

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0055-04

唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移

【作者】 张雯

中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院 (北京 100021)

【中图分类号】 R738.1; R979.1

【文献标识码】 B

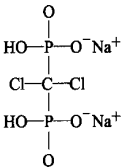
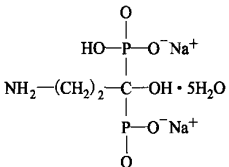
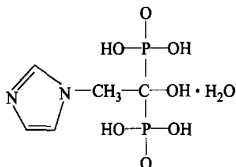
恶性肿瘤到了晚期常易转移至骨组织。据统计,全球有超过 150 万肿瘤患者发生骨转移,其中乳腺癌、前列腺癌和肺癌最易发生。另外,超过 90%的Ⅲ期多发性骨髓瘤患者有明显的骨损害。骨转移瘤常见的并发症有骨痛、病理性骨折、脊髓压迫以及高钙血症。

双膦酸盐为一类高效骨吸收抑制剂,是治疗恶性肿瘤骨转移最常用的药物。它的结构类似于内源性化合物焦磷酸盐,并可取代骨基质的焦磷酸盐与羟磷灰石结晶结合,从而阻止骨组织的生长和分解。双膦酸盐分子结构中的 P-C-P 键是产生活性的必要条件,而其药效强度则取决于 C 原子上的 2 个取代基 R1 和 R2。R1 主要参与双膦酸盐分子与

骨矿化基质的结合,若为-OH,能增加双膦酸盐与羟磷灰石结晶的亲合力;R2 侧链则决定抗骨吸收效力的强弱。含氮原子的双膦酸盐抗骨吸收的活性强于不含氮的双膦酸盐。根据分子结构的不同,双膦酸盐常被分为不含氮和含氮的 2 类;而根据产生的先后和抗骨吸收的效力分为三代,第一代包括羟乙双膦酸盐 (etidronate)、氯屈膦酸盐 (clodronat, 骨膦)、替鲁膦酸盐 (tiludronate);第二代包括帕米膦酸盐 (pamidronate)、阿仑膦酸盐 (alendronate)、伊班膦酸盐 (ibandronate);第三代包括唑来膦酸盐 (zoledronate)、利塞膦酸盐 (risedronate)。其代表药物的比较见表 1。

唑来膦酸 (zoledronic acid, 由诺华公司, No-

表 1 三代双膦酸盐代表药物的比较

	氯屈膦酸盐	帕米膦酸二钠	唑来膦酸盐
侧链是否含氮	不含氮	含单一氮原子	含氮,具有杂环结构
分子式			
抗骨吸收效力比值	1	19.7	16 700
终末半衰期	2~13h	28h	146h
用法	静脉滴注 2~4h, 300mgx5d 或 1500mg 单次,之后可口服维持	静脉输注 4h, 1 次 60~90mg	静脉输注大于 15min, 1 次 4mg
特点	抗骨吸收效力低,口服吸收差,使用不方便	抗骨吸收效力高,输注时间长,需大量水化	抗骨吸收效力最强,输注时间短,易于操作
不良反应	低钙血症,白细胞和中性粒细胞下降	胃肠道反应 (厌食、恶心呕吐)、头痛、失眠、低钾血症;严重不良反应:下颞骨坏死、肾毒性	胃肠道反应、骨痛、发热、低磷、低镁血症;严重不良反应:下颞骨坏死、肾毒性

vartis) 研发, 为新一代双膦酸盐类药物, 因其分子结构中包含了两个氮原子, 而活性大大增强, 临床前研究显示, 唑来膦酸抗骨吸收效力至少高于第一代双膦酸盐 10 000 倍以上, 至少是帕米膦酸二钠的 100 倍<sup>[1]</sup>。该药 2002 年 2 月获美国 FDA 批准, 用于治疗肿瘤引起的高钙血症, 以及多发性骨髓瘤和实体肿瘤, 包括乳腺癌、前列腺癌和肺癌引起的骨转移。2003 年 3 月在我国上市。

## 1 唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移的作用机制

正常成年人的骨骼时刻都在重复着连续的重塑, 破骨细胞清除衰老和受损伤的细胞, 成骨细胞帮助建立新的骨组织。大多数恶性肿瘤(多发性骨髓瘤、乳腺癌、肺癌等)骨转移造成的骨损伤由肿瘤细胞和破骨细胞间的相互作用触发, 即肿瘤细胞释放的细胞因子(如 IL-6)促进破骨细胞介导的骨质吸收, 而骨基质释放的生长因子又能进一步刺激肿瘤细胞生长和分泌更多的细胞因子。这种“恶性循环”可增强溶骨活性, 从而促使患者的骨质流失, 增加骨折的危险, 此外骨基质还可以释放大量的钙质, 引起高钙血症。但是在某些类型的肿瘤中, 主要见于前列腺癌, 成骨细胞通过触发骨质硬化循环, 也可导致相应的骨骼并发症。

目前已知的唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移作用机制包括: ①抑制破骨细胞的成熟; ②抑制破骨细胞在骨质吸收部位的聚集; ③抑制成熟破骨细胞的功能; ④减少细胞因子的产生(如 IL-6); ⑤直接抗肿瘤活性(抑制细胞增殖和增加细胞溶解); ⑥抑制肿瘤细胞扩散、浸润和粘附于骨基质; ⑦抗血管生成效应。

值得一提的是近年来研究显示, 包括唑来膦酸在内的双膦酸盐类药物对肿瘤细胞有直接抑制作用<sup>[2]</sup>。此外, 在另两项体外实验中<sup>[3,4]</sup>, 将唑来膦酸与其他常规抗癌药物(如紫杉醇、他莫昔芬、地塞米松等)联合使用, 发现唑来膦酸与它们的促细胞凋亡作用相互协同。Fournier<sup>[5]</sup>在体外实验中用双膦酸盐处理内皮细胞, 发现可减少其增殖, 诱导调

亡并减少毛细血管样管状结构, 对霍奇金淋巴瘤患者给予双膦酸盐治疗后, 其骨标本中血管计数可比治疗前下降 40%。

## 2 唑来膦酸治疗恶性肿瘤的临床研究

### 2.1 唑来膦酸治疗恶性肿瘤高钙血症(hypercalcemia of malignancy, HCM) 优于帕米膦酸二钠荟萃分析

高钙血症为恶性肿瘤最常见的代谢并发症之一。两个相同设计, 同时进行的多中心、平行、随机、双盲、双模拟临床试验比较了唑来膦酸与帕米膦酸二钠治疗 HCM 的疗效和安全性<sup>[6]</sup>。结果显示: 唑来膦酸 4mg 和 8mg 两个剂量组治疗 HCM 的疗效均优于帕米膦酸二钠 90mg 组, 至第 10d 的完全缓解率 3 组分别为 88.4% ( $P=0.002$ )、86.7% ( $P=0.015$ ) 和 69.7%。而 3 组的中位完全缓解期依次为 32d、43d 和 18d。作者指出: 唑来膦酸 4mg 作为推荐剂量用于 HCM 的初次治疗, 而 8mg 用于治疗复发或难治性高钙血症。

### 2.2 唑来膦酸较帕米膦酸二钠降低了晚期乳腺癌骨转移患者发生骨并发症的风险: 一项随机、双盲、对照、多中心 III 期临床试验

Rosen<sup>[7]</sup>2003 年报道了晚期乳腺癌和多发性骨髓瘤骨转移患者接受唑来膦酸或帕米膦酸二钠治疗的远期(25 个月)疗效和安全性对比研究。患者( $n=1648$ )随机接受唑来膦酸 4mg 或 8mg(后减量至 4mg)、15min 静脉输注, 或帕米膦酸二钠 90mg、2h 输注, 每 3~4 周给药 1 次, 治疗 24 个月。治疗终点为发生至少 1 次骨相关事件(skeletal-related event, SRE)的患者比例, SRE 定义为: 病理性骨折、脊髓压迫、需放疗或手术治疗、HCM。经过长达 25 个月的随访显示: 各组患者发生至少 1 次 SRE 的比例相当。但是, 与帕米膦酸二钠相比, 唑来膦酸(4mg)使所有患者骨并发症(包括高钙血症)发生危险额外降低 16% ( $P=0.030$ )。在乳腺癌患者中, 唑来膦酸的疗效明显优于帕米膦酸二钠, SRE 的发生危险额外降低 20% ( $P=0.025$ ), 同时接受内分泌治疗的患者更是获得了 30% ( $P=$

0.009) 的下降率。对于多发性骨髓瘤患者两药治疗的效果相似。研究发现, 唑来膦酸与帕米膦酸二钠耐受性均良好, 最常见的不良反应为骨痛、恶心和乏力。

### 2.3 唑来膦酸治疗多种实体肿瘤骨转移优于安慰剂组: 一项随机、对照、Ⅲ期临床试验

Rosen<sup>[8]</sup>2004 年报道了另外一项Ⅲ期临床试验结果。患者共 773 例 (非小细胞肺癌 378 例, 肾癌、小细胞肺癌、头颈部癌等其他实体肿瘤 395 例) 随机接受唑来膦酸 4mg 或安慰剂治疗。21 个月, 唑来膦酸组发生至少 1 次 SREs 的患者比例低于安慰剂组 ( $P=0.127$ ), 并且唑来膦酸可以显著延迟首次 SREs 的发生时间 ( $P=0.009$ ), 显著降低 SREs 的年发生率 ( $P=0.012$ )。研究还证明, 唑来膦酸可以使患者 SREs 的发生危险较对照组下降 31%。唑来膦酸的耐受性好, 各组常见的不良事件包括骨痛和可逆性急性期反应 (恶心、贫血、便秘、呼吸困难和呕吐), 无需给予特殊处理。

### 2.4 唑来膦酸是唯一被证实能有效治疗前列腺癌骨转移的双膦酸盐类药物: 一项随机对照临床试验

Saad<sup>[9]</sup>2002 年报道了唑来膦酸治疗激素抵抗性前列腺癌骨转移的结果。该药可以降低患者发生 SREs 的比率, 唑来膦酸和安慰剂组发生至少 1 次 SRE 的比例分别为 38% 和 49% ( $P=0.028$ ), 两组发生病理性骨折的差异显著 (13.1% vs 22.1%)。此外, 唑来膦酸组显著延迟骨并发症发生时间 (中位时间 420d vs 321d)。该研究证实唑来膦酸对于成骨性前列腺癌骨转移同样有效, 因此更使其在众多双膦酸盐类药物中脱颖而出。

## 3 唑来膦酸的其他临床应用

### 3.1 双膦酸盐预防骨转移

2004 年 ASCO 大会上发表的一项研究中, 1079 例乳腺癌术后辅助治疗的患者, 随后随机接受氯膦酸二钠和安慰剂治疗 2 年。结果显示: 氯膦酸二钠组 2 年时发生首次骨转移的比率显著低于安慰剂组 ( $P=0.016$ ), 随访 10 年时, 死亡病例数也少于对照

组 ( $P=0.048$ )。唑来膦酸作为乳腺癌辅助治疗预防骨转移的研究即将进行, 这将是近万人参加的大型临床试验。

### 3.2 唑来膦酸预防恶性肿瘤治疗相关的骨密度降低

一项随机开放多中心临床研究, 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 年来曲唑治疗后续骨密度降低的疗效, 该项研究正在进行之中<sup>[10]</sup>。

## 4 唑来膦酸的不良反应

目前临床上推荐唑来膦酸 4mg、不少于 15min 静脉输注的给药方法, 同时应适当地进行水化治疗。唑来膦酸总体耐受性良好, 常见不良反应包括: 流感样症状 (发热、关节痛、肌痛、骨痛)、疲乏、恶心、呕吐。在前面提到 Rosen<sup>[7]</sup>2003 年报道的唑来膦酸对比帕米膦酸二钠治疗晚期乳腺癌和多发性骨髓瘤骨转移研究中, 也对二者常见的不良反应列表进行了比较 (见表 2)。可见唑来膦酸的不良反应与其他双膦酸盐类药物有相似性, 并且克服了口服双膦酸盐胃肠道反应大的不足, 不良反应轻微而短暂。

其他少见的不良事件还包括: 肾功能减退, 严重的低钙血症和颞骨坏死<sup>[11]</sup>。下颞骨坏死易发生于伴有口腔疾病、口腔放疗后、长期糖皮质激素治疗、贫血、凝血功能异常的患者。美国 FDA 已建议在使用该类药物治疗前应行口腔检查, 在治疗期间避免有创性的牙科检查和治疗。

综上所述, 唑来膦酸作为新一代的双膦酸盐药

表 2 唑来膦酸与帕米膦酸二钠常见不良反应对比

不良反应	患者例数 (%)	
	唑来膦酸 4mg 组 (n=563)	帕米膦酸二钠 90mg 组 (n=556)
头痛	325 (58)	316 (57)
恶心	270 (48)	266 (48)
乏力	241 (43)	240 (43)
发热	213 (38)	172 (31)
呕吐	187 (33)	183 (33)
贫血	181 (32)	175 (32)
肌痛	153 (27)	143 (26)

物,具有作用强度高、疗效肯定、应用方便、安全性好等特点,是目前美国FDA批准的惟一对恶性肿瘤骨转移有效的双膦酸盐。相信唑来膦酸将在恶性肿瘤骨转移的治疗、预防、延缓骨相关事件发生等领域有更大作为。

#### 【参考文献】

- [1] Green JR, Muller K, Jaegg KA et al. Preclinical pharmacology of CGP 42 446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res*, 1994, 9 (5): 745-751
- [2] Coleman RE. Bisphosphonates for the prevention of bone metastases. *Semin Oncol*, 2003, 29 (6 Suppl. 21): S43-S49
- [3] Jagdev SP, Croucher PI, Shipman CM, et al. Zoledronate induces apoptosis of breast cancer cells in vitro—Evidence for additive and synergistic effects with taxol and tamoxifen. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000, 19: 664a
- [4] Tassone P, Forciniti S, Galea E, et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. *Leukemia*, 2000, 14: 841-844
- [5] Fournier P, Boissier S, Fiueur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res*, 2002, 62 (22): 6538-6544
- [6] Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (2): 558-567
- [7] Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*, 2003, 98 (8): 1735-1744
- [8] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian 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
- [9] Saad F, Gleason D, 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
- [10] Lipton A, Milton S. Toward new horizons: the future of bisphosphonate therapy. *The Oncologist*, 2004, 9 (suppl. 4): S38-S47
- [11] Vannucchi AM, Ficarra G, Antonioli E, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2005, 128 (6): 738

### 欢迎订阅 《实用医药杂志》

《实用医药杂志》是经中华人民共和国新闻出版总署批准的国家综合性医学期刊(刊号:ISSN 1671-4008, CN37-1383/R),国内外公开发行。

本刊为《中国核心期刊数据库收录期刊》、《中国学术期刊统计源期刊》,中国图书馆收藏期刊。

《实用医药杂志》设:临床研究、基础研究、药学与临床、病例报告、护理、中医中药、预防医学·卫生学、图书情报、综述与讲座、卫生事业管理等栏目。

本刊为月刊,大16开本,128页码,彩色封面及插页精印,全年12期。国内内价:每册10元。

订购:全国各地邮局均可订购(邮发代号:24-182)或与本刊订阅部联系。

地址:济南市段店南路217号 邮编:250022

电话:0531-88371963 Email:SYYY@163169.net