

· 药物研究 ·

唑来膦酸(密固达)治疗绝经后无骨转移乳腺癌患者骨质疏松的效果观察

夏英鹏^{1*} 王辉²

1. 天津市人民医院骨科, 天津 300121

2. 天津市人民医院肿瘤科, 天津 300121

中图分类号: R687.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015)04-0463-04

摘要: 目的 探讨唑来膦酸治疗绝经后乳腺癌患者术后骨质疏松的临床疗效和安全性。方法 2012年2月-2013年2月我院肿瘤科接诊绝经后乳腺癌术后治疗患者68例,其中雌激素受体(ER)阳性者60例,均在术后行4周期多西紫杉醇序贯4周期环磷酰胺联合表阿霉素辅助化疗,化疗后采用第三代芳香化酶抑制剂阿那曲唑内分泌治疗10个月,随访14个月。治疗开始时即采用随机数字表随机选取患者入组,30例入研究组,即从化疗开始前经过肾功能和血钙测试合格后即静脉给予唑来膦酸5 mg 静脉输注同时联合钙剂健骨治疗14个月。另30例入对照组,化疗开始后仅常规使用钙剂健骨14个月。所有患者化疗前均行肾功能血钙测试,双光子骨密度检查,并在化疗与内分泌治疗后和随访期间使用VAS评分评定四肢骨关节疼痛程度,复查X光平片、骨密度检查。所有指标的测量结果使用软件包SPSS 13.0进行统计分析。结果 随访14个月,两组患者各有1例失访,无再手术病例。研究组最终骨密度与首次化疗前相比增加者24例(82.8%);而对照组仅为4例(13.7%),组间相比有显著差异(卡方检验, $P < 0.01$);内分泌治疗后四肢疼痛VAS评估,研究组内分泌治疗后4周为(7.18 ± 0.32)分,随访终结时为(3.45 ± 0.31)分,对照组内分泌治疗后4周为(7.22 ± 0.41)分,随访终结时为(6.93 ± 1.34)分,两组患者骨质疏松造成骨痛的改善程度存在显著差异;影像学分析研究组1例出现骨质疏松相关病理性腰椎压缩骨折(3.45%),而对照组2例出现病理性腰椎压缩骨折(6.89%),骨折发生率两者相比存在显著差异(卡方检验, $P < 0.01$)。结论 唑来膦酸联合钙剂的综合健骨治疗可以预防绝经后乳腺癌患者术后治疗期间骨质疏松的发生,显著降低此类患者术后治疗期间骨质疏松相关的严重骨痛和椎体骨折。

关键词: 唑来膦酸;绝经后乳腺癌;化疗;内分泌治疗;骨质疏松

The efficacy of zoledronate on postmenopausal osteoporosis in breast cancer patients without bone metastasis

XIA Yingpeng¹, WANG Hui²

1. Department of Orthopedics, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121

2. Department of Oncology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Corresponding author: XIA Yingpeng, Email: xiayingpeng3753@hotmail.com

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of zoledronate for the treatment of osteoporosis after chemo-therapy and endocrine-therapy in postmenopausal breast cancer (PBC) patients. **Methods** From Feb 2012 to Feb 2013, 68 PBC cases were admitted in oncology department in our hospital after surgery. Among them, 60 cases were estrogen receptor (ER) positive. All 60 cases were treated with routine chemo-therapy and sequential endocrine-therapy and were successfully followed up for 14 months. At the beginning of the treatment, 30 cases with normal renal function were randomly selected as study group and treated with 5 mg intravenous zoledronate accompanied with oral calcium for 14 months. Other 30 cases were selected in control group and treated with calcium alone for 14 months. Renal function, serum calcium, bone mineral density (BMD), vision analogue scale (VAS) and X-ray lumbar images were checked before the initial of chemotherapy and during the follow-up. All results were analyzed statistically using a SPSS 13.0 software. **Results** One case was missed in each group during the follow up. No case was re-operated. Patients with increase of BMD after chemotherapy were 24 cases (82.8%) in study group, and only 4 cases (13.7%) in control group. The difference between the groups was significant ($P < 0.01$). The VAS score after 4-week chemotherapy and at the final follow up

*通讯作者: 夏英鹏, Email: xiayingpeng3753@hotmail.com

was 7.18 ± 0.32 and 3.45 ± 0.31 , respectively, in study group, and 7.22 ± 0.41 and 6.93 ± 1.34 , respectively, in control group, which was significantly different. Image analysis revealed that 1 case in study group developed lumbar compressing fracture (3.45%), but 2 cases in control group (6.89%). The difference of fracture incidence was significantly different ($P < 0.01$).

Conclusion Zoledronate therapy combined with calcium can significantly prevent PBC patients from osteoporosis during the treatment after surgery. It significantly decreases severe bone pain and vertebral compression fracture during the treatment period.

Key words: Zoledronate; Postmenopausal breast cancer; Chemotherapy; Endocrine therapy; Osteoporosis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在我国乳腺癌占全身各种恶性肿瘤的7%~10%,并呈逐年上升趋势^[1]。对于绝经后女性乳腺癌(postmenopausal breast cancer, PBC)患者术后常规应用化疗药物结合内分泌治疗的综合疗法,可以改善生存率,降低肿瘤转移的观点已经被专科医生广泛接受。但是术后化疗导致的严重骨代谢影响,加之内分泌治疗中所使用的芳香化酶抑制剂(Aromatase Inhibitor, AI)使PBC患者的雌激素水平大大降低,骨骼失去雌激素的调节,骨量进一步减少,骨密度降低。Hadjji等人^[2]研究显示长期应用AI的PBC患者骨量丢失是同龄绝经后正常女性的2倍以上,所以更容易发生骨质疏松,甚至脆性骨折。而既往临床医生对此仅以钙剂口服作为预防骨质疏松降低相关并发症的手段,临床观察收效甚微,针对此,2012年我院肿瘤科医生开始与骨科医生合作,在PBC术后患者开始化疗和内分泌治疗加用唑来膦酸静脉输注,控制骨吸收维持骨密度,14个月随访临床效果满意,现将应用体会和随访结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2012年2月-2013年2月,按双侧卵巢切除术年龄 >60 岁,或年龄 ≤ 60 岁但停经12个月以上且雌孕激素水平在绝经后范围内判定为绝经标准,我院肿瘤科接诊PBC术后治疗患者68例,无骨质疏松史或其他可影响骨代谢的疾病。所有病例均接受乳腺癌根治术或保乳手术,病理组织学或细胞学检查确诊为浸润性乳腺癌,其中通过核素扫描未见骨转移而且雌激素(ER)阳性者60例纳入本次研究。年龄42~78岁,平均(63.2 ± 5.7)岁,术后在肿瘤科行4周期多西紫杉醇序贯4周期环磷酰胺联合表阿霉素的辅助化疗,化疗后给予第3代AI制剂——阿那曲唑(1 mg, 1次/日)辅助内分泌治疗连续12个月。两组患者经胸片、B超、骨ECT和对侧乳腺钼靶摄片等检查确定全身未见明显远处转移

灶。两组患者基本病情无差异,具有可比性。化疗开始前采用随机数字表,30例入研究组,即化疗伊始就采用一次唑来膦酸静脉输注治疗,同时联合钙剂健骨治疗14个月;另30例入对照组,化疗开始后仅单纯使用钙剂健骨14个月。两组各有1例失访(2例失访原因均为搬家到其他城市,无法保持联络),共计58例患者均获得了14个月随访,末次随访ECT扫描未见骨转移灶,无因死亡或无法坚持服药造成脱落的病例,无二次手术病例。

1.2 健骨治疗方法

1.2.1 治疗药物和给药方法:所有患者化疗前均检验肾功能和血钙,肌酐清除率 <35 ml/min和低钙血症患者为唑来膦酸使用禁忌。研究组无使用禁忌患者。唑来膦酸为化疗开始前给药,每12个月使用1次,具体方法:唑来膦酸5 mg(密固达,批号S0085,北京诺华制药有限公司),30 min静脉滴注,单次,唑来膦酸使用前分别使用生理盐水500 ml和200 ml静脉滴注。钙剂选用钙尔奇D片(生产批号1207394),每片含元素钙600,维生素D₃125 IU。两组患者均于化疗当天开始口服钙剂,1粒/次,1次/日,均为每晚睡前口服,连续用药14个月。

1.2.2 观察指标、疼痛评定和影像学评估:化疗开始前所有患者均常规检查X光胸腰椎平片观察骨质基本情况,对于复查X光存在胸腰椎椎体楔形变患者通过检查MRI以明确有无压缩骨折。美国Norland公司生产的XR-46双光子骨密度仪测量腰1~5椎体的骨密度。随访14个月后复查骨密度明确骨量变化;内分泌治疗3个月后和末次随访时均采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)进行四肢骨痛的评定,同时记录14个月随访期间患者发生病理性骨折的情况。

1.3 统计学方法

所有统计学分析采用软件包SPSS 13.0完成,数据表示采用均数 \pm 标准差的形式,率的比较采用卡方检验,术后VAS评分比较做 t 检验,将 $P < 0.05$ 设定为具有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 骨密度变化

因为骨密度检测要依赖于仪器测量,本研究中使用的 XR-46 骨密度仪的精确度为 0.01,取测量数据的 95% 可信区间,同个患者前后两次骨密度测量,后一次测量值与前次相比,有临床意义的最小骨密度变化为 $> (\pm 2.8\%)$,以此作为本次研究中骨密度测量结果的基线标准。研究组最终骨密度与首次化疗前相比增加者 24 例(82.8%);而对照组仅为 4 例(13.7%),组间相比有显著差异(卡方检验, $P < 0.01$);研究组患者骨密度由治疗前的 $(0.62 \pm 0.14) \text{g/cm}^2$ 增高到 $(0.69 \pm 0.12) \text{g/cm}^2$ ($t = 2.63$, $P = 0.02$);对照组患者骨密度由治疗前的 $(0.64 \pm 0.15) \text{g/cm}^2$ 降低到 $(0.57 \pm 0.19) \text{g/cm}^2$ ($t = 3.29$, $P = 0.02$)。研究组预防骨量丢失效果明显。

2.2 VAS 评分

内分泌治疗 3 个月后四肢疼痛 VAS 评分,研究组为 (7.18 ± 0.32) 分,对照组为 (7.22 ± 0.41) 分,随访 14 个月时研究组 VAS 评分为 (3.45 ± 0.31) 分,而对照组为 (6.93 ± 1.34) 分,两组患者疼痛改善程度评价,研究组组内比较差异显著($P < 0.01$),对照组组内比较无显著差异($P > 0.05$)。两组患者骨质疏松造成骨痛的改善程度上研究组明显优于对照组。

2.3 影像资料

研究组 1 例随访期间腰背痛显著,经骨科 X 光平片检查出现胸腰椎体楔形变,经 MRI 检查确诊骨质疏松腰椎压缩骨折 1 例(骨折发生率 3.45%),而对照组 4 例在随访期间发生剧烈腰背痛,X 光平片检查胸腰椎椎体出现楔形变,但经过 MRI 检查仅 2 例确诊为骨质疏松椎体压缩骨折(6.89%),骨折发生率两者相比存在显著差异(卡方检验, $P < 0.05$),研究组明显优于对照组。

2.4 不良反应

对照组单纯使用钙剂口服,无用药后不良反应现象;研究组均为初次使用唑来膦酸,所以治疗期间密切记录了研究组患者的不良反应,包括骨痛、关节痛以及疲劳、头痛、发热等流感样症状。其中用药后骨痛 8 例(27.6%),均在输注唑来膦酸后 2~3 天内发生,程度为轻到中度,使用非甾体消炎药后缓解满意。流感样症状发生 11 例(37.9%),均在用药后 5 日内出现,2 日内自行缓解。其中高热 2 例(6.89%),体温最高分别达到 39.0°C 和 39.5°C ,对

症处理后症状在 24 h 内完全缓解。

3 讨论

乳腺癌是危害女性健康的最常见的恶性肿瘤,也是女性癌症致死最主要的原因。近年对乳腺癌认识的更新,使得临床治疗模式有了根本性的改变。大量研究表明乳腺癌的手术范围对预后并不产生决定影响,而以化疗和内分泌治疗相结合的综合治疗却能改善乳腺癌术后的无病生存和总生存时间^[3]。但是,化疗药物会直接影响乳腺癌术后患者的骨质代谢,表现为骨吸收增高,骨量丢失增多,且术后联合应用化疗药物与单一用药比较可明显增加乳腺癌患者的骨质丢失程度^[1]。同时以 AI 为代表的内分泌治疗,在得到国际多中心临床实验证实的同时,也发现它能够使 PBC 患者的雌激素水平大大降低,骨骼失去了雌激素的调节,骨量减少,骨密度进一步降低^[4-5]。针对 PBC 这一原发性骨质疏松的高危人群,加之化疗和内分泌治疗的继发因素,无疑使得此类患者成为严重骨质疏松的受害者,显著影响术后生存质量。这一点已经得到肿瘤科医生的普遍认可,但是既往仅仅采用钙剂和维生素 D 的基础治疗,效果甚微,甚至无法维持原有骨量,这一点通过本次研究也再次获得证实。

3.1 PBC 患者术后骨质疏松的特点

针对 PBC 患者,其骨质疏松的发生和发展既基于绝经后的原发性骨质疏松,更受到化疗和内分泌治疗的药物影响而出现的继发性骨质疏松,所以程度更为严重,症状更典型,患者的治疗环境与单纯的原发性骨质疏松患者大不相同。长期序贯的化疗和内分泌治疗已经对机体的免疫系统、消化系统造成损伤,胃肠道反应屡见不鲜,所以患者对于长期口服药物的安全性和治疗顺应性要求更高,钙剂和维生素 D 的基础治疗已经需要长期口服方式来完成,而目前常用的口服西药对抗骨质疏松治疗同样会刺激消化系统,所以往往不能保证患者足量足疗程的服药。针对这一特定情况,唑来膦酸每 12 个月静脉输注一次的方法在顺应性上具有明显的应用优势。

3.2 唑来膦酸的作用机理

唑来膦酸属于第 3 代双磷酸盐类药物,其主要药理作用是通过抑制破骨细胞的活性和诱导破骨细胞凋亡来抑制骨吸收,同时还可以降低血清钙和血清磷,增加尿钙和尿磷的排泄^[6]。而唑来膦酸因为存在一个含双氮的杂环结构,所以与羟基磷灰石结合能力最强^[7],同时它也是目前抗骨吸收能力最强

的药物之一,骨吸收和骨矿化的抑制比高达 15000:1^[8]。多中心双盲随机临床实验的结果显示,每年静脉滴注唑来膦酸 1 次,连用 3 年能明显降低骨折和各种骨丢失事件的发生率^[9]。唑来膦酸的这些属性决定了它在临床中能够做到每 12 个月仅静脉使用一次的简单使用方法,从而保证了高度的患者顺应性,本次的短期随访结果显示较之单纯使用钙剂和维生素 D,联合使用唑来膦酸可以明显提高 PBC 患者术后综合治疗期间的骨密度,降低骨质疏松相关骨折的发生率。近年的研究显示肿瘤产生的各种刺激因子可诱导钙离子释放,唑来膦酸能阻断这种作用,减慢骨转移的发生,并可导致某些肿瘤细胞死亡,因而它也具有直接的抗肿瘤作用,同时与降钙素的作用机制类似,它可以有效的缓解与肿瘤和骨质疏松相关的剧烈骨痛^[10],这一点通过本次研究再次获得证实,使用唑来膦酸比单纯使用钙剂的患者 VAS 评分改善上有显著的差异。

3.3 唑来膦酸使用安全性

唑来膦酸主要不良反应包括骨痛、流感样症状(发热、关节和肌肉疼痛)、胃肠道反应、贫血、呼吸困难、水肿、肾功能不全以及下颌骨坏死等^[11]。本次研究组患者用药后不良反应重点体现在流感样症状方面,其次是骨痛,发生最少的是高热,但是发作程度均较轻,而且经过非甾体抗炎药等对症治疗后效果满意,无 1 例严重并发症出现,基本体现了用药的安全性。究其原因应该和用药前严格检测肾功能、血钙值、用药过程中注意水化、用药后出现症状及时使用非甾体抗炎药有关。可见,唑来膦酸在 PBC 术后患者的使用上,只要严格把住用药前中后 3 个关键点,治疗安全性会有充分保证。

总之,如何使得复杂的 PBC 患者术后长期综合治疗期间维持健康的骨矿密度,预防治疗相关的骨质疏松和严重骨痛发生,并降低病理性骨折发生率仍然是世界范围的难题。本次短期随访结果显示,每 12 个月单次使用静脉输注唑来膦酸的方法给药方式简单,患者依从性好,安全性较高,所以明显优于传统的单纯钙剂结合维生素 D 健骨治疗 PBC 患者术后骨质疏松,统计学上提高了患者的骨密度,大大降低了由于脱钙造成的患者综合治疗期间的骨痛程度,降低了化疗期间骨质疏松相关椎体骨折的发生率,但是这些结论尚有待未来增加样本含量的远

期随访结果进一步验证。

【 参 考 文 献 】

- [1] 白永利,左书耀,王林,等. 化疗对乳腺癌术后患者骨代谢的影响. 现代肿瘤医学,2010,18(10):1967-1970.
BAI Yongli, ZUO Shuyao, WANG Lin, et al. The effects of chemotherapy on bone metabolism in breast cancer patients. Journal of modern oncology. 2010, 18(10):1967-1970. (in Chinese)
- [2] Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer, patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. Crit Rev Oncol Hematol,2009,69(1):73-82.
- [3] 江泽飞,宋三泰. 蒽环类化疗药物治疗乳腺癌的新动向. 中华肿瘤杂志,2005,27(4):193-195.
JIANG Zefei, SONG Santai. New trend Anthracyclines chemotherapy drugs for the treatment of breast cancer. Chinese journal of oncology,2005,27(4):193-195. (in Chinese)
- [4] Arimidex, Tamoxifen, Forbes JF, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer:100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol,2008,9(1):45-53.
- [5] Crivellari D, Sun Z, Coates AS, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. J Clin Oncol,2008,26(12):1972-1979.
- [6] Skerjanec A, Berenson J, Hsu C, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function. J Clin Pharmacol, 2003, 43(2):154-162.
- [7] Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. Bone,2006,38(5):617-627.
- [8] Widler L, Jaeggi KA, Glatt M, et al. Highly potent geminal bisphosphonates. From pamidronate disodium (Aredia) to zoledronic acid (Zometa). J Med Chem,2002,45(17):3721-3738.
- [9] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 2007,356(18):1809-1822.
- [10] 程晶,薛军,吴红革,等. 帕唑来膦酸联合放疗治疗骨转移瘤的临床观察. 中华肿瘤杂志,2008,30(7):552-554.
CHENG Jing, XUE Jun, WU Hongge, et al. Clinical analysis of therapeutic effect of zoledronic acid combined with radiotherapy for metastatic bone cancer. Chinese journal of oncology,2008,30(7):552-554. (in Chinese)
- [11] Diel IJ, Bergner R, Grötzer KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. J Support Oncol,2007,5(10):475-482.

(收稿日期:2014-08-20)