

帕米膦酸二钠和唑来膦酸的临床适应证及相关毒性

秦 燕 综述 冯奉仪 审校

中国医学科学院 中国协和医科大学 肿瘤医院内科, 北京 100021

摘要 本文主要介绍帕米膦酸二钠和唑来膦酸在治疗骨转移瘤方面的有效性和安全性, 并对未来这两种药物可能的适应证进行了讨论。目前双膦酸盐类药物治疗骨转移的主要目的是减少骨相关事件、减轻疼痛和提高生活质量。帕米膦酸二钠和唑来膦酸长期应用的耐受性尚不明确。与这两种药物相关的主要毒副作用为肾损伤、低钙血症和上颌骨、下颌骨坏死。

关键词 帕米膦酸二钠 唑来膦酸 骨转移 治疗

中图分类号 R730.53/R73-37 **文献标识码** A

Effectiveness and Safety of pamidronate and zoledronic acid in metastatic bone diseases

Qin Yan Feng Fenyi

Department of Internal Medicine, Cancer Institute & Hospital, CAME & PUMC, Beijing 100021, China

Abstract This article reviews the effectiveness and safety of pamidronate and zoledronic acid in metastatic bone diseases and discusses the possible indications of these two drugs. The current aims of bisphosphonates for metastatic bone disease are to prevent skeletal-related events, reduce bone pain, and improve quality of life. However, the long-term tolerabilities of pamidronate and zoledronic acid remain unclear. The main toxicities include renal impairment, hypocalcemia and osteonecrosis of the maxilla and mandible.

Key words pamidronate zoledronic acid metastatic bone disease treatment

Oncol Prog, 2008, 6 (1)

1 临床适应证

1.1 治疗恶性肿瘤骨转移

帕米膦酸二钠和唑来膦酸均为诺华公司产

品, 帕米膦酸二钠于 1995 年上市, 唑来膦酸于 2002 年在美国、欧盟和瑞士通过上市申请。两者都是含氮的双膦酸盐类药物, 而唑来膦酸对骨的亲和力是帕米膦酸的 850 倍, 为目前作用

最强的双膦酸盐类药物。

帕米膦酸二钠和唑来膦酸批准的适应证主要是晚期骨转移瘤和多发性骨髓瘤, 临床研究证实两者均可减少骨相关事件的发生、减轻骨痛和提高生存质量。帕米膦酸二钠被批准的适应证是骨转移性乳腺癌和多发性骨髓瘤。因唑来膦酸的Ⅲ期临床研究纳入了除乳腺癌和多发性骨髓瘤之外的前列腺癌、肺癌及其他实体肿瘤的骨转移患者, 所以是惟一被批准可用除乳腺癌和多发性骨髓瘤溶骨性骨破坏外其他实体肿瘤的双膦酸盐类药物。

双膦酸盐类药物临床研究的主要疗效评价指标是否能减少骨相关事件的发生。骨相关事件在不同研究中的定义略有不同, 一般包括: 病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症、骨病灶需要放疗和手术等。主要及次要研究终点一般包括: 发生至少 1 次骨相关事件患者的比例、第一次骨相关事件发生的时间、年平均骨相关事件发生次数等。

帕米膦酸二钠 90mg 2 小时输注, 每 3~4 周 1 次治疗骨转移性乳腺癌的安全性和有效性资料来自两项大样本的随机、安慰剂对照的临床研究结果^[1,2], 两项研究共入组了 754 例患者。对入组患者随访 2 年后的评价结果显示, 帕米膦酸二钠较安慰剂组可以显著减少发生至少 1 次骨相关事件患者的比例 (51% vs 64%, $P < 0.001$), 延长首次发生骨相关事件的时间约为 6 个月 (12.7 个月 vs 7.0 个月, $P < 0.001$), 减少平均骨相关事件的发生率 (2.5 次/年 vs 4.0 次/年, $P < 0.001$)。研究还显示帕米膦酸二钠较安慰剂组可以显著降低疼痛评分。基于这一研究结果, 帕米膦酸二钠 90mg 静滴 2 小时 3~4 周 1 次成为治疗骨转移性乳腺癌的标准治疗。

这一结果随后被 Hultborn 等的报道证实^[3]。在 404 例乳腺癌骨转移患者中, 60 mg 帕米膦酸二钠每 4 周注射 1 次与安慰剂组对比可以显著减少骨相关事件 (疼痛加重、高钙血症、长骨的病理性骨折或骨盆骨折, 脊髓压迫导致瘫痪, 姑息性放疗或手术治疗, 抗癌治疗方法的转变

等)。同时帕米膦酸二钠还可以延长患者疼痛加重的时间和改善生活质量。

1998 年发表了帕米膦酸二钠治疗多发性骨髓瘤的随机临床研究结果, 共 392 例患者入组^[4]。研究设计为帕米膦酸二钠 90mg, 4 小时滴注, 每月 1 次与安慰剂组对照治疗至少有一处溶骨性骨破坏病灶的Ⅲ期多发性骨髓瘤。帕米膦酸二钠应用 21 个月后的疗效评价结果显示, 平均骨相关事件的发生率在帕米膦酸二钠组为 1.3 次/年, 安慰剂组为 2.2 次/年 ($P = 0.008$)。帕米膦酸二钠组发生至少 1 次骨相关事件患者的比例显著低于安慰剂组 ($P = 0.015$)。

对唑来膦酸进行了目前全球有关双膦酸盐类药物治疗癌性骨转移的最大样本临床研究。三项大型的Ⅲ期随机对照研究共纳入了 3000 余例患者, 病种包括乳腺癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌等多种实体肿瘤在内的溶骨性、混合型和成骨性等不同性质的骨破坏。在唑来膦酸二钠的一项 1648 例骨转移性乳腺癌和多发性骨髓瘤患者入组的Ⅲ期临床研究中, 比较了唑来膦酸与帕米膦酸的安全性和疗效^[5]。该研究的主要研究终点是出现至少 1 次骨相关事件患者的比例, 次要研究终点为至第一次骨相关事件发生的时间和骨并发症发生率。研究结果显示, 每 3~4 周应用 1 次唑来膦酸 4mg 静滴 15 分钟与帕米膦酸二钠 90mg 静滴 90 分钟的安全性相当。随访 25 个月时, 唑来膦酸较帕米膦酸二钠可以降低 16% 的骨相关事件发生率 ($P = 0.030$)。在另一项 643 例患者参加的安慰剂对照的临床研究中, 评估了唑来膦酸在内分泌治疗失败后前列腺癌患者中的疗效^[6]。在随访 24 个月时, 唑来膦酸 4mg 与安慰剂组对比可以显著降低骨相关事件的发生率 (38% vs 49%, $P = 0.028$), 骨并发症发生的风险下降 36% ($P = 0.002$)。这是初次随机、安慰剂对照的临床研究显示双膦酸盐对前列腺癌骨转移具有临床获益。与之相比, 在帕米膦酸二钠治疗前列腺癌骨转移的一项 236 例的临床研究中, 帕米膦酸二钠应用 6 个月时并

没有降低患者骨相关事件的发生率并减轻骨痛^[7]。在另一项Ⅲ期临床研究中,唑来膦酸对比安慰剂治疗 773 例因实体瘤所致的骨转移,包括乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、膀胱癌及其他实体瘤患者^[8]。在这项研究中,50% 为非小细胞肺癌。随访 21 个月时,对非小细胞肺癌和肾细胞癌患者的亚组分析结果显示,非小细胞肺癌患者骨相关事件发生的相对风险较对照组下降 32% ($P = 0.016$),肾癌下降 58% ($P = 0.010$)。基于此项研究结果,唑来膦酸被批准用于乳腺癌、多发性骨髓瘤和前列腺癌之外的恶性肿瘤骨转移。

1.2 治疗高钙血症

轻度的高钙血症一般可以通过水化利尿后得到纠正,中到重度的高钙血症往往需要双膦酸盐治疗。帕米膦酸二钠 60~90mg 4 小时静脉输注是最常采用的治疗高钙血症的方法。研究显示,帕米膦酸二钠 30~90mg 静注,7 天内的血钙正常率为 40%~100%,中位的缓解时间为 11~28 天不等。研究认为,疗效的差异与患者间不同的应用剂量和血钙浓度相关。

一项研究对比了唑来膦酸和帕米膦酸二钠治疗高钙血症的疗效^[9]。入组患者均有中到重度的高钙血症(调整的血清钙浓度 > 3.00 mmol/L)。患者随机接受单剂唑来膦酸(4mg 或 8mg)5 分钟注射和帕米膦酸二钠 90mg 2 小时注射。临床研究终点包括第 10 天的血钙正常率,缓解时间和血钙升高时间。在 275 例可评价疗效的患者中,2 个剂量的唑来膦酸均优于帕米膦酸二钠。用药第 10 天的完全缓解率在唑来膦酸 4mg、8mg 和帕米膦酸二钠 90mg 组分别为 88.4%、86.7% 和 69.7%。第 4 天唑来膦酸组血钙恢复正常的患者近 50%,帕米膦酸二钠组为 33.3%。中位持续完全缓解时间分别为 32、43 和 18 天。研究认为,唑来膦酸治疗高钙血症的疗效优于帕米膦酸二钠,但唑来膦酸组中低钙血症的发生率高于帕米膦酸二钠。

1.3 预防骨质疏松

2007 年美国 FDA 批准唑来膦酸每年注射 1 次用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症。这主要

是基于一项大的随机临床研究结果。HORIZON - PFT^[11] 研究中,7736 例绝经后妇女被随机分为每年 5mg 唑来膦酸连续应用 3 年组和安慰剂组。研究发现,随访 3 年后,唑来膦酸组妇女椎体骨折的相对风险下降 70%、非脊柱骨骨折的相对风险下降 25%、髌骨骨折风险下降 41%,三者均有显著性差异。这一结果与口服双膦酸盐类药物骨折发生风险下降的比例相当。

另外因部分乳腺癌和前列腺癌患者需长期进行内分泌治疗,面临着治疗性骨质疏松的风险。Z-FAST 研究^[12]评价了唑来膦酸在预防绝经后乳腺癌患者服用来曲唑后所致的骨质疏松中的作用。入组患者为 I~ⅢA 期激素受体阳性的绝经后乳腺癌。研究结果显示,来曲唑用药后 6 个月接受唑来膦酸治疗的患者,平均腰椎骨密度提高 1.55%,而对照组则降低 1.78%,两者相差 3.33%;唑来膦酸治疗组患者髌骨的骨密度提高 1.02%,对照组则下降 1.4%,两者差异显著 ($P < 0.001$)。研究认为唑来膦酸可以预防乳腺癌患者内分泌治疗后的骨质流失。

奥地利乳腺癌研究组进行了一项多中心的Ⅲ期临床研究 ABCSG 12^[13],对比 I/Ⅱ期激素受体阳性绝经前乳腺癌患者进行辅助内分泌治疗和辅助内分泌治疗联合双膦酸盐治疗的骨质丢失情况。其主要研究目的是比较戈舍瑞林联合阿那曲唑和戈舍瑞林联合三苯氧胺作为辅助治疗,治疗激素受体阳性的绝经前早期乳腺癌患者的疗效。次要研究目的是评价骨盐的流失是否可以通过双膦酸盐的治疗得到预防。研究结果显示应用和未应用唑来膦酸的患者在腰椎和股骨大转子的骨质密度上有显著性差异 ($P < 0.0001$)。内分泌药物治疗的时间越长,骨质流失越明显。其中戈舍瑞林联合阿那曲唑组较联合三苯氧胺组患者的骨质丢失更加明显(与基线比较骨质丢失分别为 14.4% 和 11.6%)。

1.4 预防骨转移

几项小型的临床研究提示帕米膦酸二钠和唑来膦酸有可能降低乳腺癌患者骨转移的发生率。其中有关唑来膦酸预防骨转移作用的 AZ-

URE 研究已完成 3360 例患者的入组, 近期将进行骨转移无病生存率的评估。

然而, 早期氯屈膦酸所进行的三项有关预防非转移性乳腺癌骨转移研究的结论并不一致。目前几项大型的随机对照临床研究包括 NSAB-PB-34, AZURE、ICE 和 GAIN 等正在入组阶段, 研究结果尚待时日。

2 药物的应用时间

由于双膦酸盐有可能的长期不良反应和可能出现的并发症还不清晰, 帕米膦酸二钠和唑来膦酸用于恶性骨转移的治疗时间尚无定论。目前认为应持续用药至患者不能耐受或一般状态评分显著下降、预期不再能获益。

对于多发性骨髓瘤患者的用药时间, Mayo clinic 在经过血液学家、牙科学家和有多发性骨髓瘤护理经验的护士共同讨论后达成用药共识^[10], 认为帕米膦酸二钠和唑来膦酸在治疗多发性骨髓瘤中均优于安慰剂, 疗效相当。但因唑来膦酸发生颌骨坏死风险的资料尚未明确, 出于对用药风险的考虑, 选择帕米膦酸二钠更加适当。他们建议对达到部分缓解或治疗平台期的患者, 可在治疗 2 年后停药。对于用药 2 年后有活动性病变、治疗后没有缓解或具有威胁性骨损伤的患者, 可以改为每 3 个月用药 1 次。

3 相关毒性及副作用

3.1 肾脏毒性

双膦酸盐类药物都具有一定的肾脏毒性, 并可导致肌酐升高。在临床研究中, 大约有 10% 的患者在唑来膦酸 (4mg, 15 分钟) 和帕米膦酸二钠 (90mg, 2 小时) 的治疗过程中出现肾功能损伤 (定义为: 血清肌酐值 < 1.4 mg/dL 者, 肌酐上升 0.5 mg/dL、肌酐值 ≥ 1.4 mg/dL 者, 肌酐上升 1.0 mg/dL 者)。

多数血清肌酐的升高是轻中度和短暂的, 停药后可恢复至正常。但少数患者可以发展为急性或慢性肾功能衰竭。帕米膦酸二钠和唑来

膦酸均有发生肾功能衰竭的报道, 其中与唑来膦酸相关者多于帕米膦酸二钠。伊班膦酸钠所报道的肾毒性最小, 与安慰剂相当。虽然某些急性肾功能衰竭在临床上有可能是可逆的, 但是不同程度的不可逆性损伤可能持续存在并最终导致慢性肾功能衰竭。唑来膦酸所致的肾功能衰竭的典型病理表现为急性肾小管坏死, 而帕米膦酸二钠可致肾病综合征。一项最大的有关唑来膦酸肾毒性的研究^[14] 报告了 72 例肾功能衰竭, 中位诊断时间为用药物后 2 个月。其中 38% 的患者最终需要透析治疗, 其余患者亦多有持久的肾功能损伤, 血清肌酐值未能回到基线水平。研究认为与肾功能衰竭发生相关的主要危险因素是 1 次输注的药物剂量与输注时间。其他危险因素还包括使用药物的时间长和老年人等。

除确保使用正确的药物剂量和输注时间外, 预防是减少肾毒性的主要措施。预防包括用药前水化 (饮水 2 杯)、避免同时使用肾毒性药物和每次用药前检测血清肌酐水平等。研究认为只有进行了足够的水化, 且血清肌酐水平 < 3.0 mg/dL (高钙血症时 < 4.5 mg/dL) 时应用唑来膦酸和帕米膦酸二钠的治疗获益才大于可能的风险。

3.2 颌骨坏死

双膦酸盐相关的颌骨坏死是从 2003 年开始被描述和认识的。虽然双膦酸盐类药物导致骨坏死的原因尚不明确, 但目前认为这类药物所具有的强大的抑制破骨细胞活性和可能影响血管生成的作用机制, 可能是导致骨坏死的原因。

双膦酸盐相关骨坏死的流行病学资料尚不明确。至今多数的双膦酸盐导致颌骨坏死的报道来自于帕米膦酸二钠和唑来膦酸。一项最大的由国际骨髓瘤基金会发起的网络调查研究^[15], 共调查了 904 多发性骨髓瘤和 299 例乳腺癌的患者。这些患者均接受了帕米膦酸二钠和/或唑来膦酸治疗, 随访时间至少 36 个月。研究结果显示 13% 的患者出现或可疑出现了骨坏死。其中骨坏死在 211 例唑来膦酸治疗患者中的发生率为 10%, 413 例帕米膦酸二钠治疗

者则为 4%。并且发生骨坏死的风险随着用药时间的延长而升高。另一项研究^[16]共纳入 252 例多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌或其他肿瘤患者,均接受了唑来膦酸或帕米膦酸二钠治疗,7% 的患者出现了双膦酸盐相关颌骨坏死,其中多发性骨髓瘤患者的发生率为 10%,其次是前列腺癌(7%)、乳腺癌为(3%)和其他肿瘤(4%)。在另一项^[17]对 90 例接受帕米膦酸二钠或唑来膦酸治疗的多发性骨髓瘤患者的牙科评估中,有 18% 的患者被诊断出了颌骨坏死。

以上研究认为唑来膦酸较帕米膦酸二钠发生骨坏死的风险更大,并且使用后出现骨坏死的时间更短,而药物治疗时间长、老年多发性骨髓瘤患者和用药期间有拔牙、口腔或牙周手术等操作者风险增大。没有发现激素和沙度度胺等与发生骨坏死的高风险相关。

3.3 电解质紊乱

双膦酸盐可以导致低钙、低磷和高镁血症等

电解质紊乱,最常见的是低钙血症,尤其在低钙血症的患者中更加容易发生。帕米膦酸二钠和唑来膦酸均可诱发低钙血症。一项唑来膦酸的Ⅲ期临床研究中,唑来膦酸组中 39% 的患者观察到低钙血症,而对照组中仅为 7%^[18]。另外,在两项随机对照帕米膦酸二钠和唑来膦酸治疗高钙血症的临床研究中,4mg 唑来膦酸导致的严重低钙血症的发生率大于 50%,而 90mg 帕米膦酸二钠低钙血症的发生率接近 50%^[19]。故在唑来膦酸的使用中,推荐补充钙和维生素 D。

4 小结

目前双膦酸盐类药物治骨转移的主要目的是减少骨相关事件、减轻疼痛和提高生活质量。帕米膦酸二钠和唑来膦酸长期应用的耐受性尚不明确。与这两种药物相关的主要毒副作用为肾损伤、低钙血症和上颌骨、下颌骨坏死。

参 考 文 献

- Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 2038
- Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: A randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 846
- Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: Results from a multinational randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 2552
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 593
- 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: 1735
- 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: 1458
- Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 4277
- 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: 879
- 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: 558

(下转第 29 页)

- teinasase inhibitor. Clin Cancer Res, 9 : 00 – 00, 2003. Clin Cancer Res, 2003, 9 (2):551
27. Hess K. R, Abbruzzese J. L. Matrix metalloproteinase inhibition of pancreatic cancer: Matching mechanism of action to clinical trial design. J Clin Oncol, 2001, 19 (15):3445
28. Adjei Alex A. Blocking oncogenic ras signaling for cancer therapy. J Natl Cancer Inst, 2001, 93 (14):1062
29. Adjei A. A, Croghan G. A, Erlichman C, et al. A Phase I trial of the farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in combination with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced cancer. Clin Cancer Res, 2003, 9 (7):2520
30. Van Cutsem E, Van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol, 2004, 22 (8):1430
31. Arteaga C. L, Baselga J. Clinical trial design and end points for epidermal growth factor receptor – targeted therapies: Implications for drug development and practice. Clin Cancer Res, 2003, 9 (5):1579

(上接第20页)

10. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81 : 1047
11. Black DM, Boonen S, Cauley J, et al. Effect of once – yearly infusion of zoledronic acid 5 mg on spine and hip fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis: The HORIZON Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res*, 2006, 21 (Suppl 1): s1 – s530. Abstract 1054
12. Theriault R, Jakesz R, Gnant M, et al. The evolving role of bisphosphonates for the prevention of cancer treatment – induced bone loss in patients with breast cancer. *Bone*, 2004, 34 (Suppl 1): S90
13. Gnant M, Jakesz R, Mlineritsch B, et al. Zoledronic acid effectively counteracts cancer treatment induced bone loss (CTIBL) in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant endocrine treatment with goserelin plus anastrozole versus goserelin plus tamoxifen – bone density subprotocol results of a randomized multicenter trial (ABCSC – 12). *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 88 (Suppl 1): S8. Abstract 6
14. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med*, 2003, 349 : 1676
15. Durie BG, Katz M, McCoy J, et al. Osteonecrosis of the jaws in myeloma: Time dependent correlation with Aredia and Zometa use. *Blood*, 2004, 104 (ASH Annual Meeting) Abstracts 756
16. A Bamias, E Kastritis, C Bamia, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 2005, 23 : 8580
17. Badros, D Weikel, A Salama, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*, 2006, 24 : 945
18. Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: A randomized, placebo – controlled trial. *J Clin Oncol*, 2005, 23 : 3314
19. Major PP, Coleman RE. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: Results of the international clinical development program. *Semin Oncol*, 2001, 28 (2 Suppl 6): 17