

# 双膦酸盐在恶性肿瘤治疗中的作用研究进展

王帅兵 综述, 杜宝昌 审校

(中国石油天然气集团公司中心医院, 河北医科大学石油临床学院, 河北 廊坊 065000)

**摘要:** 双膦酸盐类药物(BPs)在恶性肿瘤的治疗中发挥着越来越重要的作用。文章对 BPs 在防治骨转移、预防及推迟骨相关事件发生、防治肿瘤治疗相关性骨丢失(CTIBL)及其直接和间接抗肿瘤作用等方面文献进行综述, 以提高对 BPs 在恶性肿瘤治疗中作用的认识。

**关键词:** 双膦酸盐类; 肿瘤; 治疗

**中图分类号:** R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)01-0066-04

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.01.B015

## Progress in the Role of Bisphosphonates in the Treatment for Malignant Tumors

WANG Shuai-bing, DU Bao-chang

(Central Hospital of China National Petroleum Corporation, Langfang 065000, China)

**Abstract:** Bisphosphonates (BPs) play an important role in the treatment for malignant tumors. In this paper, recent relevant literatures about the prevention and treatment of bone metastases, prevention and delay of bone-related incident, prevention of cancer treatment-related bone loss (CTIBL) and its direct and indirect anti-tumor effects of BPs are reviewed in order to improve the awareness of the role of BPs in malignant tumors treatment.

**Subject words:** bisphosphonates; neoplasms; treatment

双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)类药物是人工合成的焦磷酸盐类似物, 在恶性肿瘤的治疗中发挥着越来越重要的作用<sup>[1]</sup>。近年国外研究报告主要集中在 BPs 防治骨转移、预防及推迟骨相关事件发生, 防治肿瘤治疗相关性骨丢失(CTIBL)及其直接和间接抗肿瘤作用等方面<sup>[2]</sup>。本文对近年相关文献进行综述, 以提高对 BPs 在恶性肿瘤治疗中作用的认识。

## 1 治疗恶性肿瘤骨转移

骨转移是恶性肿瘤晚期常见的并发症之一, 90%的转移性前列腺癌<sup>[3]</sup>、75%以上的转移性乳腺癌<sup>[4]</sup>、30%~40%的肺癌<sup>[5]</sup>、20%胃肠道癌<sup>[6]</sup>患者会出现骨转移; 70%~95%的多发骨髓瘤合并有骨病变<sup>[7]</sup>。恶性肿瘤骨转移的治疗目标是<sup>[2]</sup>: 最大限度地控制疼痛, 实

现功能的保护和恢复, 稳定骨架, 肿瘤局部控制。

BPs 类药物与骨有高度亲和力, 在体内转运到骨形成或骨吸收加速的部位, 被破骨细胞吸收后, 抑制其骨溶解活性, 诱导破骨细胞凋亡, 减少前列腺素、乳酸等炎性介质的合成释放, 减轻患者骨痛症状。同时骨吸收的降低减少了相关细胞因子的释放, 阻断了后续的骨吸收促进骨转移发展, 骨转移又进一步加剧骨质疏松的恶性循环, 对于控制恶性肿瘤骨转移具有重要意义<sup>[8]</sup>。对于晚期肺癌骨转移, 由于生存期较短, 应用 BPs 主要着眼点为减轻疼痛, 提高生存质量<sup>[5,9,10]</sup>; 对于乳腺癌和前列腺癌骨转移, 由于生存期较长, 主要着眼点为预防骨相关事件发生, 延缓疾病进展<sup>[4,11,12]</sup>。英美主要关注点是唑来膦酸在治疗恶性肿瘤骨转移方面的作用, 德国、意大利有少量文献关于伊班膦酸钠相关报告。

III 期临床研究试验观察到唑来膦酸可有效预防乳腺癌和多发性骨髓瘤、肺癌、前列腺癌等骨转移导致的骨相关事件。

Rajpar 等<sup>[3]</sup>回顾性分析前列腺癌患者唑来膦酸

**基金项目:** 廊坊市科学技术研究与发展计划项目(2012013080)

**通讯作者:** 杜宝昌, 副主任医师, 学士; 中国石油天然气集团公司中心医院(河北医科大学石油临床学院)肿瘤科, 河北省廊坊市广阳区新开路 51 号(065000); E-mail: 512470282@qq.com

**收稿日期:** 2013-12-16; **修回日期:** 2014-01-11

治疗情况,发现应用唑来膦酸治疗可显著降低患者骨折风险,2年生存率明显升高,应用唑来膦酸治疗周期长者骨折风险更低。乳腺癌骨转移患者,应用唑来膦酸治疗可显著降低患者死亡风险,维持应用唑来膦酸治疗明显降低骨折及骨相关事件发生<sup>[4,11,12]</sup>。在肺癌应用中,唑来膦酸用于骨转移患者,能明显减少骨相关事件及推迟其发生时间<sup>[5,9,10]</sup>。

临床试验结果显示,早期使用 BPs 类药物,能够更好控制疼痛,有效降低和延缓包括肿瘤骨转移发展、骨破坏加重、骨折等骨相关事件的发生,能大大减轻患者骨痛、提高患者生存质量<sup>[4,8]</sup>。

## 2 防治肿瘤治疗相关性骨丢失(CTIBL)

CTIBL 发生与成骨细胞和破骨细胞功能紊乱、细胞因子调节失衡,骨吸收和骨形成失衡有关<sup>[13]</sup>; BPs 抗骨吸收作用体现在阻止破骨细胞分化、抑制细胞成熟、阻碍在骨质吸收部位的聚集、诱导破骨细胞凋亡、抑制骨吸收和新骨形成等方面<sup>[1,13,14]</sup>。

化疗作为恶性肿瘤常用治疗手段,在控制肿瘤同时,会使卵巢功能受到抑制,雌激素水平下降,继而导致骨密度下降、骨质疏松等<sup>[1,15]</sup>。乳腺癌及前列腺癌的内分泌治疗,同样会造成骨密度下降、骨质疏松等问题<sup>[15,16]</sup>。

BPs 防治 CTIBL 相关研究报告,主要集中在生存期较长的乳腺癌<sup>[14,15]</sup>、前列腺癌<sup>[16,17]</sup>、多发性骨髓瘤<sup>[1,7]</sup>。

ZO-FAST 试验 1066 例乳腺癌患者入组,在患者接受来曲唑治疗同时给予唑来膦酸治疗,结果显示唑来膦酸能够起到保护骨密度的作用;初始治疗组无病生存期(DFS)提高了 34%<sup>[14]</sup>。ABCSC-12 试验入组 1803 例绝经前早期乳腺癌患者,应用戈舍瑞林加阿那曲唑或他莫昔芬治疗,对比用或不用唑来膦酸的治疗情况。结果显示使用唑来膦酸组明显减少骨丢失并且改善了 DFS<sup>[15]</sup>。近期研究结果提示对于绝经后乳腺癌患者,尽早应用 BPs,较骨密度变化时再开始应用,能够取得更好的对抗骨质丢失的作用。欧洲建议早期癌症患者如果合并高风险肿瘤治疗相关骨丢失,应当接受 BPs 预防性治疗<sup>[13]</sup>。

前列腺癌患者骨质疏松患病率为 42%,而相同年龄对照为 27%,雄激素抑制疗法(ADT)使得骨密

度每年损失 2%~10%<sup>[16]</sup>。经 Meta 系统分析,静脉应用双膦酸盐,可以有效预防前列腺癌的骨质疏松<sup>[17]</sup>。

## 3 预防恶性肿瘤骨转移

对于恶性肿瘤骨转移机理,目前多数学者认同“种子和土壤”学说<sup>[18]</sup>。肿瘤细胞在骨骼着床,引起破骨细胞活性增强或破骨细胞与成骨细胞活性失衡<sup>[19]</sup>,导致骨质破坏,同时引起骨髓微环境中细胞因子的变化,例如骨黏连蛋白、骨桥蛋白、骨唾液蛋白、C-X-C 家族趋化因子受体等,给肿瘤细胞黏附生长创造了有力条件;同时肿瘤细胞产生 PTHrp、IL-1、IL-6、TNF、RANKL 等因子可直接或间接地促进骨吸收,导致骨质疏松,进一步便利肿瘤细胞的骨迁移,形成恶性循环。

骨转移是由肿瘤细胞和骨髓微环境之间相互作用的结果<sup>[20]</sup>。BPs 可以抑制破骨细胞的活性,阻断破骨细胞对矿物质的吸收,另一方面可以抑制肿瘤细胞分泌的多种介质诱导破骨细胞活性增加进而导致骨钙的释放。目前已有较多证据显示,应用 BPs 对于乳腺癌<sup>[18]</sup>、肺癌<sup>[20]</sup>、前列腺癌<sup>[19,21]</sup>等易发生骨转移恶性肿瘤,可以减少其骨转移的发生,对这些恶性肿瘤骨转移有预防作用。

氯膦酸钠预防骨转移的多中心临床试验,共入组可行手术的乳腺癌患者 1069 例。治疗组给予规范治疗加氯膦酸钠 1600mg 口服,每日一次。结果显示治疗组骨转移的发生率明显下降,随访期间死亡率显著下降<sup>[18]</sup>。研究也发现对于乳腺癌患者,术后给予氯膦酸盐辅助治疗,能够减少骨转移发生率。另外一项前期临床研究,针对不合并骨转移的晚期肿瘤患者,入组患者随机分为接受或不接受唑来膦酸治疗组。在 1 年内,唑来膦酸组患者 60%未出现骨转移,而对照组患者仅 10%未出现骨转移;在第 18 个月分析骨转移情况时,两组之间仍具有统计学差异<sup>[18]</sup>。

## 4 抗肿瘤作用

近期临床前及临床证据研究发现,BPs 有直接或间接的抗肿瘤作用。包括抑制肿瘤细胞增殖,促使细胞周期停止,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤转移以及抑制肿瘤血管生成等多方面作用。

#### 4.1 抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡

已有研究表明 BPs 能够抑制多种恶性肿瘤细胞增殖、降低其活力、诱导细胞凋亡,包括乳腺癌<sup>[14,22]</sup>,前列腺癌<sup>[21]</sup>,小细胞肺癌<sup>[24,25]</sup>等。BPs 作用后,出现细胞周期阻滞、微管分解、线粒体膜去极化,DNA 合成受到抑制。

BPs 的抗肿瘤细胞作用机制尚不完全清楚。主要的观点有,非含氮 BPs 代谢成为 ATP 类似物而干扰细胞内能量的转换过程,发挥细胞毒性作用<sup>[24]</sup>;其他观点诸如 N-BPs 下调 3-磷酸甘油醛脱氢酶基因的表达,降低肿瘤细胞的端粒酶的活性和端粒酶逆转录酶基因的表达<sup>[25]</sup>从而起到抗肿瘤作用。

#### 4.2 抑制肿瘤细胞的黏附和侵袭

已有研究<sup>[25]</sup>观察到浓度在  $10^{-12}$ ~ $10^{-6}$ mol/L 的 BPs 可以抑制前列腺癌和乳腺癌细胞对细胞外基质的侵袭力,表明 BPs 还可降低肿瘤细胞的黏附作用。

其可能机制有,BPs 抑制牻牛儿酰牻牛儿基化蛋白,从而抑制 GTP 酶异戊烯化,由此减弱整合素激活,阻断其介导的细胞黏附,迁移和侵袭。BPs 也可能通过抑制细胞趋化因子受体的功能,如降低 CXCL-12 的受体 CXCR4 在细胞表面的表达,从而影响 CXCL-12 介导的肿瘤细胞的迁移<sup>[22,24]</sup>。

#### 4.3 抗血管生成

在动物试验模型中,给予多发性骨髓瘤鼠模型接种肿瘤细胞后,给予 4 周的唑来膦酸,120μg/kg,每周 2 次,观察抗血管生成效应。结果显示,唑来膦酸能够显著降低肿瘤微血管密度 45%,并可降低小鼠肿瘤负荷,延长了小鼠生存期<sup>[18]</sup>。

临床研究<sup>[18]</sup>数据还显示唑来膦酸降低乳腺癌骨转移患者血清 VEGF 的水平。

#### 4.4 提高免疫功能及放疗、化疗、内分泌治疗协同作用

许多临床前期试验表明 BPs 能够调节免疫系统功能,增强机体抗肿瘤免疫。

应用强力霉素和唑来膦酸预处理后,给鼠种植乳腺癌细胞观察疗效。结果显示,与安慰剂组比较,单药唑来膦酸组肿瘤负荷降低了 43%,联合治疗组的肿瘤负荷降低了 74%,提示唑来膦酸联合化疗具有更好的控制肿瘤的作用<sup>[18]</sup>。MRC Myeloma IX 研究<sup>[14]</sup>显示化疗联合唑来膦酸治疗早期乳腺癌,患者骨髓中播散的肿瘤细胞(DTCs)有明显减少的趋势(76%

vs 69%, $P=0.066$ );一些 DTC 阳性的患者在接受唑来膦酸治疗的 12 月后转为 DTC 阴性 (66.7% vs 35.1%, $P=0.009$ )。

ABCSG12 结果显示,激素受体阳性绝经前早期乳腺癌,内分泌联合唑来膦酸治疗,无复发生存期(RFS)和 DFS 显著延长( $P=0.01$ , $P=0.01$ ),随访 62 个月结果仍显示联合唑来膦酸治疗能够获得更好的 DFS( $P=0.009$ )<sup>[15]</sup>。

关于多发性骨髓瘤的研究报道显示,CVMP 化疗合用唑来膦酸较单用化疗的患者具有更高的 5 年生存率 (80% vs 46%, $P<0.01$ ),5 年 DFS 也具有明显优势(80% vs 52%, $P<0.01$ )<sup>[7]</sup>。

唑来膦酸增强化疗药物抗肿瘤作用,两者具有叠加或协同的诱导凋亡作用,阿霉素增加了乳腺癌细胞对唑来膦酸的细胞毒作用的敏感性,肿瘤细胞凋亡明显增加。唑来膦酸在紫杉醇之后给予,可以发挥最大的协同诱导乳腺癌细胞的凋亡效应。一项入组 144 例 IV 期肺癌患者的临床研究显示,给予 TP (多西他赛+卡铂)方案联合唑来膦酸治疗,较单纯化疗 OS 有显著延长,并且唑来膦酸治疗周期数与患者生存期以及达进展时间(TTP)均存在正相关<sup>[24]</sup>。乳腺癌新辅助化疗联合应用唑来膦酸,手术时病灶较单纯化疗组明显缩小<sup>[22]</sup>。研究显示,诊断为乳腺癌即开始口服阿伦膦酸钠的患者,可能获得更好的病理结果,如肿瘤大小、淋巴结转移、ER、PR 的阳性率等,DFS 明显延长<sup>[25]</sup>。结直肠癌骨转移患者接受唑来膦酸治疗,骨相关事件发生明显延后,并且获得了更长的总生存期<sup>[6]</sup>。

#### 4.5 不良反应

BPs 口服剂型常见的不良反应主要是消化道反应,例如恶心、呕吐、腹泻、食管炎、食管溃疡等。静脉用 BPs 可发生发热、寒战、疲乏、骨痛、关节痛等流感样症状,以及一过性低钙、低磷、皮疹等,另外包括肾功能损害、颌骨坏死等严重不良反应。最近 AZURE BIG 01-04 试验<sup>[26]</sup>提示颌骨坏死风险可能没有以往报告的 5%那么高发,在 II~III 期乳腺癌患者唑来膦酸治疗长达 60 个月,结果显示耐受性良好,颌骨坏死风险较对照组没有显著升高。

综上所述,BPs 在治疗肿瘤方面具有良好的前景,但还有许多未知需要探索。诸如在抗肿瘤细胞增殖诱导凋亡机制中的分子定位,与其他抗肿瘤药物



的最佳组合方案,以及针对不同患者 BPs 药物的选择、应用时机、用药剂量及疗程等诸多方面需要进一步研究。

## 参考文献:

- [1] Coleman R. The use of bisphosphonates in cancer treatment[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1218(1): 3-14
- [2] Yu HHM, Tsai YY, Hoffe SE. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone[J]. *Cancer Control*, 2012, 19(2): 84-91.
- [3] Rajpar S, Fizazi K. Bone targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer J*, 2013, 19(1): 66-70.
- [4] Henk HJ, Kaura S. Retrospective database analysis of the effect of zoledronic acid on skeletal-related events and mortality in women with breast cancer and bone metastasis in a managed care plan[J]. *J Med Econ*, 2012, 15(1): 1-10
- [5] Rossi A, Gridelli C, Ricciardi S, et al. Bone metastases and non-small cell lung cancer: from bisphosphonates to targeted therapy[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(32): 5524-5535
- [6] Santini D, Tampellini M, Vincenzi B, et al. Natural history of bone metastasis in colorectal cancer: final results of a large Italian bone metastases study [J]. *Ann Oncol*, 2012, 28(7): 1-6.
- [7] Ria R, Reale A, Michele M, et al. A retrospective study of skeletal and disease-free survival benefits of zoledronic acid therapy in patients with multiple myeloma treated with novel agents[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6(1): 30-38.
- [8] Henry JH, Kaura S. Assessment of zoledronic acid treatment patterns and clinical outcomes in patients with bone metastases from genitourinary cancers [J]. *Med Econ*, 2012, 12(1): 185-194.
- [9] Brodowicz T, O'Byrne K, Manegold C. Bone matters in lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(9): 2215-2222.
- [10] Isla D, Afonso R, Bosch-Barrera J, et al. Zoledronic acid in lung cancer with bone metastases: a review [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(4): 421-426.
- [11] Gnant M. Zoledronic acid in the treatment of early-stage breast cancer: is there a final verdict?[J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14(1): 35-43
- [12] Carter JA, Joshi AD, Kaura S, et al. Pharmacoeconomics of bisphosphonates for skeletal-related event prevention in metastatic non-breast solid tumours [J]. *Pharmacoeconomics*, 2012, 30(5): 373-386
- [13] Coleman RE, Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 19(1): 1-10.
- [14] Gnant M. Intravenous bisphosphonates for breast cancer: Impact on patient outcomes and scientific concepts [J]. *Breast Dis*, 2012, 33: (1): 71-81.
- [15] Winter MC, Coleman RE. Bisphosphonates in the adjuvant treatment of breast cancer [J]. *Clin Oncol*, 2013, 25(2): 135-145.
- [16] Tuck SP, Hanusch B, Walker J, et al. Prostate cancer and osteoporosis[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2013, 11(1): 11-20.
- [17] Ding H, Yang L, Du W, et al. Bisphosphonates for osteoporosis in nonmetastatic prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(5): 3337-3343.
- [18] Gnant M, Dubsky P, Hadji P. Bisphosphonates: prevention of bone metastases in breast cancer [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2012, 192: 65-91.
- [19] Sottnik JL, Keller ET. Understanding and targeting osteoclastic activity in prostate cancer bone metastases[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(4): 626-639.
- [20] Decoster L, de Marinis F, Syrigos K. Bisphosphonates: prevention of bone metastases in lung cancer [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2012, 192: 93-108.
- [21] Saad F, Lattouf JB. Bisphosphonates: prevention of bone metastases in prostate cancer [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2012, 192: 109-126.
- [22] Candelaria-Quintana D, Dayao ZR, Royce ME. The role of antiresorptive therapies in improving patient care in early and metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132: 355-363.
- [23] Coleman R, Gnant M, Morgan G, et al. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104: 1059-1067
- [24] Lopez-Olivo MA, Shah NA, Pratt G, et al. Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(11): 2985-2998
- [25] Sendur MA, Aksoy S, Yaman S. Demographic and clinicopathological characteristics of breast cancer patients with history of oral alendronate use[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4): 2601-2605.
- [26] Coleman R, Woodward E, Brown J, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(2): 429-438.