

文章编号:1672-3384(2005)-03-0049-05

双膦酸盐治疗恶性肿瘤骨转移的研究进展

【作者】 张少华 江泽飞

军事医学科学院附属医院 (北京 100039)

【中图分类号】 R738.1;R979.19

【文献标识码】 B

骨转移是恶性肿瘤常见并发症,很多实体瘤都有可能发生骨转移,并导致骨痛、高钙血症、病理性骨折和脊髓压迫等骨相关事件(skeletal-related events, SRE)。乳腺癌、前列腺癌和肺癌患者中骨转移尤其常见,据估计,高达85%的晚期前列腺癌、肺癌或乳腺癌患者会发生骨转移。在多发性骨髓瘤患者中,骨转移是影响患者生活质量主要因素,大约80%的患者在确诊时就有明确的骨受累证据^[1-7]。

目前骨转移的治疗原则包括:①预防性和治疗性矫形手术仍然是治疗骨转移的重要手段,其可以用于负重病灶的治疗;②外照射和核素治疗有助于缓解疼痛及对于重要部位病变的控制;③化疗等全身治疗手段也是治疗骨转移的主要手段;④双膦酸盐类药物可以控制疼痛及减少SRE^[8]。

1 双膦酸盐治疗恶性肿瘤骨转移的作用机制

双膦酸盐是一组以焦磷酸盐结构为基础的化合物,20世纪70年代,国外发现存在于血浆和尿液中的焦磷酸盐有抑制异位钙化作用,但焦磷酸盐口服给药无效,而注射给药又迅速被酶水解。因而以双膦酸盐的P-C-P结构取代焦磷酸盐中的P-O-P,既能增加对水解酶的稳定性,又改变了生物学和药代动力学性质。因此,自1987年美国开发第一个产品伊替膦酸钠,随后引发一系列新型双膦酸盐药物的开发和研制,目前已有三代共计30多种,其中7种已经应用于临床或正在进行临床试验。

正常情况下,成年人破骨细胞与成骨细胞活性相当,两者处于动态平衡中。骨代谢异常情况下,例如恶性肿瘤骨转移、多发性骨髓瘤、骨质疏松症等,破骨细胞活性增加,造成骨吸收增加。双膦酸

盐通过抑制破骨细胞的活性,成为恶性肿瘤引起的高钙血症和绝经后骨质疏松的标准治疗。近年来,在恶性肿瘤骨转移的患者中,双膦酸盐已经成为缓解疼痛和减少骨折的标准治疗药物^[9]。

双膦酸盐影响破骨细胞再吸收的作用机制可能有:①直接改变破骨细胞的形态学,干扰成熟破骨细胞的功能。首先阻止破骨细胞的前体细胞黏附于骨组织,进而对破骨细胞的数量和活性产生直接的影响;②与骨基质理化结合,直接干扰骨骀吸收;③直接抑制破骨细胞介导的细胞因子如IL-6、TNF的产生。此外有研究表明,双膦酸盐还可通过抑制成骨细胞对骨溶解的过程发挥作用,抑制成骨细胞产生的细胞因子而阻止破骨细胞的修复,或诱导破骨细胞的凋亡。原先认为双膦酸盐只有抑制破骨细胞的作用,对肿瘤细胞没有抑制作用。但近年来研究显示,无论是体外还是临床研究均显示双膦酸盐对肿瘤细胞有直接的抑制作用^[10]。体外及动物实验显示,部分双膦酸盐药物与阿霉素等细胞毒药物存在协同作用^[11,12],并且与给药顺序和作用时间有关^[12]。

双膦酸盐的活性基本结构为P-C-P,碳原子含有两个取代基团——R₁和R₂,R₁主要参与双膦酸盐与骨矿化基质的结合,R₂则与其生物活性有关。各种制剂的作用强度取决于碳原子上取代侧链的类型。双膦酸盐分为三代:第一代的侧链为直链烃,包括伊替膦酸钠和氯屈膦酸钠;第二代的侧链引入氨基,包括帕米膦酸钠、阿伦膦酸、伊班膦酸等;第三代的侧链具有环状,包括最新上市的唑来膦酸。

唑来膦酸最初被 FDA 批准用于治疗恶性高钙血症, 2002 年 2 月又被批准用于治疗肿瘤骨转移。其适应证包括: 在有骨受累的晚期恶性肿瘤患者中用于预防 SRE, 或者用于治疗恶性肿瘤引起的高钙血症。推荐剂量为 4mg, 加入 100mL 溶液中, 15min 静脉滴注, 每 3 周或 4 周一次。常规给予患者每天口服钙剂 500mg 和补充维生素 D 400 IU。最常见不良事件包括流感样症状 (发热、关节痛、肌痛或骨痛)、疲乏、胃肠道反应、贫血、虚弱、呼吸困难和水肿等; 总体耐受性与帕米膦酸基本相似, 严重事件的发生率较低, 但需注意监测肾功能^[13]。

2 双膦酸盐治疗恶性肿瘤骨转移的临床现状

①双膦酸盐可治疗恶性肿瘤高钙血症及骨转移疼痛; ②可预防 SRE 的发生, 使用时机为诊断骨转移后应用, Meta 分析显示至少应用 6 个月才能降低 SRE 发生率^[14]; 对于仅有骨扫描异常、无影像学确诊、无痛者不用; 仅有骨外转移不用; ③临床和临床前研究显示有直接抗肿瘤作用, 很多用于预防骨转移的辅助治疗的临床试验正在进行中; ④可以在早期阶段预防骨密度的降低。

3 用于预防和治疗 SRE

三项大规模的随机、双盲、多中心临床试验的结果表明, 与抗肿瘤治疗联合, 每 3 周或 4 周使用一次唑来膦酸后, 能有效地治疗多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺瘤和其他实体瘤继发的骨转移所引起的骨骼并发症。

3.1 010 试验^[15]

1 152 例多发性骨髓瘤患者或乳腺癌骨转移患者入组, 随机分为: 唑来膦酸组 564 例, 帕米膦酸组 588 例, 使用 12 个月的唑来膦酸 4mg 或帕米膦酸 90mg 治疗后, SRE 的发生率相似, 不过接受唑来膦酸治疗的患者中需要进行骨放疗的比例少于帕米膦酸治疗者 (分别为 15% 和 20%; $P=0.031$)。尽管两个治疗组至首次发生 SRE 中位时间相似, 但在有溶骨型病变的乳腺癌骨转移亚组患者中, 唑来膦酸比帕米膦酸更明显地延缓发生 SRE 的时间 (中位时间分别为 310d 和 174d; $P=0.013$)。两种药物都能使疼

痛减轻, 对疾病进展和生存的影响相似。这项研究在乳腺癌患者中进行了为期 12 个月的扩展试验, 结果表明, 与帕米膦酸相比, 唑来膦酸能降低 SRE 的发生风险, 比帕米膦酸组低 18% ($P=0.042$)。

3.2 039 试验^[16]

643 例前列腺癌骨转移病人随机分为: 唑来膦酸 4mg 治疗组 214 例, 唑来膦酸 8mg 治疗组 221 例, 安慰剂组 208 例, 唑来膦酸 8mg 治疗组因肾功能安全性问题后来减量为 4mg。3 组中完成 15 个月治疗的比例分别为 38%、28% 和 31%。在降低 SRE 发生率方面, 治疗组明显强于安慰剂组 (安慰剂组为 44.2%, 4mg 唑来膦酸组和 8mg 唑来膦酸组分别为 33.2% 和 38.5%, 与安慰剂组比较 P 值分别为 0.021 和 0.222)。与安慰剂相比, 唑来膦酸治疗后能使骨骼并发症的发生时间显著延长 (中位时间安慰剂组为 321d, 4mg 和 8mg 治疗组分别为 ≥ 420 d 和 363d, P 值分别为 0.011 和 0.491)。尽管唑来膦酸治疗组和安慰剂组患者的生活质量都有所下降, 但用唑来膦酸 4mg 治疗后患者生活质量降低的程度似乎要小一些。在疾病进展或生存期方面, 没有明显的组间差异。

3.3 011 试验^[17]

773 例有溶骨型骨转移的非小细胞肺癌 (NSCLC) 或者其他实体瘤患者, 随机分为唑来膦酸 4mg 组、唑来膦酸 8mg 组和安慰剂组, 后来 8mg 组减量为 4mg。研究主要终点为发生 SRE 的百分比, 次要终点为首次发生 SRE 的时间, SRE 年发生率等。在 21 个月的唑来膦酸治疗中, 唑来膦酸治疗组患者发生 SRE 的比例低于安慰剂组, 其中 4mg 组、8mg 组和安慰剂组分别为 39%、36% 和 46%, 与安慰剂组比较 P 值分别为 0.127 和 0.023。治疗组能使首次发生 SRE 的时间后延 81d (中位时间为 236d, 安慰剂组为 155d, $P=0.009$)。唑来膦酸治疗组发生 SRE 的年发生率明显低于安慰剂组, 分别为 1.74% 和 2.71%, $P=0.012$ 。同时治疗组能使 NSCLC 患者的 SRE 发生风险降低 31%, 风险指数 (HR) 0.693, $P=0.003$, 并能降低 NSCLC 以外的

其他实体瘤患者的骨骼并发症发生率。就安全性方面,唑来膦酸长期应用后耐受性好。

与帕米膦酸直接比较,唑来膦酸是唯一能降低发生SRE风险的双膦酸盐;对于前列腺癌,氯屈膦酸、依替膦酸和帕米膦酸等只能短暂姑息性止痛,而唑来膦酸是既能显著止痛,同时又能降低SRE发生率和延长首次SRE时间;而且可以应用于包括肺癌和肾癌在内的其他实体瘤。

4 用于预防骨转移的辅助治疗

英国 Trevor Powels 一项随机双盲多中心研究^[18],1989~1995年,1 069例乳腺癌病人均接受了手术、放疗、化疗、他莫西芬(根据需要采用)治疗,在术后6个月内随机双盲分为氯膦酸二钠组(1 600mg/d)和安慰剂对照组,进行为期两年的治疗,中位随访时间2 007d。主要观察终点:骨转移和其他部位转移的发生率及其生存率。结果显示:在治疗期间,试验组骨转移发生率明显减少(氯膦酸二钠组 $n=12$ 人;安慰剂组 $n=28$ 人,HR 0.44;95% CI 0.22~0.86; $P=0.016$);但在全部随访期中,两组骨转移的发生率没有明显的差异(氯膦酸二钠组 $n=63$ 人;安慰剂组 $n=80$ 人,HR 0.77;95% CI 0.56~0.108; $P=0.127$)。但试验组较对照组死亡率明显降低(氯膦酸二钠组 $n=98$ 人;安慰剂组 $n=129$ 人, $P=0.047$)。结果提示:氯膦酸二钠用于原发性乳腺癌手术病人可减少骨转移的发生(尽管仅在治疗期间具有统计学意义),并可明显降低死亡率。尽管样本量及随访时间有待进一步扩大及延长,但这是迄今为止唯一在术后辅助治疗能显著降低死亡率的双膦酸盐类药物。此外也有小样本的研究显示,帕米膦酸用于预防骨转移,可以降低骨转移的发生率或者推迟发生骨转移的时间,特别是对于淋巴结转移 ≥ 4 个以上的高危患者^[19]。唑来膦酸用于术后预防复发骨转移的临床试验正在进行中。

5 用于早期预防骨密度的降低

目前唑来膦酸用于预防乳腺癌术后妇女骨密度下降的临床试验正在进行中。该试验是一项随机开

放国际多中心研究,32个国家的150个中心参加,预计入组900例,已于2004年7月入组结束。该试验评价唑来膦酸预防绝经后激素受体阳性乳腺癌患者接受5年的来曲唑(2.5mg/d)骨密度(BMD)降低的疗效,主要终点指标为12个月的腰椎BMD;次要终点指标为髌部BMD、骨折、骨代谢标记物和无病生存等。随机分为来曲唑联合即刻唑来膦酸组和先用来曲唑,出现BMDT评分 ≤ -2 SD或临床骨折或36月时无症状骨折时加用的延迟唑来膦酸组。

基于以上结果,抗肿瘤的联合治疗中,唑来膦酸有可能作为常规用药,以减少伴有骨受累的晚期恶性肿瘤患者的骨骼并发症。

【参考文献】

- [1] Pelger RCM, Soerdjbalie - Maikoe V, Hamdy NAT. Strategies for management of prostate cancer - related bone pain. *Drugs Aging*, 2001, 18(12): 899~911
- [2] Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence - based review. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 1218~1225
- [3] Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol*, 2000, 18(6): 1378~1391
- [4] Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*, 1997, 69(1~2): 1~18
- [5] Body JJ, Mancini I. Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? *Support Care Cancer*, 2002, 10(5): 399~407
- [6] Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2002, 20(17): 3719~3736
- [7] 闫敏,宋三泰,江泽飞,等. 乳腺癌骨转移的临床病程. *中国骨肿瘤骨病*, 2003, 2: 221~224
- [8] Hortobagyi GN. Novel approaches to the management of bone metastases in patients with breast cancer. *Semin Oncol*, 2002, 29: 134~144

(下转第18页)

心。长效钙拮抗剂没有增加心肌梗死的风险,且减少新发心力衰竭达29%。ACTION试验确立了钙拮抗剂的安全性,证实了钙拮抗剂治疗稳定型心绞痛的效益,它还表明,硝苯地平控释片特别适用于合并有高血压的慢性冠心病患者(施仲伟.中国医学论坛报网络版,2004.12.16)。

4.4 CAMELOT/NORMALISE 研究是在血压正常($<140/90\text{mmHg}$)的冠心病患者中,比较苯磺酸氨氯地平、依那普利对降低血栓事件的影响及抗动脉粥样硬化作用;该研究揭示,稳定性冠心病患者在已接受充分的现代治疗基础上,再接受氨氯地平治疗,可进一步获得显著心血管益处;氨氯地平治疗稳定性心绞痛、冠心病,不仅适用于血压升高的患者,而且适用于血压不高且收缩压 $<130\text{mmHg}$ 的患者;亚组分析表明,氨氯地平联合他汀类药物(阿托伐他汀)在治疗稳定性冠心病、改善预后方面有协同叠加作用。该试验首次提供了一个重要信息,即降压可降低动脉粥样硬化病变的进展,降压作用和幅度可能直接影响斑块的进程。研究首次通过临床试验证明,苯磺酸氨氯地平具有抗动脉粥样硬化作用,从而可以更全面地治疗心血管疾病(胡大一,张维忠.中国医学论坛报网络版,2004.12.23)。

我们早已进入了循证医学时代,如何解读临床试验,用试验的结果指导临床实践,是我们亟待解

决的重要问题。

【参考文献】

- [1] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patient with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 1998, 351: 1755 ~ 1762
- [2] The SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*, 1991, 265: 3255
- [3] 中国高血压防治指南 2004 年修订版实用本.《中国高血压防治指南》修订编委会, 2004, 10
- [4] WHO - ISH guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17: 151 ~ 183
- [5] 党爱民, 刘国仗. 高血压病的治疗进展. *临床内科杂志*, 1999, 16(1): 4
- [6] 胡大一, 许玉韵. 高血压与冠心病. *临床内科杂志*, 1999, 16(1): 7
- [7] CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II: A randomised trial. *Lancet*, 1999, 353: 9 ~ 13
- [8] Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of ACEI compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet*, 1999, 353: 611
- [9] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effect of an ACEI ramipril, on cardiovascular events in high-risk pt. The HOPE Investigators. *New E J MED*, 2000, 342: 145
- [9] Coukell AJ, Markham A. Pamidronate: a review of its use in the management of osteolytic bone metastases, tumour-induced hypercalcaemia and Paget's disease of bone. *Drugs Aaig*, 1998, 12: 149 ~ 168
- [10] Coleman R E, et al. Bisphosphonates for the prevention of bone metastases. *Semin Oncol*, 2003, 29(6 Suppl. 21): S43 ~ S49
- [11] Bauss F, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone disease: a review of preclinical data. *Anticancer Drugs*, 2005 Feb, 16(2): 107 ~ 118
- [12] Neville - Webbe HL, Rostami - Hodjegan A, Evans CA, et al. Sequence - and schedule - dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int J Cancer*, 2005 Jan 20, 113(3): 364 ~ 371
- [13] Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist*, 2005 Jan, 10(1): 52 ~ 62
- [14] Clemons M, Rea D. Perspectives on the future of bisphosphonate use in breast cancer patients. *Semin Oncol*, 2004 Oct, 31(5 Suppl. 10): S87 ~ S91
- [15] 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 III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*, 2001, 7: 377 ~ 387

(上接第 51 页)

(下转第 48 页)

FTY720 可以增强 CsA 的免疫抑制效果, 延长移植受者的存活时间。日本学者新近研究表明, FTY720 与 CsA (5mg/kg) 或 FK506 (0.5mg/kg) 联合应用效应增强, FTY720 及与传统药物的联合应用被认为是在临床器官移植中诱导和维持免疫抑制的新型替代药物。^[14]

6.3 药物代谢动力学

FTY 有很高的生物利用度, 在狗、大鼠和灵长类动物中的生物利用度分别大于 60%、80% 和 40%。在血液中, 血细胞的分布大于血浆。在狗和大鼠中, 口服 FTY 后的血药浓度达峰时间约为 8 ~ 9h, 而母药的 $T_{1/2}$ 分别为 12h 和 29h。

7 其他

Leflunomide 又称 HWA486 (简称 Lef, 来氟米特), Lef 是与已知免疫抑制剂结构无关的新型免疫抑制剂, 但 Lef 在器官移植排斥反应方面的确切机制尚未明了, 尤其是临床应用方面尚未见报道。FK778 (MNA279) 和 FK779 (MNA715) 属于丙二腈酰胺类, 是继 FK506 之后的新型免疫抑制剂, 它们是 leflunomide 的活性代谢产物 A771726 的衍生物, 属于一种小分子量免疫抑制剂, 对 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的功能均有直接影响。

【参考文献】

- [1] Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monit*, 1995, 17(6): 564
- [2] Pirsh JD, Miller J, Deierhol MH, et al. A comparison of FK506 and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 1997, 63(7): 977 ~ 983
- [3] 陈家存, 马平. FK506 肾毒性的预防. *徐州医学院学报*, 1999, 19(4): 325
- [4] 王意如. 免疫抑制剂研究新进展. *中国新药杂志*, 2002, 11(7): 513
- [5] Azomah, Binder J, Heemannu, et al. Effect of Rs 61443 on chronid rejection of rat kidney along rafts. *Transplant Pra*, 1995, 27(1): 436 ~ 437
- [6] The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. A blind randomized Clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 1996, 61: 1029
- [7] 陈实. 移植免疫学. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2000: 259 ~ 261
- [8] 陆莉, 林志彬. 一种新型的免疫抑制剂——雷帕霉素. *中国药理学杂志*, 2001, 36(9): 64
- [9] 吴雪梅, 张富斌, 曹静懿. 新型免疫抑制剂——咪唑立宾. *中国临床药理学杂志*, 2003, 12(3): 185 ~ 186
- [10] Vincentil F, Kirkman R, Light S, et al. Interleukin - 2 - receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *New Engl J Med*, 1998, 338(3): 161 ~ 165
- [11] Han S, Zhang X, Wang G, et al. FTY720 suppresses Humoral-Immunity by Inhibiting Germinal Center Reaction. *Blood*, 2004 Aug 19
- [12] li xk, Tamura A, Fujinolu, et al. Induction of lymphocyte apoptosis in rat liver allograft with ongoing rejection by FTY. *Clin XP Immunol*, 2001, 123: 331 ~ 339
- [13] Sakagawa T, Kiyochi H, Honda K, et al. Rejection following donor or recipient preoperative treatment with FTY720 in rat small bowel transplantation. *Transpl Immunol*, 2004 Nov, 13(3): 161 ~ 168
- [14] Suzuki T, Jin MB, Shimamura T, et al. A new immunosuppressant, FTY720, in canine kidney transplantation; effect of single - drug, induction and combination treatments. *Transpl Int*, 2004 Nov 5
- [15] (上接第 18 页)
- [16] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo - controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone - refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(19): 1458 ~ 1468
- [17] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long - term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors; a randomized, Phase III, double - blind, placebo - controlled trial. *Cancer*, 2004, 100(12): 2613 ~ 2621
- [18] Trevor, Powles, et al. Oral Clodronate for Adjuvant Treatment of Operable. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, 22(15): 3219 ~ 3224
- [19] I. Kokufu, N. Kohno, S. Takao, et al. Adjuvant pamidronate (PMT) therapy for the prevention of bone metastasis in breast cancer (BC) patients (pts) with four or more positive nodes. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post - Meeting Edition), 2004, 22(14 Suppl.): S530