

唑来膦酸联用舒尼替尼 致下颌骨坏死 1 例

陈刚

(内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院药剂科
内蒙古鄂尔多斯 017000)

关键词 唑来膦酸;舒尼替尼;颌骨坏死;药品不良反应

中图分类号:R979.1 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2020)02-0144-03

1 病例资料

患者,男,66岁,因确诊左肾癌术后6年余、多发转移1年余,靶向药物治疗中,头痛伴牙痛10d,于2019年2月12日入住我院肿瘤内科。患者于2012年6月发现左肾占位,自觉无明显血尿、腰痛、乏力等不适,2012年7月11日超声及CT示:左肾占位,大小约4.2 cm×4.2 cm,左肾上腺结节。2012年7月19日在我院行左肾癌根治性切除术,术后病理示透明细胞癌,肿瘤大小约5 cm×4 cm×4 cm,侵及肾被膜,术后未给予特殊治疗。2017年9月出现左侧胸痛,无明显咳嗽、咳痰,无乏力等不适,2017年9月27日于我院行胸腹CT提示右肾上腺转移可能,骨转移,2017年10月1日行骨扫描:右肱骨中段、左第5前肋,骨转移。2017年10月中旬,患者开始口服苹果酸舒尼替尼胶囊(Pfizer Italia S. R. L.,批号不详)400 mg bid,同时给予唑来膦酸注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,批号不详)4 mg, ivd, 4周1次抗骨转移治疗。患者每3个月定期复查,病情基本稳定。10天前患者发现头痛、牙痛不适,可耐受,左下颌颊部逐渐肿胀,未予特殊处理。余无明显不适。现入院求进一步治疗。患者否认食物药物过敏史,否认家族遗传病史及类似疾病史。入院体检:T 36.2℃, P 78次/min, R 18次/min, BP 155/85 mmHg,美国东部肿瘤协作组(ECOG)活动状态评分为1分。患者面部畸形,双侧不对称,左下颌颊部肿胀明显,伴疼痛;下颌皮肤发红,质地硬,余无明显异常。入院诊断:1. 肾恶性肿瘤,1.1 右肾上腺继发性恶性肿瘤,1.2 骨继发恶性肿瘤。

患者入院后第2天,头颅MRI排除脑转移。下颌骨X线检查提示下颌骨骨转移瘤可能。CT:下颌骨骨质密度增高,提示感染性病变可能,建议进一步检查除外转移。口腔科会诊考虑下颌骨坏死合并感染。请北京大学口腔医院远程会诊,诊断左侧下颌骨双膦酸盐骨髓炎。立即给予青霉素抗感染治疗,盐酸羟考酮缓释片镇痛,同时嘱患者常规口腔卫生护理,保持口腔卫生。本次入院后,患者疗效评价为疾病进展,故停用舒尼替尼,计划入组新的临床试验。同时临

床医生采纳临床药师的建议暂停唑来膦酸,加强口腔卫生护理,给予长疗程阿莫西林胶囊 1g,po,bid 抗感染治疗,建议患者至少用药 6 个月。1 个月后电话随访,患者持续镇痛和抗感染治疗中,下颌骨疼痛好转,无明显不适,后期随访时患者颌骨 CT 提示坏死面积较前变化不大。

2 讨论

本例患者在肾癌骨转移后使用唑来膦酸和舒尼替尼,连续用药 15 个月后,CT 提示下颌骨坏死,期间未应用其他药物,考虑颌骨坏死与唑来膦酸有关,同时也不能排除舒尼替尼共同的作用。停用唑来膦酸和舒尼替尼,同时给予积极清创、常规口腔卫生护理、镇痛及抗感染治疗后,患者下颌骨坏死面积未见明显增大,但疼痛、肿胀等症状有所好转。采用诺氏药物不良反应(ADR)评估量表评分为 7 分,见表 1。提示唑来膦酸致颌骨坏死的关联性为很可能。

表 1 诺氏评估量表评分

相关问题	问题分值			得分理由
	是	否	未知	
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1			唑来膦酸和舒尼替尼说明书中 ADR 有颌骨坏死
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2			给予唑来膦酸和舒尼替尼后出现颌骨坏死
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗药后有缓解?	+1			停药后症状有所好转
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?		0		未再使用,结果未知
5. 是否存在其他因素能单独引起该 ADR?		+2		该患者不存在其他因素能单独引起颌骨坏死
6. 该 ADR 是否在使用安慰剂后重复出现?		0		未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?		0		未测药物在血液或其他体液中的浓度
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?		0		直接停药,给药剂量的改变,按未知评价
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?		0		未曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1			患者的颌骨 CT 可作为客观证据证实该反应
总分值				7 分

2003 年,口腔科医生 Marx^[1]首次报道因使用双磷酸类药物而发生的以颌骨骨面裸露、坏死为特征的 ADR,并命名该不良反应为双磷酸盐相关颌骨坏死(bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws, BRONJ),后来逐渐发现新的导致颌骨坏死的药物,如抗骨吸收药物狄诺塞麦、抗血管生成药物贝伐珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼等。2014 年,美国颌面外科医生协会将该疾病正式改名为药物性颌骨坏死(medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ)^[2]。并将其分为 0~Ⅲ期。0 期:患者没有骨坏死的临床症状,但存在不明确的临床症状或影像学表现;I 期:有骨暴露或骨坏死存在但无感染;II 期:骨暴露或骨坏死的区域有感染症状,如疼痛、红肿,还可能有脓性分泌物溢出;III 期:骨暴露或骨

坏死伴感染,有疼痛,以及伴有以下一种或几种症状,病理性骨折、口外瘘道、骨质溶解扩展到下颌骨下缘或上颌窦底。该病发病率虽低,但由于严重的临床表现,并且尚无有效根治方法,严重影响患者生活质量。

唑来膦酸及舒尼替尼致颌骨坏死在临床均有报道。颌骨坏死(osteonecrosis of the jaw, ONJ)曾被定义为难以愈合的骨暴露^[3]。颌骨坏死是唑来膦酸的一个罕见但非常严重的 ADR,通常发病率约 1%~2%^[1,4]。但当唑来膦酸和抗血管药物联用时,其发生率可上升至 16%^[5,6]。Bozas 等^[7]报道 1 例 51 岁女性患者,在首次输注唑来膦酸治疗转移性肾癌治疗后 4 d 就发生 ONJ。发现 ONJ 后停用唑来膦酸,给予常规口腔卫生护理和高压氧治疗后得到改善。后续继续单用舒尼替尼,未见 ONJ。Agrillo 等^[8]报道中描述了舒尼替尼和双膦酸盐联合使用的患者中出现 ONJ。综上报道,唑来膦酸导致 ONJ 的可能性较大,联用舒尼替尼有可能增加其发生率及严重程度。

导致 MRONJ 的病理生理学机制仍有很大的争议,还没有完全阐明。目前对其发生机制的假设较多:认为与药物抑制破骨细胞骨吸收和重塑,或抑制血管生成,以及局部反复微创伤有关。其他可能的机制包括:抑制体液和细胞介导的免疫功能、维生素 D 的缺乏和双膦酸盐对软组织的毒性。此外,炎症和感染也是导致 MRONJ 发生的重要原因^[9]。诊断 MRONJ 主要依靠病史、临床表现,以及一些辅助检查,如影像学检查。

双膦酸盐类药物使用注意事项及颌骨坏死的预防:应妥善管理增加 MRONJ 风险的因素,建立适当的口腔卫生和预防措施。在开始双膦酸盐治疗之前,应该全面评估患者的健康状况,特别是牙科检查,及时排除或治疗任何的牙科疾病,必要时及时处理急性及慢性牙科疾病。建议患者停止吸烟,并减少酒精及糖的摄入量。尽量减少创伤性拔除,及时修剪锋利的骨边缘,并尽量做好黏膜封闭,可减低患上 MRONJ 的风险^[10]。多篇文献进一步支持,既往有牙科疾病的患者,如果先进行预防性的牙科治疗,然后再使用双膦酸盐类药物,后续治疗过程中 MRONJ 的总风险和发生率都显著降低^[11-13]。

颌骨坏死的治疗:已经被诊断为 MRONJ 的患者不应接受任何牙科手术。MRONJ 的治疗需要考虑的因素:骨坏死的发展阶段、症状以及对患者日常生活和功能造成的影响。必要时,应迅速寻求口腔和颌面外科医生进行进一步的治疗。MRONJ 的治疗依据严重程度,酌情选择观察、局部清创术或隔离切除术、坏死骨切除,以及骨切除后是否重建等方式进行干预^[2]。如果考虑合并有继发于骨坏死和黏膜破坏的感染,应及时给予小范围清创、盐酸氯己定冲洗、抗菌药物(如哌拉西林/他唑巴坦)等治疗措施。还需要评估是否合并放线菌病,一旦证实,需长期应用抗菌药物治疗^[14]。

本例提示,若患者接受抗骨转移治疗时,特别是同时使用抗血管的靶向药物,不仅要关注疗效,还应注意定期复查,监测患者口腔情况,嘱患者保持口腔卫生,尽量降低出现颌骨坏死等严重 ADR 的风险。

参 考 文 献

- 1 Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61(9):1115-1117
- 2 Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 72(10):1938-1956
- 3 Reid IR, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw[J]. *Skeletal Radiol*, 2009, 38(1):5-9
- 4 Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(6):826-836
- 5 Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone[J]. *Oncology*, 2009, 76(3):209-211
- 6 Ayllon J, Launay-Vacher V. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: Cumulative toxicity profile? [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(3):600-601
- 7 Bozas G, Roy A, Ramasamy V, et al. Osteonecrosis of the jaw after a single bisphosphonate infusion in a patient with metastatic renal cancer treated with sunitinib[J]. *Onkologie*, 2010, 33(6):321-323
- 8 Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Facchini A, et al. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: Two case reports [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(7):952-957
- 9 Manea HC, Urechescu HC, Balica NC, et al. Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw-epidemiological, clinical and histopathological aspects[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(3):825-831
- 10 Ngeow WC, Chai WL. Comment on: Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management[J]. *Singapore Med J*, 2019, 60(1):52
- 11 Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(1):117-200
- 12 Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical complications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. [J]. *J Can Dent Assoc*, 2011, 77(1):b147-b147
- 13 Vandone AM, Donadio M, Mozzati M. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(1):193-200
- 14 Naik NH, Russo TA. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: The Role of Actinomyces [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49(11):1729-1732

(2019-07-15 收稿 2019-12-13 修回)