

双膦酸盐在骨转移瘤中的应用进展

梁鹏

(甘肃省肿瘤医院骨科, 甘肃 兰州 730050)

【摘要】 骨转移瘤是肿瘤患者的严重并发症,与骨痛、病理性骨折、神经缺失和(或)高钙血症等紧密相关,因此,骨转移瘤的治疗是必要的。双膦酸盐是标准的治疗和预防骨相关事件的药物,可抑制破骨细胞介导的骨吸收,显示抗癌活性,是最有效的治疗骨转移瘤和预防骨转移并发症的药物,可降低患者骨相关事件的发生,提高患者生活质量。

【关键词】 骨肿瘤; 肿瘤转移; 二膦酸盐类; 综述文献

The application advances of Bisphosphonates in bone metastasis LIANG Peng. Department of Orthopaedics, the Gansu Cancer Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China

ABSTRACT Bone metastases is a serious complication of patients with tumor. It is associated with substantial morbidity, including bone pain, pathological fracture, neurological deficit and(or) hypercalcemia. Thus, the management of bone metastasis is a clinically significant issue. Bisphosphonates have now become a part of standard therapy to treat and prevent skeletal-related events (SRE), it could inhibit osteoclast-mediated bone resorption and demonstrate antitumor activity in preclinical models. Bisphosphonates are the most effective agent for treating and (or) preventing complications of bone metastasis, reducing the incidence of skeletal-related events, and improving quality of life in patients with bone metastasis.

Key words Bone neoplasms; Neoplasm metastasis; Diphosphonates; Review literature

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(6): 480- 482 www.zggssz.com

恶性肿瘤骨转移是晚期肿瘤患者的严重并发症,在发生骨转移的患者中,晚期乳腺癌和前列腺癌约占 80%,肺癌、结肠癌、胃癌、膀胱癌、子宫癌、直肠癌、甲状腺癌和肾癌患者约占 15%~30%^[1],多发骨髓瘤患者也会出现明显的骨相关事件(skeletal related event, SRE)。肿瘤转移到骨时,骨吸收和新骨形成之间的动态平衡被破坏,引起肿瘤生长和骨破坏,导致骨痛、病理性骨折、高钙血症以及神经表现(脊髓压迫)等 SRE 发生。双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)的治疗在于降低 SRE 发生的风险,以缓解骨痛、恢复正常功能、改善生活质量,是治疗转移性骨病的主要措施之一。双膦酸盐目前已发展到第 3 代,第 1 代以氯屈膦酸钠为代表,帕米膦酸二钠为第 2 代的代表,第 3 代为伊班膦酸盐、唑来膦酸。

1 BPs 的作用机制

BPs 是内生性焦磷酸盐的同分异构体, P-C-P 核心是共有的生物活性结构,而 R1 和 R2 的侧链结构分别决定其对骨组织的亲和性和抑制骨吸收的活性^[2]。BPs 是一种骨吸收的抑制剂,被广泛用于肿瘤引起的溶骨性病损,一些研究表明 BPs 具有直接抑制乳腺癌^[3]、前列腺癌^[4]、软骨肉瘤^[5]等肿瘤细胞的增殖和活力作用。

1.1 抑制肿瘤细胞的增殖和促进其凋亡 BPs 能吸附于矿物质的结合体上,干扰破骨细胞的附着,使成熟破骨细胞的超微结构和形态发生微小变化,从而诱导破骨细胞凋亡,有效抑

制破骨细胞对骨的吸附和重吸收。BPs 能够促使成骨细胞释放出一种可溶性因子,作用于破骨细胞前体防止破骨细胞的形成。BPs 能够抑制破骨细胞功能介导的细胞因子如 IL-8、TNF 的产生,阻止破骨细胞功能的修复,并能与骨基质理化结合,在骨活动期被破骨细胞摄取,抑制溶酶体酶以及前列腺素等合成,导致破骨细胞功能下降。Evdokiou 等^[6]报道不同的骨肉瘤系细胞对唑来膦酸(zoledronic acid, ZOL)表现出不同的敏感性,单独应用 ZOL 呈时间剂量依赖性,ZOL 对一系列的骨肉瘤系细胞都有明显的细胞生长抑制/细胞毒作用,通过细胞周期阻滞,微管分解线粒体膜的去极化,导致 DNA 合成抑制,随后引起细胞死亡。相对于肿瘤细胞,成骨样细胞对 ZOL 不敏感,同时也发现在所有的骨肉瘤系细胞对 ZOL 呈剂量依赖性凋亡,在凋亡之前 ZOL 引起 S 期细胞的积聚^[7]。

含氮的 BPs 是通过抑制甲醛戊酸通路中的酶系而抑制类异戊二烯的合成,并作用于氨乙酰-tRNA 合成酶,抑制破骨细胞的活性,诱导破骨细胞凋亡^[8]。抑制 Ras 的异戊烯化是 ZOL 抗肿瘤作用的关键分子机制,机制是抑制这些细胞下游的 Ras/Raf-1/ERK1-2 促有丝分裂通路和 PKB/PK ϵ 的抗凋亡途径,随后激活 Caspase^[9],依赖 Caspase 的凋亡是 BPs 诱导细胞凋亡原因,尤其是 Caspase-3 发挥着重要的作用^[10]。

1.2 抑制肿瘤细胞的黏附和侵袭 BPs 可以抑制前列腺癌和乳腺癌细胞通过细胞外基质的侵袭力,其抑制肿瘤细胞侵袭作用的浓度在 10⁻¹²~10⁻⁶ mol/L,表明抑制肿瘤细胞的黏附和侵袭力是 BPs 很重要的生物学作用^[11]。Ferretti 等^[8]实验证

通讯作者:梁鹏 E-mail:liangplz0801@hotmail.com

实 ZOL 通过降低乳腺癌患者外周血管内皮生长因子中的 VEGF、bFGF 和 MMP-2 抑制肿瘤细胞的骨侵袭, ZOL 不但抑制骨髓瘤细胞的增殖和诱导其凋亡, 还明显抑制 CD106、CD54、CD49d 和 CD40 等黏附因子的表达^[12], 双膦酸盐 MIN (minodronate) 甚至在 1 $\mu\text{mol/L}$ 很低的浓度明显抑制恶性骨肿瘤的侵袭力^[13]。双膦酸盐呈现了体内外的抗肿瘤活性, 能影响肿瘤细胞黏附、侵袭、增殖, 以协同的方式增强细胞毒药物的作用, 又有抗肿瘤形成和免疫调节作用^[9]。

1.3 与化疗药的协同作用 ZOL 和一些抗肿瘤药物, 如紫杉醇^[14]、阿霉素^[15]具有叠加或协同的诱导凋亡作用, 阿霉素可以增敏 ZOL 对乳腺癌细胞的细胞毒作用, 明显增加肿瘤细胞的凋亡。Neville-Webbe 等^[16]证实, 在紫杉醇之后给予 ZOL 可以发挥最大的协同诱导乳腺癌细胞的凋亡效应。

2 BPs 在骨转移瘤中的应用

癌症患者骨转移近年来快速增长, 骨转移导致骨强度降低, 进而出现骨痛、病理性骨折、神经受压、高钙血症等^[17], BPs 是骨转移的标准治疗药物, 在 ASCO (american society of clinical oncology) 的指南中唑来膦酸被推荐用于所有骨转移的治疗^[18]。人们采用一个较特殊的评价系统来评价 BPs 的疗效, 包括: ①SRE, 指病理性骨折、脊髓压迫、因止痛或预防骨折等而进行的骨骼放疗或手术; ②出现第 1 次 SRE 的时间 (time to first SRE, T-SRE), 指治疗开始至第 1 次出现 SRE 的时间; ③骨病变率 (skeletal morbidity rate, SME) 单位时间内通常为 1 年人均发生 SRE 的次数, 如为研究特别指定的一段时间内人均发生 SRE 的次数, 用 SMPR (skeletal morbidity period rate) 表示。

2006 年瑞士达沃斯 BPs 会议, 报道了邦罗力 (伊班膦酸) 复合剂量治疗转移性骨痛的方法, 使用方法为 6 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连用 3 d, 之后为常规剂量, 用药后的 3 d 开始, 严重的转移性骨痛迅速缓解, 85% 以上的患者体验到疼痛的减轻, 25% 的患者疼痛完全缓解, 在 III 期的试验中, 骨痛缓解大于 2 年以上, 而且与安慰剂比较差异有统计学意义。McCormack 等^[19]认为伊班膦酸能够抑制破骨细胞介导的骨吸收, 有效预防骨相关事件的发生, 提高乳腺癌骨转移患者的生活质量, 口服及静脉注射同样有效。Body 等^[20]报道口服及静脉注射伊班膦酸钠具有减少 SRE 及延长 T-SRE 的作用。唑来膦酸控制乳腺癌骨转移疼痛作用也有临床研究证实^[21], 唑来膦酸明显减少前列腺癌骨转移 SRE 发生率, 提高无 SRE 生存时间, 疼痛计分增加程度较安慰剂明显减少, 持续达 24 个月^[22]。肺癌、肾癌为主的 773 例实体瘤骨转移患者接受唑来膦酸或安慰剂治疗 21 个月, 治疗组发生风险较安慰剂组低 31%, SMR 降低, T-SRE 明显延迟 (治疗组比安慰剂组为 236:155)^[23]。唑来膦酸对乳腺癌、前列腺癌、多发骨髓瘤、转移性肺癌、肾细胞瘤和其他实体瘤有效, 被证实除对溶骨性骨转移有效外, 还对混和性及成骨性骨转移有显著的临床疗效。Rosen 等^[24]报道唑来膦酸对于其他双膦酸盐类药物治疗失败的患者也可取得较好的疗效。

Powles 等^[25]研究显示, 服用氯屈膦酸钠 1 600 mg/d 共 2 年的乳腺癌术后患者, 服药期间骨转移发生率明显低于对照组, 发生风险降低 45%, 有研究报告静脉注射帕米膦酸钠可使淋巴结阳性乳腺癌术后骨转移发生率减少^[26]。在 Diel^[27]的研究中, 氯屈膦酸盐作为辅助治疗给予没有转移的可切

除的乳腺癌患者, 显著降低了骨转移的发生率和转移的数目。

3 高钙血症的治疗

恶性高钙血症 (hypercalcemia of malignancy, HCM) 是指恶性肿瘤并发血钙增高, HCM 属肿瘤急症, 处理不及时或处理不当, 可能危及生命。目前 BPs 已经成为 HCM 的标准治疗药物, 疗效与抗骨吸收强度成正比, 帕米膦酸钠治疗 HCM 疗效优于氯屈膦酸钠, 第 3 代 BPs 类降钙作用较帕米膦酸钠更强。Major 等^[28]分别用 4、8 mg 唑来膦酸及 90 mg 帕米膦酸钠治疗 275 例 HCM, 2 组唑来膦酸治疗效果均较帕米膦酸钠更佳, 帕米膦酸对 HCM 的疗效为 69.7%, 其中伴有骨转移者 80%, 无骨转移者 61%, 唑来膦酸无上述差别。

4 双膦酸盐的临床使用方法

由于多数 BPs 应用后起效缓慢, 短时间内难以迅速缓解骨转移瘤患者的疼痛, 有时影响患者对继续接受 BPs 治疗的信心, 单次使用 BPs 作用持续时间短, 应定期使用, 目前临床研究给药多在 9~24 个月, 止痛作用在给药早期明显, 后期疼痛计分有增加, 但增加幅度仍明显低与对照组, 对于不伴疼痛的骨转移患者, 为防止出现骨相关事件发生, 也应在明确诊断后, 早期使用。目前的研究基本为常规剂量 3~4 周 1 次, 有研究认为, 持续使用双膦酸盐少于 6 个月预防 SRE 的作用不明显, 使用 6 个月以上可减少止痛性放疗的需要, 12 个月后非脊柱骨折明显下降, 持续使用 24 个月后外科手术率降低。

BPs 治疗肿瘤骨转移性骨病和预防 SREs 治疗指南建议: 应在诊断骨转移时开始治疗, 持续时间不定或患者的身体状况不能耐受。临床试验分析表明治疗要达到降低骨并发症发生的目的应持续至少 6 个月。

5 BPs 的不良反

应用 BPs 治疗肿瘤转移性骨病时, 低度的发热、恶心、呕吐、急性可逆的肾功能不全和低钙血症是常发生的不良反应。不同类型的 BPs 不良反应也有差异, 口服的不含氮的 BPs 通常仅有轻度的消化道反应, 口服的含氮的双膦酸盐在此基础上还会产生食管炎、眼葡萄膜炎和虹膜炎, 也有少数颌骨坏死的报道。静脉应用的 BPs 除了产生应用的急性毒性反应 (发热、骨骼肌的疼痛、感冒样症状等) 以外, 还会产生肾功能损害以及少见的颌骨坏死。另外, 多项研究表明, 颌骨坏死的发生与静脉输注 BPs 相关^[29], 最近的研究和统计发现唑来膦酸在持续使用 12 个月以上会造成患者颌骨坏死的风险持续增加^[30]; 在已发生颌骨坏死时是否继续用 BPs 观点不一, 有研究报道在已颌骨坏死时无须停用 BPs 治疗。

在 BPs 治疗转移性骨病过程中, 帕米膦酸和唑来膦酸可导致无症状的、轻度的、一过性的低钙血症, 而在治疗期间为缓解低钙血症相关的不良反应, 补充维生素 D 和钙可以提高骨的吸收而减低 BPs 的功效, 因此在 BPs 治疗期间维生素 D 和钙的补充不作为常规治疗。

BPs 已广泛用于治疗肿瘤转移性骨病和预防 SRE 的发生, 并已证明是安全的、有效的, 新一代双膦酸盐的开发应用, 为骨转移瘤患者提供更好的选择, 双膦酸盐有效缓解了患者的骨痛、SRE 的发生。

参考文献

- 1 Coleman RE, Purohit OP. Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases. *Cancer Treat Rev*, 1993, 19(1): 79-103.

- 2 Bukowski JF, Dascher CC, Das H. Alternative bisphosphonate targets and mechanisms of action. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 328 (3): 746-750.
- 3 Woodward JK, Neville-Webbe HL, Coleman RE, et al. Combined effects of zoledronic acid and doxorubicin on breast cancer cell invasion in vitro. *Anticancer Drugs*, 2005, 16(8): 845-854.
- 4 Dumon JC, Journé F, Kheddoumi N, et al. Cytostatic and apoptotic effects of bisphosphonates on prostate cancer cells. *Eur Urol*, 2004, 45 (4): 521-529.
- 5 Gouin F, Ory B, Rédini F, et al. Zoledronic acid slows down rat primary chondrosarcoma development, recurrent tumor progression after intrasional curettage and increases overall survival. *Int J Cancer*, 2006, 119(5): 980-984.
- 6 Evdokiou A, Labrinidis A, Bouralexis S, et al. Induction of cell death of human osteogenic sarcoma cells by zoledronic acid resembles anikis. *Bone*, 2003, 33(2): 216-228.
- 7 Kubista B, Trieb K, Sevela F, et al. Anticancer effects of zoledronic acid against human osteosarcoma cells. *J Orthop Res*, 2006, 24 (6): 1145-1152.
- 8 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. *Oncology*, 2005, 69(1): 35-43.
- 9 Clézardin P, Ebetino FH, Fournier PG. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease; beyond their antiresorptive activity. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 4971-4974.
- 10 Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, et al. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone*, 2001, 28(5): 465-473.
- 11 Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer*, 2003, 97 (3 Suppl): 840-847.
- 12 Corso A, Ferretti E, Lunghi M, et al. Zoledronic acid down-regulates adhesion molecules of bone marrow stromal cells in multiple myeloma; a possible mechanism for its antitumor effect. *Cancer*, 2005, 104 (1): 118-125.
- 13 Kubo T, Shimose S, Matsuo T, et al. Inhibitory effects of a new bisphosphonate, minodronate, on proliferation and invasion of a variety of malignant bone tumor cells. *J Orthop Res*, 2006, 24 (6): 1138-1144.
- 14 Matsumoto S, Kimura S, Segawa H, et al. Efficacy of the third-generation bisphosphonate, zoledronic acid alone and combined with anti-cancer agents against small cell lung cancer cell lines. *Lung Cancer*, 2005, 47(1): 31-39.
- 15 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, 113(3): 364-371.
- 16 Neville-Webbe HL, Evans CA, Coleman RE, et al. Mechanisms of the synergistic interaction between the bisphosphonate zoledronic acid and the chemotherapy agent paclitaxel in breast cancer cells in vitro. *Tumour Biol*, 2006, 27(2): 92-103.
- 17 Iguchi H. Molecular mechanism and potential targets for bone metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2007, 34(1): 1-10.
- 18 Yamada K, Kohno N. Efficacy of bisphosphonates for bone pain control. *Nippon Rinsho*, 2007, 65(1): 152-156.
- 19 McCormack PL, Plosker GL. Ibandronic acid; a review of its use in the treatment of bone metastases of breast cancer. *Drugs*, 2006, 66 (5): 711-728.
- 20 Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease; results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer*, 2004, 90(6): 1133-1137.
- 21 Kretschmar A, Wiegel T, Al Batran SE, et al. zoledronic acid (Z) as palliative treatment in cancer patients with bone metastases: Interim results of a prospective, open-label trial. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (145): 8140.
- 22 Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(11): 879-882.
- 23 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.
- 24 Rosen LS. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of bone metastases associated with lung cancer and other solid tumors. *Semin Oncol*, 2002, 29(6 Suppl): 28-32.
- 25 Powles T, McCloskey E, Kurkilahti M, et al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer; Results of a randomized double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14s): 528.
- 26 Kokufu I, Kohno N, Takao S, et al. Adjuvant pamidronate (PMT) therapy for the prevention of bone metastasis in breast cancer (BC) Patients (pts) with four or more positive nodes. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (14s): 530.
- 27 Diel IJ. Bisphosphonates in the prevention of bone metastases; current evidence. *Semin Oncol*, 2001, 28(4 Suppl 11): 75-80.
- 28 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.
- 29 Ficarra G, Beninati F, Rubino I, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol*, 2005, 32(11): 1123-1128.
- 30 Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*, 2005, 353(1): 99-102.

(收稿日期: 2007-07-04 本文编辑: 王宏)