

伊班膦酸联合内分泌治疗前列腺癌骨转移的疗效观察

Clinical Efficacy of Inbandronic Acid Combined with Hormone in the Treatment for the Bone Metastasis of Prostatic Cancer // WEN Xue-mei

文雪梅

(大连市第三人民医院, 辽宁 大连 116033)

摘要: [目的] 观察伊班膦酸联合内分泌治疗前列腺癌骨转移患者的疗效及安全性。[方法] 16例前列腺癌骨转移患者应用伊班膦酸4mg, 每月1次, 同时行去势治疗及抗雄激素治疗。[结果] 骨转移灶变化: 好转6例, 稳定8例, 进展2例。止痛效果: 显效9例, 有效5例, 无效2例, 总有效率为87.5%。活动能力: 有效11例, 无变化4例, 进展1例。不良反应多为0~1度, 经对症治疗后均很快缓解, 无严重不良反应发生。[结论] 伊班膦酸联合内分泌治疗前列腺癌骨转移临床疗效确切, 能减少骨相关不良事件发生, 提高患者生活质量, 耐受性好, 不良反应少。

关键词: 前列腺肿瘤; 骨转移; 伊班膦酸; 内分泌治疗

中图分类号: R737.25 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2014)02-0171-02

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.02.B021

前列腺癌(prostatic carcinoma, PC)是男性泌尿生殖系统最重要的恶性肿瘤。在前列腺癌的发展过程中, 至少有65%~75%的患者发生骨转移^[1]。在死于前列腺癌的患者中, 有85%~100%的患者存在骨转移^[2]。前列腺癌患者在确诊时骨转移很常见, 发生率甚至高达85%。前列腺癌骨转移可导致患者发生骨痛、病理性骨折等骨相关不良事件(skeletal related events, SREs)。基于绝大部分前列腺癌的雄激素依赖性, 内分泌去势治疗成为晚期前列腺癌的首选治疗方法。去势治疗(androgen deprivation therapy, ADT)可加速骨质丢失, 引起骨质疏松, 进一步增加SREs的发生率。SREs的发生不仅增加了治疗费用, 也严重影响患者的生活质量, 甚至降低患者的生存率^[1]。双膦酸盐抑制骨量丢失的作用已被多年的临床证实, 是世界公认的最佳抗骨质疏松药物^[3-5]。伊班膦酸是第3代双膦酸盐, 是一种强效的含氮双膦酸盐, 能有效降低脆性骨折风险, 且肾功能损害等副作用在同类药物中最轻, 适于临床广泛应用。现已证实, ADT联合双膦酸盐类药物治疗可减少或延缓前列腺癌骨相关并发症的发生。现对2010年12月至2013年6月应用伊班膦酸联合内分泌治疗16例前列腺癌骨转移患者资料进行回顾性分析, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2010年12月至2013年6月大连市第三人民医院治疗

通讯作者: 文雪梅, 主治医师, 硕士; 大连市第三人民医院肿瘤内科二病房, 辽宁省大连市甘井子区千山路40号(116033); E-mail: FENGXU830@163.com

收稿日期: 2013-07-25; **修回日期:** 2013-09-15

的前列腺癌骨转移患者16例, 年龄65~85岁, 平均73岁。患者均经前列腺穿刺活检病理检查确诊, 其中, Gleason 分级2~3级4例, 4~5级12例, 均经影像学(CT/MRI/ECT)诊断为骨转移。转移部位: 骨盆16例, 脊柱14例, 股骨或肱骨10例, 肋骨8例。

1.2 治疗方法

应用伊班膦酸4mg 加生理盐水500ml 静滴, 时间大于4h, 每月1次。患者同时予药物去势(戈舍瑞林)+抗雄激素药物(比卡鲁胺)治疗4例, 或手术去势+抗雄激素药物(比卡鲁胺)治疗12例。治疗3个月后复查CT或ECT观察转移灶变化, 评价疼痛程度变化、活动能力及观察药物不良反应。

影像学检查骨转移灶减少或消失为好转, 无明显变化为稳定, 增多或出现病理性骨折或脊髓压迫为进展; 疼痛按主诉疼痛分级法分为0~Ⅲ级, ①显效: 疼痛程度下降50%, 或镇痛药物用量减少50%; ②有效: 疼痛程度减轻但<50%; ③无效: 疼痛程度无下降或上升。

活动能力分为0~Ⅲ级, 0级活动自如, I 活动轻度受限, II 活动明显受限, III 完全不能活动。①有效, 活动能力提高1级; ②无效, 活动能力无提高或下降。③不良反应按WHO 标准进行评价。

2 结果

骨转移灶变化: 好转6例, 稳定8例, 进展2例, 其中1例发生腰椎压缩性骨折并脊髓压迫。止痛效果: 显效9例, 有效5例, 无效2例, 总有效率为87.5%。活动能力: 有效11例, 无变化4例, 进展1例。不良反应多为0~1度, 主要表现为发热1例, 肌肉酸痛1例, 一过性疼痛加重2例, 食欲不振1例, 轻度白细胞减少1例, 经对症治疗后均很快缓解, 无严重不良反应发生。无症状性低血钙2例, 尿蛋白定量升高2例, 停药后恢复正常。

3 讨论

前列腺血管与椎静脉丛有广泛交通, 因此前列腺癌的骨转移好发于脊椎、骨盆、肋骨和长骨近端等部位, 以中轴骨转移为主, 且往往表现为多灶转移^[2]。前列腺癌骨转移病灶主要是成骨性病变(约占95%), 其次为混合性(约占5%), 而单纯溶骨性转移少见^[6]。但转移性骨病变组织在病理学检查时, 常

显示成骨和溶骨病变并存。约 80% 伴有骨转移的前列腺癌患者无相关临床表现, 仅有 18.5% 的患者出现骨痛、病理性骨折、肢体活动障碍、脊髓压迫和高钙血症(校正后的血清钙浓度 $\geq 2.7 \text{ mmol/L}$) 等。患者通常在确诊前列腺癌骨转移后的 10 个月左右出现首次 SREs, 急性 SREs 可能严重影响患者的生活质量, 合并病理性骨折的前列腺癌患者的生存期较短。伴有中度至高度高钙血症(校正后的血清钙浓度 $\geq 3 \text{ mmol/L}$) 的患者可能出现致死性心律失常和肾功能衰竭^[1]。

晚期前列腺癌骨转移是最常见的临床问题, 其病理机制是癌细胞转移到骨后首先激活破骨细胞进而导致成骨细胞活性增加最终形成前列腺癌骨转移病灶。影像学检查发现, 前列腺癌骨转移病灶主要是成骨性病变。然而这种病理性成骨的加速, 虽影像学检查为成骨性病变, 但实际上会导致骨质结构紊乱, 骨骼生物力学特性改变, 骨强度下降, 发生骨相关不良事件(SREs)的危险性上升^[7]。大多数前列腺癌患者的生存期较长, 约 90% 局限性低危患者生存时间 > 10 年, 长期的抗雄激素治疗导致骨密度明显减少, 并增加骨折风险。回顾性研究显示, 在诊断为前列腺癌后至少存活 5 年的患者中, 接受抗雄激素治疗的患者比未接受者骨折的风险明显升高。因此, 骨转移及内分泌治疗是引起晚期前列腺癌骨相关不良事件的两个主要原因^[8]。由其引起的骨相关不良事件, 如病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症以及需手术治疗或放疗的骨并发症严重影响生存质量。预防和治疗前列腺癌患者的骨相关不良事件对于改善其生活质量有重要意义。

双膦酸盐化学结构与人体内的焦磷酸盐相似, 有很强的骨亲和性, 可取代骨基质的焦磷酸盐与羟基磷灰石晶体结合, 能迅速大量吸附在骨质破坏部位的骨小梁表面, 通过与骨骼结合阻滞矿物质骨和软骨的再吸收, 阻挡破骨细胞对骨的破坏溶解, 被有活性的破骨细胞摄取后, 可以抑制破骨细胞活性, 并诱导破骨细胞凋亡^[9], 从而影响癌症患者的骨代谢。伊班膦酸为异环型含氮第三代双膦酸盐, 其抗骨质吸收作用更强, 是二代双膦酸盐的 100 倍, 且不良反应小, 是对肾毒性最小的磷酸盐, 其止痛作用的主要机理: ①阻断肿瘤细胞与骨组织结合, 对骨组织起保护作用; ②抑制破骨细胞活性及诱导其凋亡。通过增加蛋白酶 III 的活性, 能使骨组织内的转移癌细胞的 DNA 断裂分解并凋亡; ③可通过锌整合蛋白过程抑制肿瘤细胞产生的骨基质金属抑制骨溶解过程; ④蛋白酶的水解活性, 可作用于成骨细胞, 使其产生一种破骨细胞更新抑制因子, 抑制破骨细胞的形成和生存, 减轻疼痛症状^[10]。体外研究发现第三代双膦酸盐还有直接抑制肿瘤细胞增殖、抑制新生血管形成和诱导肿瘤细胞凋亡的作用。

文献报道静脉使用伊班膦酸有较好的耐受性, 其常见的不良反应有流感样症状、贫血、头痛、结膜炎、胃肠道反应等^[6]。双膦酸盐类药物都有一定的肾毒性, 导致血肌酐升高, 静脉给药更易引起肾毒性, 尤其是快速静脉给药时。但这种肾功能损害多数都是暂时性的, 且程度较轻, 停药后多可恢复至

正常, 仅少数患者可发展为急性或慢性肾功能衰竭。肾功能损伤的主要危险因素有高龄、既往肾疾病史、药物使用疗程、高血压及吸烟。长期应用双膦酸盐类药物少数患者可能发生下颌骨坏死, 可能与局部组织血供不足和创伤相关。本组应用伊班膦酸联合内分泌治疗前列腺癌骨转移, 疼痛缓解率高达 87.5%, 生活质量明显改善, 不良反应少, 多为 0~1 度, 主要表现为流感样症状、肌肉酸痛、一过性骨痛加重等, 耐受性好。

伊班膦酸联合内分泌治疗前列腺癌骨转移临床疗效确切, 减少骨相关不良事件发生, 提高患者生活质量, 耐受性好, 不良反应少, 值得进一步推广。

参考文献:

- [1] Coleman RE. Skeletal complications of malignancy [J]. Cancer, 1997, 80(8 Suppl):1588-1594.
- [2] Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma [J]. Cancer, 2000, 88 (12 Suppl): 2989-2994.
- [3] Beard MK. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: combining optimal fracture risk reduction with patient preference [J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(1):141-147.
- [4] Rhee CW, Lee J, Oh S, et al. Use of bisphosphonate and risk of atrial fibrillation in older women with osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2012, 23(1):247-254.
- [5] Sewerynek E, Stuss M. The role of i.v. ibandronate administration in osteoporosis therapy [J]. Endokrynol Pol, 2011, 62(Suppl 2):9-18.
- [6] Adami S. Bisphosphonates in prostate carcinoma [J]. Cancer, 1997, 80(8 Suppl):1674-1679.
- [7] Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(1):59-69.
- [8] Zhao X, Ma JH. Research advances in the role of bisphosphonates in preventing BMD loss in hormone-sensitive prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy [J]. Oncology Process, 2008, 6(6):619-624. [赵欣, 马建辉. 双膦酸盐对接收去势治疗的激素敏感型前列腺癌患者防治骨质丢失的研究进展 [J]. 癌症进展杂志, 2008, 6(6):619-624.]
- [9] Zhou LQ, Ma ZY. The application status of bisphosphonates in prostate carcinoma [J]. Journal of Modern Urology, 2010, 15(1):79-81. [周立群, 张仲一. 双膦酸盐在前列腺癌治疗中的应用现状 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2010, 15(1):79-81.]
- [10] Tan BL. Ibandronate in treatment of metastatic bone cancer clinical observation of 29 cases [J]. Chinese Community Doctors, 2012, 14(1):93. [谭宝利. 伊班膦酸钠治疗恶性肿瘤骨转移骨痛 29 例临床观察 [J]. 中国社区医师, 2012, 14(1):93.]