文章编号:2095 - 1116(2013)02 - 0171 - 03 ·临床医学·

氯膦酸二钠预防芳香化酶抑制剂引起骨丢失的临床观察

文玲波,杨兰平
(柳州医学高等专科学校第二附属医院化疗科,广西 柳州 545006)

摘 要: **目的** 探讨氯膦酸二钠预防绝经后乳腺癌患者芳香化酶抑制剂内分泌治疗引起骨丢失的效果。 **方法** 64例绝经后激素受体阳性乳腺癌患者,经本院伦理学委员会批准,回顾性分为治疗组(氯膦酸二钠与芳香化酶抑制剂连用)和对照组(单用芳香化酶抑制剂)。随访 24 个月,观察不同时期两组患者前臂远端桡骨 + 尺骨的骨密度,骨量减少和骨质疏松发生率的变化。 **结果** 治疗 6 个月,氯膦酸二钠组前臂远端桡骨 + 尺骨的骨密度与单用芳香化酶抑制剂组相比有增高趋势,但差异无显著性($P>0.05$)。两组骨丢失事件的发生间差异无显著性(均 $P>0.05$)。12 个月时,治疗组骨密度较对照组明显升高($P<0.05$),治疗组骨量减少和骨质疏松的发生率低于对照组(均 $P<0.05$)。24 个月时,治疗组的骨密度明显高于对照组($P<0.05$)。治疗组骨量减少和骨质疏松的发生率明显低于对照组(均 $P<0.05$)。治疗期间,除治疗组胃肠道反应发生率高于对照组外($P<0.05$),两组其他不良反应的发生率相似($P>0.05$)。 **结论** 氯膦酸二钠对芳香化酶抑制剂内分泌治疗引起的骨丢失有明显的预防作用,且不良反应轻微,安全有效。

关键词: 乳腺癌; 芳香化酶抑制剂; 骨丢失; 氯膦酸二钠
中图分类号:R730.53 **文献标识码:**A

Clinical Observation on the Efficacy of Disodium Clodronate in Preventing Bone Loss Induced by Aromatase Inhibitor in Breast Cancer

WEN Lingbo, YANG Lanping
(*Department of Chemotherapy, the Second Affiliated Hospital of Liuzhou Medical College, Liuzhou, Guangxi* 545006, *China*)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of disodium clodronate in preventing bone loss induced by aromatase inhibitor in postmenopausal women with breast cancer. **Methods** A total of 64 postmenopausal breast cancer patients with positive hormone receptors were randomly divided into two groups. The disodium clodronate plus aromatase inhinitor group (the treat group) included 32 postmenopausal breast cancer patients. There were 32 patients in the aromatase inhibitor group (the control group). The forearm distal radius + ulna bone mineral density (Dist. R + U BMD) and the incidence of osteopenia and osteoporosis were compared between the two groups at different time points in 24 months. **Results** After 6 months, the treat group had a higher Dist. R + U BMD than the control group, but the difference between them was not significant ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of osteopenia and osteoprosis between the two groups ($P>0.05$). At 12 months after treatment, the treat group had higher Dist. R + U BMD than the control group ($P<0.05$); and the incidence of osteopenia and osteoporosis in the treat group was lower than that in the control group ($P<0.05$). At 24 months after treatment, the Dist. R + U BMD in the treat group was higher than that in the control group ($P<0.05$); and the incidence of osteopenia and osteoporosis in the treat group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse effects between the two groups was similar except for gastrointestinal reactions. Patients in the treat group had a higher rate of gastrointestinal reactions ($P<0.05$). **Conclusion** Disodium clodronate is effective for preventing bone loss induced by aromatase inhibitor in postmenopausal breast cancer patients, with slight adverse reactions.

Key words: breast cancer; aromatase inhibitor; bone loss; disodium clodronate

收稿日期:2013 - 02 - 27
作者简介:文玲波,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤内科治疗,E-mail:251541924@qq.com.

芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitort, AI)治疗是目前绝经后激素受体阳性乳腺癌患者的重要治疗手段之一,但其降低循环中雌激素水平,对骨代谢产生不良影响,导致骨成分丢失增加,增加骨质疏松症和骨折的风险。本院自2009年6月~2012年10月应用氯膦酸二钠预防芳香化酶抑制剂内分泌治疗引起的骨丢失32例,取得较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择和入组条件

64例患者均为女性,无骨质疏松史或其他可影响骨代谢的疾病;年龄50~68岁,中位年龄62岁;所有病例均经病理组织学或细胞学检查确诊为浸润性乳腺癌,激素受体均为ER(+)和(或)PR(+),无激素受体阴性患者。绝经定义依据美国国立综合癌症网络肿瘤临床实践指南(2010年)(National comprehensive cancer network, NCCN):①双侧卵巢切除术后;②年龄大于或等于60岁;③年龄小于60岁,且在没有接受化疗和服用三苯氧胺、托瑞米芬和卵巢功能抑制治疗的情况下停经1年以上,同时血促卵泡激素(FSH)及雌二醇水平符合绝经后的范围;正在服用三苯氧胺、托瑞米芬,年龄小于60岁的停经患者,必须连续检测血FSH及雌二醇水平符合绝经后的范围。符合以上3条之一即为入组条件。全部患者接受乳腺癌改良根治术或保乳手术,并术后辅助化疗6~8个周期。两组患者经胸片、腹部B超、头颅MRI和骨ECT等检查确定全身未见明确远处转移灶,血常规、肝肾功能、心电图均未见异常。两组患者基本病情无差异,具有可比性。

1.2 分组及治疗方法

选取的64例绝经后激素受体阳性乳腺癌患者,经本院伦理学委员会批准,回顾性(数字随机法)均分为治疗组(氯膦酸二钠与芳香化酶抑制剂连用)和对照组。治疗组:来曲唑2.5 mg(商品名:芙瑞,江苏恒瑞医药股份有限公司生产)口服,每日1次,连用5年。同时行氯膦酸二钠治疗(南京制药厂有限公司生产;1.5 g溶于0.9%氯化钠注射液500 mL,静脉滴注3 h,从芳香化酶抑制剂治疗开始每3个月1次,连用2年)。对照组:来曲唑2.5 mg,口服,每日1次,连用5年。两组患者治疗同时补钙及补VitD3(复方碳酸钙咀嚼片,商品名:钙尔奇D,惠氏制药有限公司生产;每次600 mg,口服,每天2次。)

1.3 疗效标准

1.3.1 骨密度的测定 两组患者在治疗6个月、12个月及24个月以双能X线吸收法(Dual Energy X Ray Absorptiometry, DEXA)测定前臂远端桡骨+尺骨的骨密度值。以双能X线骨密度(Bone mineral density, BMD)低于同性别峰值骨量(PBM)1个标准差(SD)以上但小于2.5个标准差诊断为骨量减少,BMD低于峰值骨量2.5个标准差以上诊断为骨质疏松。骨质疏松伴一处或多处自发性骨折诊断为严重骨质疏松[1]。

1.3.2 不良反应 按WHO抗癌药物的评价标准,记录两组病例在治疗同时发生的不良事件,包括恶心、呕吐、腹泻、骨痛、关节痛、疲劳及眩晕等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件包进行统计分析,计量资料用t检验,计数资料用χ^2检验。$P<0.05$为差异有显著性。

2 结 果

2.1 骨密度值

全部患者均坚持治疗,随访2年病例无丢失。两组患者均在治疗前、治疗6个月、治疗12个月和治疗24个月后测定前臂远端桡骨+尺骨的骨密度值。6个月时,治疗组骨密度值较对照组骨密度值有增高趋势,但两组间的差异无显著性($P>0.05$)。治疗12个月,治疗组的前臂远端桡骨+尺骨骨密度值较对照组高,两组间差异有显著性($P<0.05$)。而到24个月时,治疗组前臂远端桡骨+尺骨骨密度相对比较稳定,而对照组骨密度有继续降低趋势,治疗组前臂远端桡骨+尺骨骨密度明显高于对照组,两组间差异有显著性($P<0.05$)。见表1。

2.2 骨量减少和骨质疏松

两组治疗后不同时期的骨量减少及骨质疏松情况。见表2、表3。

2.3 不良反应

治疗组的恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应9例,跟对照组(2例)比较差异有显著性($P=0.043$)。两组患者的其他不良反应少见,且发生率相似。

表 1　两组患者不同时期前臂远端桡骨和尺骨骨密度值（g/cm²）

组别	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月	治疗 24 个月
对照组	0.321 ± 0.019	0.319 ± 0.019	0.312 ± 0.011	0.306 ± 0.010
治疗组	0.324 ± 0.004	0.325 ± 0.005	0.328 ± 0.006	0.326 ± 0.004
t 值	1.048	1.946	7.231	10.424
P 值	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

表 2　两组患者治疗后不同时期骨量减少情况（例）

组别	治疗 6 个月	治疗 12 个月	治疗 24 个月
对照组	14	18	19
治疗组	8	10	10
P 值	0.114	0.044	0.024

表 3　两组患者治疗后不同时期骨质疏松情况（例）

组别	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗后 24 个月
对照组	3	6	8
治疗组	2	1	1
P 值	0.641	0.045	0.012

3　讨　　论

乳腺肿瘤是雌激素依赖性肿瘤，其内分泌治疗效果取决于肿瘤对雌激素的敏感性以及治疗后雌激素降低水平的程度，绝经后妇女体内雌激素主要是靠外周脂肪组织和肾上腺的芳香化酶将雄激素转化而成。AI 可使芳香化酶失活从而降低体内雌激素水平，使绝经后的乳腺癌患者服用 AI 后可大大受益，但 AI 对绝经后乳腺癌患者的骨密度有负面影响。长期应用 AI 的绝经后乳腺癌患者骨丢失的发生是同龄绝经后正常女性的 2 倍以上，容易发生骨质疏松，甚至骨折[2]。

双膦酸盐是一种强有力的破骨细胞抑制剂。其机制包括：①抑制破骨细胞的更新，降低破骨细胞的生存期[3]，②抑制骨表面破骨细胞的活动[3-4]。③抑制破骨前体细胞到破骨细胞的分化，增加破骨细胞的凋亡，激活破骨细胞抑制因子，减少破骨细胞的活动，下调基质金属蛋白酶[5]。氯膦酸二钠是第一代不含氮类双膦酸盐的代表药物，目前临床上广泛运用于恶性肿瘤并发的高钙血症，避免或延迟恶性肿瘤的骨转移，骨转移癌引起的骨痛和各种类型的骨质疏松。临床上比较常用的双膦酸盐药物还包括第二代的帕米磷酸和第三代的唑来磷酸，但是近年来，有关含氮双膦酸盐导致下颌骨坏死的报道日渐增多，目前涉及下颌骨坏死的双膦酸盐药物主要是唑来磷酸和帕米膦酸[6-7]，为此，FDA 于 2004 年 8 月 25 日更新了两药的说明书，加入了可能引发下颌骨坏死及相关内容。因此，氯膦酸二钠相对于帕米磷酸和唑来磷酸来说安全性更高。

本研究显示，在绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者内分泌治疗的同时联合氯膦酸二钠治疗，可有效预防 AI 对骨代谢所产生的负面影响。治疗组骨密度呈现逐渐升高后达稳定的过程，而对照组则呈连续下降的趋势。治疗 12 个月及 24 个月，两组间在骨密度、骨量减少及骨质疏松差异有显著性。该方案耐受性良好，其主要不良反应是轻度的恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应，经对症处理后皆可缓解。

氯膦酸二钠对 AI 内分泌治疗引起的骨丢失有明显的预防作用，且不良反应轻微，安全有效，值得临床推广。

参考文献：

[1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松诊疗指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2011，4(1)：2-17.

[2] Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis [J]. Crit Rev Oncol Hematol，2009，69(1)：73-82.

[3] Bagan JV，Murillo J，Jiminez Y，et a1. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy：series of 10 cases[J]. J Oral Pathol Med，2005，34(2)：120-123.

[4] Ruggiero SL，Mehrotra B，Bosenberg TJ，et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates：a review of 63 cases[J]. J Oral Maxillofac Surg，2004，62(5)：527-534.

[5] Neville-Webbe HL，Holen I，Coleman RE. The anti-tumor activity of bisophosphonates[J]. Cancer Treat Rev，2002，28(6)：305-319.

[6] Bamias A，Kastritis E，Bamia C，et a1. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates：incidence and risk factors[J]. J Clin Oncol，2005，23(34)：8580-8587.

[7] Sanna G，Preda L，Bruschini R，et a1. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer[J]. Ann Oncol，2006，17(10)：1512-1516.

（此文编辑：蒋湘莲）