

[文章编号] 1007-7669(2018)04-0185-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2018.04.001

双膦酸盐类药物用于肿瘤辅助治疗的临床研究进展

何 斌^{a, b}, 蔡雅霜^{a, c}, 张志刚^{a, b}, 黄小芬^{a, b}, 赵勤俭^{a, b}

(厦门大学 a. 分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室/国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, b. 公共卫生学院, c. 生命科学学院, 福建 厦门 361102)

[关键词] 双膦酸盐; 肿瘤; 肿瘤辅助疗法; 临床试验

[摘要] 双膦酸盐是用于骨骼疾病及钙代谢性疾病治疗的一类药物, 主要用于治疗骨质疏松症、佩吉特病、高钙血症等。同时临床研究显示双膦酸盐还可用于多发性骨髓瘤、乳腺癌、肾癌、前列腺癌等疾病的辅助治疗, 改善患者的临床结局, 尤其是唑来膦酸盐的抗肿瘤效果更具优势, 被广泛应用于多种恶性肿瘤的临床研究。本文就双膦酸盐在肿瘤辅助治疗中的临床研究进展进行综述。

[中图分类号] R681; R730.5

[文献标志码] A

Clinical research progress of bisphosphonates in adjuvant therapy for various tumors

HE Bin^{a, b}, CAI Ya-shuang^{a, c}, ZHANG Zhi-gang^{a, b}, HUANG Xiao-fen^{a, b}, ZHAO Qin-jian^{a, b}

(a. State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics/National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, b. School of Public Health, c. School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen FUJIAN 361102, China)

[KEY WORDS] bisphosphonates; neoplasms; neoadjuvant therapy; clinical trials

[ABSTRACT] Bisphosphonates are a class of drugs in the treatment of bone diseases and calcium metabolic diseases, and mainly indicated for osteoporosis, Paget's disease, hypercalcemia, and so on. At the same time, clinical studies have shown that bisphosphonates can be used for the adjuvant treatment of multiple myeloma, breast cancer, kidney cancer, prostate cancer and other diseases and improve the clinical outcome of patients. Particularly, the anti-tumor effect of zoledronic acid is more advantageous. Zoledronic acid has been widely used in the clinical research of various malignant tumors. The clinical research progress of bisphosphonates in adjuvant therapy was reviewed in this paper.

双膦酸盐是一类人工合成的焦磷酸盐类似物, 与骨结合后被破骨细胞吸收, 从而抑制破骨细胞介导的重吸收作用。此类有机化合物由一个碳原

子连接两个磷原子形成“P-C-P”结构, 中间碳原子的侧链上含有氯原子、烷基或氨基等基团。根据侧链上是否含有氮原子将双膦酸盐分为两类,

[收稿日期] 2017-11-22 [接受日期] 2018-03-30

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (31670939)

[作者简介] 何 斌, 男, 硕士, 主要从事病毒相关研究及生物大分子(疫苗)质量分析, E-mail: 1021358287@qq.com;

赵勤俭, 男, 教授, 博士, 主要从事生物大分子质量分析与制剂研究, E-mail: qinjian_zhao@xmu.edu.cn

[责任作者] 赵勤俭

简单双膦酸盐(如依替膦酸盐、氯屈膦酸盐等)和含氮双膦酸盐(如帕米膦酸盐、阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、伊班膦酸盐、唑来膦酸盐等)^[1]。

双膦酸盐早期主要作为腐蚀抑制剂、化工产品中的螯合剂被广泛应用,随后在口腔科中用于去除牙垢^[2]。临床上,双膦酸盐最初主要用于骨吸收疾病患者的治疗,而后发现其在佩吉特病、高钙血症、骨质疏松症也有较好的治疗效果^[3,4]。自氯屈膦酸盐在临床试验中被发现可抑制多发性骨髓瘤患者骨钙的过度转移后,双膦酸盐的抗肿瘤作用引起科研工作者广泛关注^[5]。随着临床应用的深入推广,越来越多的临床研究显示双膦酸盐在血液系统恶性肿瘤、实体瘤等疾病的治疗中可减少患者骨骼相关疾病的发生率和复发率,抑制肿瘤患者术后的骨转移和内脏转移,延长患者的生存期。相关回顾性临床研究和已完成的临床研究均已证实了双膦酸盐应用于恶性肿瘤的辅助治疗具有明显的效果,并且现有多项将双膦酸盐用于肿瘤辅助治疗的临床试验正在开展,将进一步研究其在肿瘤治疗中的作用效果。

双膦酸盐用于肿瘤治疗的回顾性临床研究 双膦酸盐用于肿瘤治疗的回顾性临床研究追溯至20世纪80年代。McCLOSKEY等^[6]开展了一项随机双盲对照试验,在1986年至1992年期间随访619例多发性骨髓瘤患者,结果显示口服氯屈膦酸盐组与安慰剂组的中位生存期(median survival time, MST)分别为59个月和37个月,且5年生存率分别为46%和35%,可见口服氯屈膦酸盐能提高患者的生存率。随后,在另一些回顾性临床研究^[7-10]中发现,双膦酸盐用于多发性骨髓瘤、乳腺癌、肺癌等疾病的辅助治疗均具有一定的效果,并且可减少骨相关事件(skeletal related events, SREs)的发生率,延长患者的总生存期(overall survival, OS)。

HENK等^[7]通过回顾性分析纳入2001年至2006年期间1655例多发性骨髓瘤患者,其中1060例患者接受唑来膦酸盐治疗,595例患者未接受双膦酸盐治疗。结果显示,接受唑来膦酸盐组的SREs发生率低于未接受双膦酸盐组(15.0% vs. 32.2%, $P < 0.001$)。同时, HENK等^[8]还在另一项回顾性分析中纳入2001年至2007年期间8757例乳腺癌骨转移患者,其中30%的患者接受唑来膦酸盐治疗,15%的患者接受帕米膦酸盐治疗,55%的患者未接受双膦酸盐治疗。结果显示,与帕米膦酸盐组比,唑来膦酸盐组的死亡率明显

降低(6.5% vs. 11.2%, $P < 0.001$); SREs的发生率也低于帕米膦酸盐组(36.2% vs. 40.0%, $P = 0.0707$)。此外, KAUR等^[9]通过回顾性临床研究纳入肺癌骨转移患者9874例,其中1090例患者接受唑来膦酸盐治疗,8784例患者未接受双膦酸盐治疗。结果显示,接受唑来膦酸盐治疗的患者比未接受双膦酸盐治疗的患者骨折风险率降低40%,死亡率也明显降低(38.6% vs. 46.8%, $P = 0.038$);并且短期使用唑来膦酸盐治疗(30~90d)的骨折风险率相比未接受双膦酸盐治疗的患者降低了47%。

最近, YANG等^[10]通过一项多中心、回顾性分析纳入3223例包括多发性骨髓瘤(26.9%)、乳腺癌(30.9%)、前列腺癌(36.5%)、胃肠道癌(5.7%)患者。结果显示,接受3个月双膦酸盐治疗的患者SREs发生率明显低于未接受双膦酸盐治疗的患者(4.0% vs. 42.3%, $P < 0.05$),且接受6个月双膦酸盐治疗的患者首次发生SREs的中位时间晚于接受3个月双膦酸盐治疗的患者(7.2个月 vs. 3.4个月, $P < 0.05$)。此外,在一些小样本的回顾性临床研究中双膦酸盐也具有较好的作用效果。一项纳入74例肾癌骨转移患者的回顾性临床研究^[11]表明,与安慰剂组相比,使用唑来膦酸盐(每3周4mg,持续9个月)治疗能明显降低SREs的发生率(37% vs. 74%, $P = 0.015$),以及延长首次发生SREs的时间(9个月 vs. 72d, $P = 0.008$)。SILVESTRIS等^[12]在回顾性临床研究中纳入胃癌骨转移患者208例,结果显示使用唑来膦酸盐治疗能延长患者首次SREs发生时间以及MST。HIRSH等^[13]在另一项回顾性临床研究中纳入非小细胞肺癌骨转移患者382例,结果显示唑来膦酸盐治疗组比安慰剂组的相对死亡危险度降低了35% ($P = 0.024$),并能够显著提高Ⅲ型胶原交联氨基末端肽基线水平升高患者的生存率($P = 0.005$)。另外,一项纳入40例膀胱癌患者的回顾性临床研究^[14]表明,与安慰剂组比较,使用唑来膦酸盐治疗能延长发生首次SREs中位时间(16周 vs. 8周)和提高1年生存率(36.3% vs. 0%)。

以上回顾性临床研究均显示双膦酸盐类药物在恶性肿瘤的辅助治疗中具有明显的效果,目前已有多种双膦酸盐类药物在临床试验中用于恶性肿瘤的辅助治疗,其中唑来膦酸盐的作用效果更明显,在多数肿瘤的辅助治疗研究中应用更广泛,见表1。

表1 双膦酸盐用于肿瘤辅助治疗的临床试验

NCT 编号	治疗药物	疾病	临床试验阶段	起止时间	结果
NCT00171925	唑来膦酸盐、钙/维生素 D	多发性骨髓瘤	期	2005.9—2008.11	延长无进展生存期 (PFS), 降低骨相关事件 (SREs) 的发生率
NCT00009945	氯屈膦酸盐	乳腺癌	期	2001.2—2012.12	延长绝经后妇女的无复发间期、无骨转移间期
NCT00172068	唑来膦酸盐、钙/维生素 D	乳腺癌	期	2002.1—2009.10	延缓肿瘤细胞的转移速率, 提高患者的生存率
NCT00242567	唑来膦酸盐、雄激素阻断剂	前列腺癌	期	2005.12—2012.1	降低前列腺癌骨转移患者的复发率, 延长患者 PFS
NCT00588913	阿地白介素、自体淋巴细胞、唑来膦酸盐	肾癌、转移癌	/ 期	2006.1—2009.8	延长肿瘤的增殖周期, 患者无不良反应
NCT00172003	唑来膦酸盐	肾癌、转移癌	期	2004.9—2009.6	降低 SREs 的发生率, 良好的耐受性和安全性
NCT00742924	唑来膦酸盐	骨肉瘤	期	2008.8—2014.6	转移性骨肉瘤患者的常规化疗联合剂量为 2.3 mg·m ⁻² (最大剂量 4 mg) 的唑来膦酸盐, 具有一定的安全性
NCT00586846	帕米膦酸盐、顺铂、多柔比星、甲氨蝶呤	骨肉瘤	期	2003.7—2009.2	降低骨转移风险、骨疾病复发率, 提高肿瘤切除后骨重建的持久性

以上所有试验相关信息均来自于 ClinicalTrials.gov 网站, 获取的信息更新至 2017 年 10 月 26 日

双膦酸盐在肿瘤治疗中的临床研究

1 双膦酸盐在多发性骨髓瘤中的临床研究 多发性骨髓瘤是一种能造成骨破坏的血液系统恶性肿瘤, 易引起患者发生骨病变。双膦酸盐不仅能改善多发性骨髓瘤患者的骨硬度以及预防 SREs 的发生, 而且还具有抗多发性骨髓瘤的作用^[15]。MHASKAR 等^[16]开展了一项多中心、随机对照试验, 350 例患者在接受美法仑/泼尼松治疗的基础上, 再使用氯屈膦酸盐 (2.4 g·d⁻¹) 持续治疗两年后, 溶骨性病灶的进展明显晚于安慰剂组, 且骨痛和椎体骨折的发生率均显著下降。另外, MENSSEN 等^[17]开展了一项双盲、随机对照试验, 与安慰剂组相比, 使用帕米膦酸盐治疗患者的 SREs 发生率无明显改善, MST 略有延长 (33.1 个月 vs. 28.2 个月)。此外, AVILES 等^[18]在随机对照试验中发现多发性骨髓瘤患者在接受化疗的基础上, 再使用唑来膦酸盐 4 mg 治疗 28 d, 其无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和 OS 均长于对照组 (仅接受化疗), 其中唑来膦酸盐治疗组的 5 年 DFS 和 OS 比例均为 80%, 对照组的 5 年 DFS 和 OS 比例分别为 52% 和 46%。

最近, ALEGRE 等^[19]对 6 692 例多发性骨髓瘤患者的 20 项临床试验进行系统综述, 证实了使用双膦酸盐治疗多发性骨髓瘤患者可减少椎体病理性骨折和 SREs 的发生。此外, 帕米膦酸盐和唑来膦酸盐已被美国食品和药物管理局批准用于治疗多发性骨髓瘤的骨相关并发症。为了比较唑来膦酸盐和帕米膦酸盐的治疗效果, SANFILIPPO 等^[20]对多发性骨髓瘤患者分别使用唑来膦酸盐 ($n = 383$) 和帕米膦酸盐 ($n = 635$) 进行辅助治

疗, 结果显示唑来膦酸盐组比帕米膦酸盐组的死亡率和 SREs 的发生率分别低 22% 和 25%。因此, 唑来膦酸盐有望成为多数多发性骨髓瘤患者治疗的首选双膦酸盐药物。

2 双膦酸盐在乳腺癌治疗中的临床研究 乳腺癌患者骨转移发生率及患 SREs 的风险较高, 并且 SREs 的发生可显著缩短患者的生存时间^[21]。临床上, 双膦酸盐能通过发挥抗肿瘤的作用来改善乳腺癌患者的临床结局。

近年来, 大量研究^[23, 24]证明双膦酸盐对乳腺癌的辅助治疗具有潜在的价值。早期乳腺癌试验协作组随机收集 18 766 例病历资料进行分析, 发现在绝经后的乳腺癌患者中, 双膦酸盐的辅助治疗可以明显降低乳腺癌的复发率, 并且能提高患者的生存率^[22]。PATERSON 等^[23]在 3 323 例乳腺癌患者中开展一项随机对照试验, 结果显示口服氯屈膦酸盐 (1 600 mg·d⁻¹) 能延长绝经后妇女的无复发间期、无骨转移间期。BODY 等^[24]对比口服不同剂量的伊班膦酸盐 (剂量分别为每 4 周 2 mg 和 6 mg) 对乳腺癌骨转移患者的治疗效果, 结果发现使用伊班膦酸盐治疗组的 SREs 发生率要低于安慰剂组, 并且高剂量组的效果更好。此外, LIPTON 等^[25]在 367 例乳腺癌患者中开展一项随机对照试验, 结果发现帕米膦酸盐治疗组的 SREs 发生率低于安慰剂组 (51% vs. 64%, $P < 0.001$), 以及首次 SREs 中位时间比安慰剂组更晚 (12.7 个月 vs. 7 个月, $P < 0.001$)。

基于唑来膦酸盐在乳腺癌辅助治疗的回顾性临床研究和试验性临床研究均具有明显的效果, 因此唑来膦酸盐已在一些大型临床试验中用于早

期乳腺癌患者的辅助治疗, 见表 2。ABCSCG-12 和 ZO-FAST 试验^[26, 27]结果显示唑来膦酸盐治疗组中的 DFS 风险率分别降低了 29% 和 34%; AZURE 试验^[28]结果显示连续 5 年使用唑来膦酸盐辅助标准化疗或激素治疗绝经后妇女的乳腺癌, 其 DFS 风险率降低 25%。

3 双膦酸盐在前列腺癌治疗中的临床研究 前列腺癌患者的骨转移率为 65% ~ 75%, 骨转移发生后易导致较高的死亡率。因此, 维持骨健康对治疗前列腺癌具有重要的意义^[29]。

目前, 已有一些临床研究^[30, 31]证实双膦酸盐用于前列腺癌患者的辅助治疗具有一定的效果。DEARNALEY 等^[30]使用一定剂量的氯屈膦酸盐 (2.08 g·d⁻¹) 辅助治疗前列腺癌患者 (其中 311 例骨转移、508 例非骨转移)。结果显示口服氯屈膦酸盐治疗前列腺癌骨转移患者的 5 年生存率为 30%, 安慰剂组为 21%, 与前列腺癌非骨转移患者的生存率无显著差异。因此, 口服氯屈膦酸盐对前列腺癌骨转移具有明显的治疗效果。此外, 唑来膦酸盐作为强效的含氮双膦酸盐也进入治疗前列腺癌的临床试验阶段, OKEGAWA 等^[31]对 205 例前列腺患者分别使用唑来膦酸盐 (每 4 周 4 mg) 联合雄激素阻滞剂治疗和单用雄激素阻滞剂治疗。结果显示, 使用唑来膦酸盐联合雄激素阻滞剂治疗能降低前列腺癌骨转移患者的 SREs 发生率 (7.6% vs. 18.0%, $P = 0.044$)。另外, JAMES 等^[32]也正在进行唑来膦酸盐辅助治疗转移性前列腺癌的药效评价研究, 该研究将会为唑来膦酸盐辅助治疗前列腺癌的潜在价值提供更多的依据。

4 双膦酸盐在原发性骨肿瘤治疗中的临床研究

在临床上, 双膦酸盐主要用于骨巨细胞瘤、良性骨肿瘤、骨肉瘤等骨肿瘤的治疗。BALKE 等^[33]对 25 例复发性和转移性骨巨细胞瘤患者使用唑来膦酸盐治疗, 结果显示使用唑来膦酸盐治疗可以

抑制疾病的进展及肺转移。COMELIS 等^[34]在 8 例良性骨肿瘤患者中研究发现, 使用唑来膦酸盐和帕米膦酸盐治疗可明显提高患者的骨密度, 减少溶骨以及炎症反应。此外, 为了评估唑来膦酸盐用于软骨肉瘤化疗的安全性和探索其使用剂量, GOLDSBY 等^[35]分别使用 1.2 mg·m⁻² (最大剂量 2 mg)、2.3 mg·m⁻² (最大剂量 4 mg) 和 3.5 mg·m⁻² (最大剂量 6 mg) 3 种不同剂量的唑来膦酸盐静脉注射入骨肉瘤患者体内。结果发现 3.5 mg·m⁻² (最大剂量 6 mg) 剂量组产生剂量限制性毒性 (如低钠血症、低磷血症), 而使用剂量为 2.3 mg·m⁻² (最大剂量 4 mg) 时并未发现肾毒性和骨坏死的现象, 使用该剂量的唑来膦酸盐联合转移性骨肉瘤患者的常规化疗具有良好的安全性。同时, MEYERS 等^[36]对 40 例骨肉瘤患者 (29 例局限病灶、11 例转移病灶) 在使用顺铂、多柔比星和甲氨蝶呤化疗的基础上再联合 2 mg·kg⁻¹ (最大剂量 90 mg) 的帕米膦酸盐进行为期 1 年的治疗。结果显示帕米膦酸盐能改善骨肉瘤化疗结果, 降低骨转移风险及提高肿瘤切除后骨重建的持久性, 患者也未出现局部复发, 且联合帕米膦酸盐的化疗毒性未见增加。

5 唑来膦酸盐在肾癌治疗中的临床研究 临床上, 约 30% 的肾癌患者会发生骨转移并引发 SREs。因此, 大多数转移性肾癌患者需要放疗, 这会导致患者的生活质量下降, 且治疗费用较高。临床研究^[37, 38]显示双膦酸盐具有抗肾细胞癌的作用, 抑制肾癌的发展。TUNN 等^[37]对 49 例患有骨病变的肾癌患者静脉注射唑来膦酸盐 (每 3 周 4 mg) 治疗 12 个月, 结果表明 38 例肾癌患者无骨病变发生, 并且使用唑来膦酸盐治疗有良好的耐受性和安全性。同时 MIWA 等^[38]还证实了唑来膦酸盐不仅可以改善骨转移, 而且可以减少由肾癌引起的肺、胸膜、肝脏转移。此外, 有几项临

表 2 唑来膦酸盐辅助治疗早期乳腺癌的 期临床试验

临床试验名称	治疗药物	药物剂量	起止时间	临床结局
ABCSCG-12 ^[26] (n = 1 803)	阿那曲唑、他莫昔芬、 唑来膦酸盐	1 mg·d ⁻¹ 、20 mg·d ⁻¹ 、4 mg·d ⁻¹ 持续给药 3 年	1999.6—2016.6	唑来膦酸盐与阿那曲唑、他莫昔芬联合治疗与两者单药治疗相比: 无病生存期 (DFS) 的相关风险率降低 29% [风险比 (HR) = 0.71]
ZO-FAST ^[27] (n = 1 065)	来曲唑、唑来膦酸盐	2.5 mg·d ⁻¹ 、每 6 个月 4 mg 持 续给药 5 年	2003.5—2010.2	提前使用与延后使用唑来膦酸盐的联合治疗相比: DFS 的相关风险率降低 34% (HR = 0.66)
AZURE ^[28] (n = 3 360)	唑来膦酸盐	每 4 周 4 mg 6 次、每 3 个月 4 mg 8 次、每 6 个月 4 mg 5 次, 三种剂量依次给药至 5 年	2003.11—2013.8	唑来膦酸盐辅助治疗组中绝经后女性 DFS 风险率降低了 25% (HR = 0.75)

DFS: 无病生存期

床研究^[39, 41]显示唑来膦酸盐可以延长肾癌骨转移患者的生存期。KEIZMAN 等^[39]在 209 例肾癌骨转移患者中研究发现, 与单独使用舒尼替尼治疗比较, 使用唑来膦酸盐联合舒尼替尼治疗可延长患者中位 PFS (15 个月 vs. 5 个月, $P < 0.000 1$) 和中位 OS (45 个月 vs. 14 个月, $P = 0.029$)。并且 BEUSELINCK 等^[40]研究发现, 唑来膦酸盐联合酪氨酸激酶抑制剂(舒尼替尼或索拉非尼)治疗与单独使用酪氨酸激酶抑制剂治疗相比, 前者可延长患者的中位 PFS (7 个月 vs. 4 个月, $P = 0.001 1$) 和中位 OS (17 个月 vs. 7 个月, $P = 0.022$)。BROOM 等^[41]研究发现, 与单独使用依维莫司治疗比较, 唑来膦酸盐联合依维莫司治疗可延长肾癌骨转移患者的 PFS (7.5 个月 vs. 5.4 个月, $P = 0.009$) 及发生首次 SREs 的中位时间 (9.6 个月 vs. 5.2 个月, $P = 0.03$)。

6 双膦酸盐在其他肿瘤治疗中的临床研究 双膦酸盐也可用于肺癌、成神经细胞瘤等疾病的治疗。SONG 等^[42]在 311 例非小细胞肺癌骨转移患者中研究发现, 使用唑来膦酸盐静脉注射给药(每 25 ~ 28 d 4 mg) 大于 6 次与小于 6 次比较, 前者能够延长非小细胞肺癌骨转移患者的生存时间 (275 d vs. 38 d, $P = 0.041$), 以及降低恶性胸腔积液的发生率 (22.0% vs. 33.8%, $P = 0.041$)。另外, 在成神经细胞瘤治疗研究中, 一项小样本 ($n = 21$) 临床研究^[43]显示, 唑来膦酸盐联用低剂量的环磷酰胺可延长成神经细胞瘤骨转移患者的疾病稳定时间和减少患者血清中 IL-6 水平。此外, 双膦酸盐用于多项恶性肿瘤辅助治疗的临床研究也正在开展,

见表 3。我们期待这些临床研究能有新的发现使患者得到更大的临床获益。

以上临床研究显示双膦酸盐类药物不仅可以延缓肿瘤患者骨转移的发生时间, 还可以延长患者的生存期。特别是双膦酸盐在多发性骨髓瘤、乳腺癌、肾癌、前列腺癌中应用更广泛。由于唑来膦酸盐的作用效果最佳, 在肿瘤的辅助治疗中有希望成为首选的双膦酸类药物。这也充分证实了双膦酸盐不仅可作为抗骨质疏松症药物, 同时也可以用于恶性肿瘤的辅助治疗, 具有一药多用的优点。

双膦酸盐类药物常见的不良反应以及预防措施 双膦酸盐类药物用于肿瘤辅助治疗具有很大的潜质, 但其在使用过程中也有一些不良反应。SAAD 等^[44]研究发现当高剂量或长期使用双膦酸盐类药物辅助治疗肿瘤时会导致颌骨坏死。此外, 拔牙或进行牙科手术等也是颌骨坏死的危险因素。因此, 对于已经接受双膦酸盐治疗的患者, 应避免牙科手术, 并保持良好的口腔卫生以及正规的牙科护理, 若必须进行牙科手术则应在停止双膦酸盐药物治疗 3 个月后进行牙科手术^[45]。此外, 高剂量的唑来膦酸盐治疗肿瘤也会导致患者低钙血症, 虽然此种症状并不常见, 但在双膦酸盐治疗期间应该注意保证钙和维生素 D 的补充^[46]。快速静脉注射双膦酸盐类药物会导致肾脏毒性, 虽然对于肌酐清除率小于 30 ~ 50 mL·min⁻¹ 的患者在某种情况下使用药物是安全的, 但不建议此类患者使用双膦酸盐类药物^[47]。长期使用双膦酸盐类药物治疗也可能导致骨骼脆性增加、骨折或非典型骨

表 3 双膦酸盐用于肿瘤辅助治疗的临床试验

NCT 编号	治疗药物	疾病	临床试验阶段	开始时间	备注
NCT00127205	氯屈膦酸二钠、依班膦酸钠、唑来膦酸钠	乳腺癌	期	2005.7	比较三种双膦酸盐药物治疗乳腺癌效果
NCT02595138	唑来膦酸盐	三阴性乳腺癌	期	2015.10	研究唑来膦酸盐对三阴乳腺癌的抗肿瘤作用
NCT00869206	唑来膦酸盐	乳腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤	期	2009.3	研究唑来膦酸盐对转移性恶性肿瘤骨相关事件(SREs)的发生时间间隔的影响
NCT01345019	地诺单抗、唑来膦酸盐	多发性骨髓瘤	期	2012.5	比较两种药物对多发性骨髓瘤引起的 SREs 的治疗效果
NCT01087008	唑来膦酸盐	多发性骨髓瘤	期	2010.3	评价唑来膦酸盐对多发性骨髓瘤患者和无症状的生化复发患者的抗肿瘤效果
NCT00058188	维生素 D3、葡萄糖酸钙、唑来膦酸盐	前列腺癌	期	2003.4	比较唑来膦酸盐联合钙与单独使用钙防止前列腺癌患者骨质损失的效果
NCT00885326	唑来膦酸盐、贝伐珠单抗、环磷酰胺	成神经细胞瘤	期	2009.4	研究贝伐珠单抗与唑来膦酸盐、环磷酰胺联用治疗高风险成神经细胞瘤的副作用
NCT01087008	唑来膦酸盐	多发性骨髓瘤	期	2010.3	评估唑来膦酸盐抗多发性骨髓瘤的活性
NCT02622607	唑来膦酸盐	肺癌	期	2015.12	评估唑来膦酸盐对肺癌骨转移的治疗效果

以上所有试验相关信息均来源于 ClinicalTrials.gov 网站, 获取的信息更新至 2017 年 10 月 26 日

折等罕见的不良反应^[48], 对于服药超过3年的患者, 如出现腹股沟或者大腿中部疼痛等前驱症状, 需进行X线等评估; 对于已发生非典型骨折或者平片上出现压力反应的患者应停用双膦酸盐^[49]。虽然双膦酸盐类药物存在一些不良反应, 但合理的用药剂量以及定期的随访观察可以明显降低不良事件的发生率, 对满足适应证的患者使用双膦酸盐治疗是安全而可靠的^[50]。

展望 双膦酸盐类药物已被广泛用于治疗恶性肿瘤引起的骨相关疾病, 可延缓SREs发生时间, 延长肿瘤患者的OS, 在肿瘤的辅助治疗中具有显著的效果。其中唑来膦酸盐作为强效双膦酸盐类药物在肿瘤辅助治疗中效果最佳, 且在多发性骨髓瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾癌等肿瘤的辅助治疗中均有较好的效果。但将双膦酸盐药物作为肿瘤治疗常规药物的临床证据尚不充足。目前体外研究发现双膦酸盐可通过抑制肿瘤细胞的增殖和诱导肿瘤细胞的凋亡, 抑制肿瘤细胞的黏附和侵袭, 抗血管再生, 与抗癌药物发挥协同作用, 提高免疫监视作用(如: 激活 $\gamma\delta$ T细胞和作用于巨噬细胞)等功能发挥直接或间接的抗肿瘤效果。但在体内研究的抗癌机制证据还不够充分。目前生物医学领域对于双膦酸盐抗肿瘤的研究还处于初始阶段, 但随着新一代双膦酸盐类药物的研制成功并在肿瘤临床治疗研究中进行推广及对抗肿瘤作用机制的深入研究, 其在临床抗肿瘤的辅助治疗上将具有更广阔的应用前景。

[参考文献]

[1] CLÉZARDIN P. Bisphosphonates' antitumor activity: an unravelled side of a multifaceted drug class[J]. *Bone*, 2011, 48(1): 71-79.

[2] 范靖雪, 姜礼红, 孟佳, 等. 双膦酸盐的作用机制和急性时相反应[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(9): 1216-1220.

[3] van ACKER HH, ANGUILLÉ S, WILLEMEN Y, *et al.* Bisphosphonates for cancer treatment: mechanisms of action and lessons from clinical trials[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 158: 24-40.

[4] 边平达, 寿张轩. 特立帕肽在绝经后骨质疏松症患者中的选择性应用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(3): 158-162.

[5] SIRIS ES, SHERMAN WH, BAQUIRAN DC, *et al.* Effects of dichloromethylene diphosphonate on skeletal mobilization of calcium in multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 1980, 302(6): 310-315.

[6] McCLOSKEY EV, DUNN JA, KANIS JA, *et al.* Long-term

follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2015, 113(4): 1035-1043.

[7] HENK HJ, TEITELBAUM A, PEREZ JR, *et al.* Persistency with zoledronic acid is associated with clinical benefit in patients with multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(5): 490-495.

[8] 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): 175-184.

[9] HENK HJ, KAUR S, TEITELBAUM A. Retrospective evaluation of the clinical benefit of long-term continuous use of zoledronic acid in patients with lung cancer and bone metastases[J]. *J Med Econ*, 2012, 15(1): 195-204.

[10] YANG Y, MA Y, SHENG J, *et al.* A multicenter, retrospective epidemiologic survey of the clinical features and management of bone metastatic disease in China[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35: 40.

[11] KEIZMAN D, ISH-SHALOM M, MAIMON N, *et al.* Are bisphosphonates an indispensable tool in the era of targeted therapy for renal cell carcinoma and bone metastases? [J]. *World J Urol*, 2014, 32(1): 39-45.

[12] SILVESTRIS N, PANTANO F, IBRAHIM T, *et al.* Natural history of malignant bone disease in gastric cancer: final results of a multicenter bone metastasis survey[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e74402.

[13] HIRSH V, MAJOR PP, LIPTON A, *et al.* Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(3): 228-236.

[14] ZAGHLOUL MS, BOUTRUS R, EI-HOSSINY H, *et al.* A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2010, 15(4): 382-389.

[15] TERPOS E, MORGAN G, DIMOPOULOS MA, *et al.* International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(18): 2347-2357.

[16] MHASKAR R, REDZEPOVIC J, WHEATLEY K, *et al.* Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (5): CD003188.

[17] MENSSEN HD, SAKALOVÁ A, FONTANA A, *et al.* Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9): 2353-2359.

[18] AVILÈS A, NAMBO MJ, HUERTA-GUZMÁN J, *et al.* Prolonged use of zoledronic acid (4 years) did not improve outcome in multiple myeloma patients[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(4): 207-210.

[19] ALEGRE A, GIRONELLA M, BAILÉN A, *et al.* Zoledronic acid in the management of bone disease as a consequence of

- multiple myeloma: a review[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92(3): 181-188.
- [20] SANFILIPPO KM, GAGE B, LUO S, *et al.* Comparative effectiveness on survival of zoledronic acid versus pamidronate in multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(3): 615-621.
- [21] YONG M, JENSEN AÖ, JACOBSEN JB, *et al.* Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129(2): 495-503.
- [22] EBCTCG. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 386(10001): 1353-1361.
- [23] PATERSON AH, ANDERSON SJ, LEMBERSKY BC, *et al.* Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7): 734-742.
- [24] BODY JJ, DIEI IJ, LICHINITSER MR, *et al.* Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(9): 1399-1405.
- [25] LIPTON A, THERIAULT RL, HORTOBAGYI GN, *et al.* Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases[J]. *Cancer*, 2000, 88(5): 1082-1090.
- [26] GNANT M, MLINERITSCH B, SCHIPPINGER W, *et al.* Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(7): 679-691.
- [27] COLEMAN R, de BOER R, EIDTMANN H, *et al.* Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(2): 398-405.
- [28] COLEMAN RE, MARSHALL H, CAMERON D, *et al.* Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(15): 1396-1405.
- [29] DENG X, HE G, LIU J, *et al.* Recent advances in bone-targeted therapies of metastatic prostate cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(6): 730-738.
- [30] DEARNALEY DP, MASON MD, PARMAR MK, *et al.* Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(9): 872-876.
- [31] OKEGAWA T, HIGAKI M, MATSUMOTO T, *et al.* Zoledronic acid improves clinical outcomes in patients with bone metastatic hormone-naive prostate cancer in a multicenter clinical trial[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(8): 4415-4420.
- [32] JAMES ND, SPEARS MR, CLARKE NW, *et al.* Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the "docetaxel era": data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019)[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(6): 1028-1038.
- [33] BALKE M, CAMPANACCI L, GEBERT C, *et al.* Bisphosphonate treatment of aggressive primary, recurrent and metastatic giant cell tumour of bone[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 462.
- [34] CORNELIS F, TRUCHETET ME, AMORETTI N, *et al.* Bisphosphonate therapy for unresectable symptomatic benign bone tumors: a long-term prospective study of tolerance and efficacy[J]. *Bone*, 2014, 58(1): 11-16.
- [35] GOLDSBY RE, FAN TM, VILLALUNA D, *et al.* Feasibility and dose discovery analysis of zoledronic acid with concurrent chemotherapy in the treatment of newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(10): 2384-2391.
- [36] MEYERS PA, HEALEY JH, CHOU AJ, *et al.* Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma[J]. *Cancer*, 2011, 117(8): 1736-1744.
- [37] TUNN UW, STENZL A, SCHULTZESEEMANN W, *et al.* Positive effects of zoledronate on skeletal-related events in patients with renal cell cancer and bone metastases[J]. *Can J Urol*, 2012, 19(3): 6261-6267.
- [38] MIWA S, MIZOKAMI A, KONAKA H, *et al.* A case of bone, lung, pleural and liver metastases from renal cell carcinoma which responded remarkably well to zoledronic acid monotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(11): 745-750.
- [39] KEIZMAN D, ISH-SHALOM M, PILI R, *et al.* Bisphosphonates combined with sunitinib may improve the response rate, progression free survival and overall survival of patients with bone metastases from renal cell carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(7): 1031-1037.
- [40] BEUSELINCK B, WOLTER P, KARADIMOU A, *et al.* Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(10): 1665-1671.
- [41] BROOM RJ, HINDER V, SHARPLES K, *et al.* Everolimus and zoledronic acid in patients with renal cell carcinoma with bone metastases: a randomized first-line phase III trial[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(1): 50-58.
- [42] SONG Z, ZHANG Y. Zoledronic acid treatment in advanced non-small cell lung cancer patients with bone metastases[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(4): 898.
- [43] RUSSELL HV, GROSHEN SG, ARA T, *et al.* A phase I study of zoledronic acid and low-dose cyclophosphamide in recurrent/refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(2): 275-282.
- [44] SAAD F, BROWN JE, van POZNAK C, *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1341-1347.
- [45] LEE SH, CHAN RC, CHANG SS, *et al.* Use of bisphosphonates and the risk of osteonecrosis among cancer patients: a systemic review and meta-analysis of the observational studies[J]. *Support*

- Care Cancer, 2014, 22(2): 553-560.
- [46] KREUTLE V, BLUM C, MEIER C, *et al.* Bisphosphonate induced hypocalcaemia - report of six cases and review of the literature[J]. Swiss Med Wkly, 2014, 144: w13979.
- [47] MILLER PD, JAMAL SA, EVENEPOEL P, *et al.* Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(10): 2049-2059.
- [48] PAZIANAS M, KIM SM, YUEN T, *et al.* Questioning the association between bisphosphonates and atypical femoral fractures[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1335: 1-9.
- [49] 黄 诚, 王诗尧, 翁习生. 双膦酸盐类药物在临床应用中的进展[J]. 实用骨科杂志, 2016, 22(1): 39-42.
- [50] DRAKE MT, CLARKE BL, KHOSLA S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(9): 1032-1045.

(编辑:朱 丹)

[文章编号] 1007-7669(2018)04-0192-03

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2018.04.002

治疗乳腺癌新药——周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂 abemaciclib

万 蒞

(湖北省妇幼保健院 药剂科, 湖北 武汉 430070)

[关键词] abemaciclib; 周期蛋白依赖性激酶 4/6; 乳腺肿瘤

[摘要] abemaciclib 是礼来公司研发的周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂, 单独用药对转移性乳腺癌有显著疗效。2015 年 10 月被美国食品和药物管理局 (FDA) 视为治疗乳腺癌的突破性药物, 2017 年 9 月被 FDA 批准上市。本文主要介绍其药物作用机制、药效学、药动学、临床试验和安全性等。

[中图分类号] R737.9; R979.1 [文献标志码] A

A new drug in treatment of breast cancer—CDK4/6 inhibitor abemaciclib

WAN Li

(Department of Pharmacy, Hubei's Maternal and Child Health Hospital, Wuhan HUBEI 430070, China)

[KEY WORDS] abemaciclib; cyclin-dependent kinase 4/6; breast neoplasms

[ABSTRACT] Abemaciclib is a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor developed by Eli Lilly and Company, and its single drug use has a significant effect on metastatic breast cancer. Abemaciclib has been considered as a breakthrough drug for the treatment of breast cancer by U.S. Food and Drug Administration on October, 2015 and was approved on September, 2017. This article reviewed the mechanism of drug action, pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical trials, and safety.

乳腺癌是女性发病最常见的癌症类型, 也是威胁女性健康的重大疾病。每年新增乳腺癌约 170 万病例, 约有 50 万女性死于乳腺癌^[1]。在我国, 女性乳腺癌发病率呈逐年上升趋势, 已成为威胁女性健康的主要杀手, 每年乳腺癌患者新发数量

和死亡数量分别占全世界的 12.2% 和 9.6%^[2]。abemaciclib (商品名: Verzenio) 是美国礼来公司创制的周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 4/6 抑制剂, 其适应证是激素受体 (HR) 阳性及人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 阴

[收稿日期] 2017-10-16 [接受日期] 2018-03-09

[作者简介] 万 蒞, 女, 副主任药师, 硕士, 主要从事医院药学的研究, E-mail: 1027949621@qq.com