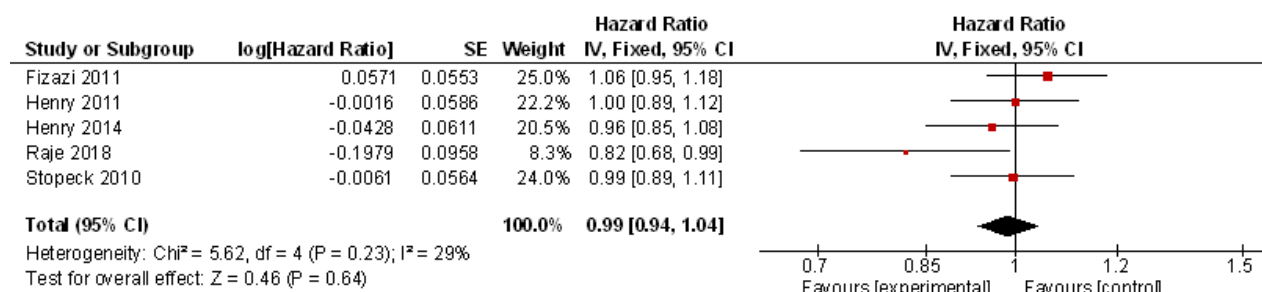


图5 地舒单抗组与唑来膦酸组疾病进展时间比较的Meta分析

Figure 5. Meta-analysis of disease progression time between denosumab group and zoledronic acid group

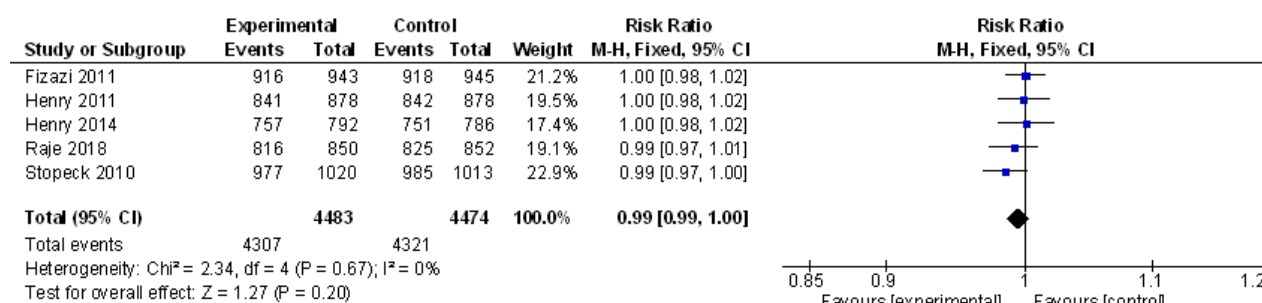


图6 地舒单抗组与唑来膦酸组总体不良事件发生情况比较的Meta分析

Figure 6. Meta-analysis of overall adverse events between denosumab group and zoledronic acid group

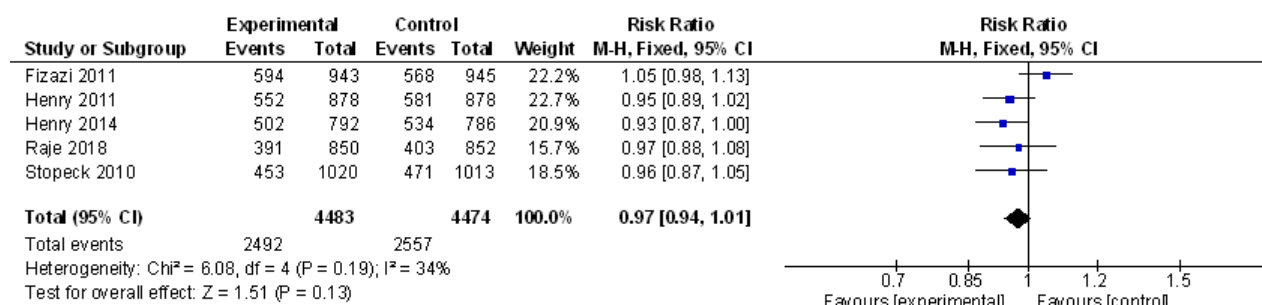


图7 地舒单抗组与唑来膦酸组严重不良事件发生情况比较的Meta分析

Figure 7. Meta-analysis of the occurrence of serious adverse events between denosumab group and zoledronic acid group

表3 地舒单抗组与唑来膦酸组具体不良事件发生率比较的Meta分析结果

Table 3. Meta-analysis results of the incidence of specific adverse events between denosumab group and zoledronic acid group

不良事件	纳入研究数	发生例数/总例数		异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		试验组	对照组	I ² (%)	P		RR (95%CI)	P
肾毒性	5 ^[9-13]	403/4 483	562/4 474	57	0.05	随机	0.70 (0.58, 0.85)	<0.001
急性期反应	5 ^[9-13]	348/4 483	762/4 474	36	0.18	固定	0.46 (0.40, 0.51)	<0.001
颌骨坏死	5 ^[9-13]	93/4 483	70/4 474	0	0.47	固定	1.33 (0.98, 1.80)	0.070
新的原发性恶性肿瘤	5 ^[9-13]	23/4 483	15/4 474	0	0.42	固定	1.53 (0.80, 2.93)	0.200
低钙血症	5 ^[9-13]	456/4 483	265/4 474	49	0.09	固定	1.72 (1.49, 1.99)	<0.001
病理性骨折	4 ^[9-11,13]	488/3 633	528/3 622	0	0.92	固定	0.93 (0.83, 1.04)	0.180

续表3

不良事件	纳入研究数	发生例数/总例数		异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		试验组	对照组	I^2 (%)	P		RR (95%CI)	P
贫血	5 ^[9-13]	1 090/4 483	1 194/4 474	49	0.10	固定	0.91 (0.85, 0.98)	0.008
背疼	3 ^[9-11]	626/2 613	656/2 609	52	0.12	随机	0.94 (0.82, 1.08)	0.400
食欲下降/厌食	3 ^[9-11]	583/2 613	651/2 609	16	0.30	固定	0.89 (0.81, 0.98)	0.020
恶心	4 ^[9-11,13]	1 095/3 633	1 128/3 622	32	0.22	固定	0.97 (0.90, 1.04)	0.330
疲劳	4 ^[9-11,13]	961/3 633	964/3 622	42	0.16	固定	0.99 (0.92, 1.07)	0.850
便秘	5 ^[9-13]	594/4 483	647/4 474	0	0.91	固定	0.92 (0.83, 1.01)	0.070

2.4 敏感性分析

敏感性分析结果显示, 严重不良事件发生率、背疼发生率、恶心发生率的 Meta 分析中剔除 Fizazi 2011^[9] 研究、颌骨坏死发生率和食欲下降的 Meta 分析中剔除 Henry 2011^[10] 或 Henry 2014^[11] 研究、贫血发生率的 Meta 分析中剔除 Henry 2011^[10] 或 Stopeck 2010^[13] 研究导致结果相反, 可能与纳入文献较少有关; SRE 时间、首次及后续 SRE 时间、总生存期、疾病进展情况、总体不良事件发生率等其他结局指标的合并效应量无实质性的改变。提示除严重药品不良事件、颌骨坏死、贫血、背疼、食欲下降、恶心发生率外, 其他结局指标的 Meta 分析稳定性较好。

3 讨论

研究^[5]显示, 在诊断出乳腺癌、前列腺癌或肺癌的骨转移后, 开始使用地舒单抗的患者比开始使用 BPs 的患者有更大的药物持久性、更长的停药时间、更好的依从性和更低的转换率。唑来膦酸是首个用于减少 SRE 的强效 BPs 类骨改良药物, 并常作为评价新的骨靶向药物的阳性对照药。BPs 能紧密地吸附在羟磷灰石的表面, 被破骨细胞吸收并干扰其特定的生化过程, 抑制破骨细胞活性, 诱导破骨细胞的凋亡, 阻断破骨细胞介导的骨质破坏^[3], 但临床研究^[14]未发现其能使患者生存获益, 且因存在肾毒性问题, 其在肾功能受损患者中的应用受到限制。

本研究关于疗效的结果显示, 与唑来膦酸相比, 地舒单抗显著延长实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤患者首次出现 SRE 的时间, 与 Fizazi 等^[9]和 Lipton 等^[15]研究结果一致。Smith 等^[16]研究证明, 地舒单抗与安慰剂相比, 能显著延长患者骨转移的生存期。本研究显示, 在总生存期和疾

病进展时间上, 地舒单抗和唑来膦酸两组间并无差异性, 这与 Jiang 等^[17]的研究中, 总生存期 [HR=0.97, 95%CI (0.90, 1.05), $P=0.45$] 和疾病进展时间 [HR=1.01, 95%CI (0.94, 1.07), $P=0.86$] 结果一致, 说明地舒单抗在延长实体瘤骨转移和多发性骨髓瘤患者的生存期和疾病进展方面与唑来膦酸相比未表现出显著优势。

本研究安全性方面的结果显示, 地舒单抗和唑来膦酸引起的总体不良事件发生率和严重不良事件发生率上无差异性, 说明两者的安全性相当。与唑来膦酸相比, 地舒单抗出现肾毒性问题较少, 在使用地舒单抗治疗期间, 无须对患者进行肾功能监测^[18]。本研究结果显示, 地舒单抗引起的肾毒性发生率显著低于唑来膦酸, 与 Anderson 等^[19]和 Stopeck 等^[13]研究结果一致, 说明地舒单抗与唑来膦酸相比肾毒性较低, 这可能是由于唑来膦酸主要经肾脏排泄, 而地舒单抗通过非特异性网状内皮系统代谢。但使用地舒单抗前后也应监测患者肾功能和电解质水平, 及时调整用药结构。本研究发现, 地舒单抗较唑来膦酸更容易导致低钙血症, 因此, 在使用地舒单抗治疗前建议补充维生素 D 和钙剂, 并应在治疗期间监测血钙水平。颌骨坏死是与骨靶向治疗有关的一种严重不良事件^[20]。接受地舒单抗治疗的患者颌骨坏死发生率比唑来膦酸更高, 因此, 在使用骨靶向治疗前应稳定口腔疾病并保持好口腔卫生, 这与 Fizazi 等^[9]的研究结果一致。

采用逐项剔除纳入研究的方法对各个评价指标进行敏感性分析发现, 严重不良事件发生率、背疼、恶心、颌骨坏死和食欲下降、贫血发生率的 Meta 分析中剔除相关研究导致结果相反, 可能与纳入文献较少有关, 其他结局指标的 Meta 分析稳定性较好。虽然纳入的 5 个 RCT 方法学质量较

高,其结果的可信度较好,但本研究仍存在一些局限性:①纳入研究的数量较少,对实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤分别作亚组分析后则研究更少,导致其亚组分析的结果意义有限;②纳入的 5 项研究中,4 项研究来源于美国,1 项研究来源于法国,大部分研究对象为外国患者,因此所得结果是否对于我国人群完全适用无法得知。虽然地舒单抗在治疗效果方面的优越性得到初步证实,但也有待于今后更多高质量研究予以验证。

综上所述,当前证据表明,与唑来膦酸相比,地舒单抗能显著延迟实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤引起的 SRE。在安全性方面,使用地舒单抗导致的肾毒性、急性期反应、贫血和食欲下降/厌食等不良事件发生率均显著低于唑来膦酸,但导致的低钙血症发生率显著高于唑来膦酸。地舒单抗在实体瘤骨转移和多发性骨髓瘤患者中应用的效果和安全性优于唑来膦酸。

参考文献

- 1 Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the bone in cancer metastasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(12): 2099–2113. DOI: 10.1002/jbmr.3618.
- 2 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺学组,中国抗癌协会国际医疗交流分会.骨改良药物安全性管理专家共识[J].*中华肿瘤杂志*, 2021, 43(6): 622–628. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210413-00312.
- 3 钟红,邓慧远,周义录,等.骨靶向药物双膦酸盐和地舒单抗治疗实体瘤骨转移的研究进展[J].*中南药学*, 2021, 19(10): 2118–2122. [Zhong H, Deng HY, Zhou YL, et al. Research progress of bone-targeting drugs bisphosphonates and disulfiramab in the treatment of bone metastases from solid tumors[J]. *Zhongnan Pharmacology*, 2021, 19(10): 2118–2122.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.10.022.
- 4 中国抗癌协会泌尿生殖系肿瘤专业委员会.地舒单抗在前列腺癌骨转移患者中的临床应用规范[J].*肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(3): 17–21. DOI: 10.12151/JMCM.2021.03-04.
- 5 Anastasilakis AD, Toulis KA, Polyzos SA, et al. RANKL inhibition for the management of patients with benign metabolic bone disorders[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(8): 1085–1102. DOI: 10.1517/13543780903048929.
- 6 李冰皓,严晓波,柳萌,等.骨巨细胞瘤的免疫微环境及其对地舒单抗治疗的提示[J].*中华骨科杂志*, 2021, 41(16): 1081–1089. [Li BH, Yan XB, Liu M, et al. The immune microenvironment of giant cell tumor of bone and its implication for disulfiramab therapy[J]. *Chinese Journal of Orthopaedics*, 2021, 41(16): 1081–1089.] DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20210405-00281.
- 7 董梅,焦顺昌,李进,等.唑来膦酸治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤中重度骨痛的 III 期临床研究[J].*中华肿瘤杂志*, 2008, 30(3): 215–220. [Dong M, Jiao SC, Li J, et al. Phase III clinical study of zoledronic acid in the treatment of pain induced by bone metastasis from solid tumor or multiple myeloma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2008, 30(3): 215–220.] DOI: 10.3321/j.issn:0253-3766.2008.03.014.
- 8 Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL]. (2011–03) [2020–12–31]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- 9 Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study[J]. *Lancet*, 2011, 377(9768): 813–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6.
- 10 Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): 1125–1132. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.3304.
- 11 Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(3): 679–687. DOI: 10.1007/s00520-013-2022-1.
- 12 Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 370–381. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X.
- 13 Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases

- in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35): 5132–5139. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.7101.
- 14 Diel I, Ansorge S, Hohmann D, et al. Real-world use of denosumab and bisphosphonates in patients with solid tumours and bone metastases in Germany[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(11): 5223–5233. DOI: 10.1007/s00520-020-05357-5.
- 15 Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(16): 3082–3092. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.08.002.
- 16 Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9810): 39–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9.
- 17 Jiang L, Cui X, Ma H, et al. Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 400. DOI: 10.1186/s13018-021-02554-8.
- 18 Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 118(1): 81–87. DOI: 10.1007/s10549-009-0352-y.
- 19 Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. *J Oncol Pract*, 2018, 36(8): 812–818. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6402.
- 20 Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments[J]. *Support Care Cancer*, 2006, 14(5): 408–418. DOI: 10.1007/s00520-005-0913-5.

收稿日期: 2022年10月13日 修回日期: 2023年12月27日
本文编辑: 杨燕 冼静怡