

双膦酸盐治疗肺癌骨转移临床指引

作者：张力 教授 指导：孙燕 院士 中国医学科学院肿瘤医院

简介：前言 肺癌骨转移概述 肺癌骨转移的诊断 肺癌骨转移的治疗 双膦酸盐在肺癌骨转移中的应用 1.

双膦酸盐治疗骨并发症 2. 治疗肺癌骨转移所致的高血钙(HCM) 3. 治疗肺 ...

关键字：双膦酸盐治疗肺癌骨转移临床指引

前言

肺癌骨转移概述

肺癌骨转移的诊断

肺癌骨转移的治疗

双膦酸盐在肺癌骨转移中的应用

1. 双膦酸盐治疗骨并发症
2. 治疗肺癌骨转移所致的高血钙(HCM)
3. 治疗肺癌骨转移所致的疼痛
4. 生化指标
5. 治疗中的不良反应及监测
6. 治疗间期

前言

实体瘤骨转移引起的骨骼并发症已经越来越为临床医生所关注，目前国际上已有一些针对乳腺癌和多发性骨髓瘤骨转移的治疗指南，骨转移在 NCCN 前列腺癌的指南中也已正式发表，但是并没有针对肺癌骨转移临床治疗指南。虽然在原则上肺癌可以参照相关实体瘤骨转移的指南，但是由于肺癌本身的特殊性，存在一些应用上的差异。本共识的目的希望运用循证医学的方法，基于目前研究的进展和相关研究数据为临床医生的诊疗提供切实的帮助。

参照相关指南(共识)的制定，本共识的产生将遵循以下原则：

- ！ 多学科专家参与：肿瘤内科、肿瘤放射、肿瘤外科、生物统计、医药界代表等；
- ！ 通过复习公开发表的文献(到 2006 年 12 月为止)和药厂提供的处方资料起草；

- Ⅰ 根据文献或资料的可信等级确定本共识 ；
- Ⅰ 对现有资料不足但临床意义较大的问题采用“专家共识”的方法解决 。

证据可信等级遵循 ：

水平	证据类型
I	对多个对照研究的 Meta 分析 、多个随机对照研究（High Power）
II	至少一个严格设计临床研究 、多个随机对照研究（Low Power）
III	设计较好的非随机临床研究 、回顾性队列研究 、配对研究
IV	历史对照研究 、相关性描述性研究 、病例报告等
V	病例报告

推荐的级别遵循 ：

等级	推荐级别
A	I 类证据 、多个一致性 II 、III 、IV 类证据
B	II 、III 、IV 类证据且结果多一致
C	II 、III 、IV 类证据但结果相矛盾

肺癌骨转移概述

肺癌骨转移的发病率 ：30%~40%

预后 ：1 年存活率为 40%~50% ；

中位生存时间 ：6~10 月

分类 ：溶骨性，成骨性，混合性

病因 ：肺癌细胞转移到骨释放出可溶介质 ，激活破骨细胞和成骨细胞 。破骨细胞释放的细胞因子又进一步促进肿瘤细胞分泌骨溶解的介质 ，从而形成了恶性循环 。

肺癌骨转移的诊断

对怀疑有骨转移的肺癌病人推荐病人进行以下的检查 ，以帮助明确诊断 ：

1 放射性核素骨显像扫描检查

2 ‘对有条件的病人可以考虑推荐 PET-CT ‘对有症状但 PET-CT 阴性的患者再行 ECT 检查

3 ‘X 线/CT/MRI 检查

4 ‘患者还应该进行全血细胞计数、肌酐、电解质、肝功能、血清钙等生化指标检查

证据级别：II 推荐级别：B

肺癌骨转移诊断的研究：

Ichinose 等对早期(I 期和 II 期)非小细胞肺癌研究发现 对所有病人常规进行骨 ECT 检查对无症状(骨痛)的病人骨转移的诊断率提高不超过 3% 94%的病人因骨转移而 ECT 扫描阳性(真阳性)者都有骨痛症状或血清学指标的升高¹。所以多个肺癌分期指南中均推荐当临床出现高钙血症、血清碱性磷酸酶升高、血清乳酸脱氢酶升高、病理性骨折或骨痛者应进行 ECT 检查²⁻³

放射性核素骨扫描的敏感性高(62%-89%)但特异性较差 假阳性率为 40%左右⁴ 临床上主要用于骨转移癌的筛查 还可以帮助确认转移的范围和转移灶数量 但单纯放射性核素骨扫描检查阳性不能确诊 还需对 ECT 阳性的部位进行 X 线、CT 或 MRI 检查确认 上述影像学检查之一阳性方能诊断。有大约 1/3 的患者出现骨转移但是不伴有骨痛 对于这类患者应该定期进行 X 线/CT/MRI 筛查。

Schirrmeister 等报道 53 例小细胞肺癌或局部进展期非小细胞肺癌患者前瞻性进行了平面骨扫描显像(BS)、脊柱 SPECT 和 18F PET⁵。MRI 和所有其他显影方法 以及临床病程均作为对照法。BS 联合或不联合 SPECT 和 18F PET 进行了比较 采用接受者操作特征(ROC)曲线进行 5 点表分析 12 例患者出现 BM。BS 产生 6 个假阴性，SPECT 产生 1 个假阴性，18F PET 没有产生假阴性。ROC 曲线下面积：BS 为 0.779，SPECT 为 0.944，18F PET 为 0.993。18F PET ROC 曲线下面积和 BS 补充与 SPECT 无明显差异，两种显影技术较平面 BS 明显精确。该研究的结果建议 在对具有转移性骨病风险的肺癌患者中采用至少一种显影技术 18F PET 可使全身显影变成单一的检测 但价格较昂贵同时不易进行。我们进行的研究联合使用 BS 和 SPECT 在不明确的病灶采用 MRI 补充 是一种可操作性和价效较高的策略。

肺癌骨转移的治疗

骨转移的基本治疗目标

1. 缓解疼痛 恢复功能

2. 预防或延缓骨骼并发症(Skeletal Related Event, SRE)的发生

证据级别：专家共识 推荐级别：专家共识

有效的治疗手段包括以下几项：(这几种治疗均可治疗骨转移、治疗和预防骨转移引起的骨骼并发症的发生，同时提高生存质量。)

1. 全身性抗肿瘤治疗(化疗、生物靶向治疗等)
2. 手术治疗
3. 放射治疗(包括放射性同位素的内照射治疗)
4. 镇痛治疗
5. 双膦酸盐治疗

双膦酸盐在肺癌骨转移中的治疗指引

1. 双膦酸盐治疗骨转移引起的骨骼并发症(SRE)

双膦酸盐治疗骨转移引起的骨骼并发症

1. 唑来膦酸能有效预防或延缓肺癌骨转移(包括溶骨和成骨)引起的骨骼并发症的发生。
2. 治疗肺癌骨转移引起的骨骼并发症，推荐静脉注射唑来膦酸钠 **4mg(15 分钟)**，每 **3~4 周** 重复一次。

证据级别：II 推荐级别：B

唑来膦酸治疗 NSCLC 骨转移的 III 期临床研究(011 研究⁶⁾)

本研究是一项国际性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究。目的是评估唑来膦酸 4mg 与抗癌治疗联合使用在治疗肺癌、肾癌等实体瘤(除乳腺癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌)骨转移引起的骨骼并发症的疗效。

患者(N=773)被随机分组，接受唑来膦酸(择泰®)4 毫克(n=257)或 8 毫克(n=266)或者安慰剂(n=250)治疗，每 3 周给药一次，每次输注 5 分钟，共进行 9 个月(患者同时每日补充 500 毫克钙和 400 国际单位的维生素 D，随食物一起摄入，以预防低钙血症)。

根据进入研究时肿瘤的诊断(非小细胞肺癌与其他实体肿瘤)进行患者分层，其中非小细胞肺癌占 50%，肾癌占 10%，小细胞肺癌占 8%；本研究接受唑来膦酸 4mg 组的 257 名患者中肺癌 134 名(52.1%)，其他恶性肿瘤 123 名(47.9%)；对照组肺癌患者占 52.0%，其他恶性肿瘤占 48.0%。在这有 196 名患者完成了 9 个月的核心研究阶段，其中 101 名患者选择继续进行研究(扩展研究阶段)。在这

些参加扩展期研究的患者中，唑来膦酸 4 毫克、8 毫克和安慰剂组分别有 23.5%、31.3% 和 22.9% 的患者完成了共 21 个月的研究。

(注：在所有患者都纳入研究后，数据安全监测委员会发现接受 8 毫克唑来膦酸治疗的一部分患者有血肌酐水平的升高。因此，通过对研究方案进行修正，输注时间由 5 分钟延长至 15 分钟，输注量由 50 毫升增至 100 毫升，8 毫克唑来膦酸减至 4 毫克(以后这一组就被称为 8/4 毫克组)。这一组不包括在疗效分析之内。)

本研究的主要评价指标为 9 个月内至少出现一处骨骼并发症的病人的比例。骨骼并发症的定义为：病理性骨折、脊髓受压、骨放射治疗、骨科手术。值得注意的是在本研究中高血钙(Hypercalcemia of malignancy, HCM)并没有被列入骨骼并发症的定义。主要原因是研究者认为，唑来膦酸治疗 HCM 的作用已经被另一临床研究所证实。但由于 HCM 被认为是临床上具有重要意义的事件，所以研究者把分析比较 9 个月内至少出现一处骨骼并发症(加或不加 HCM)的患者比例列为评价唑来膦酸治疗非小细胞肺癌骨转移引起的 SRE 作用的次要指标。本研究其他次要评价指标还包括：至首次出现第一次 SRE 的时间、骨骼并发症发病率 (Skeletal Morbidity Rate, SMR, 定义为：SRE 数目/年)等。

发生不良反应和死亡是最常见的中断研究的原因。无论在核心研究阶段还是扩展研究阶段，各组中断研究的患者人数接近。

在分析所有骨骼并发症(包括 HCM)时，唑来膦酸 4mg 较安慰剂显著减少。9 个月内发生 1 次 SRE 的患者比例(38% vs. 47% $P=0.039$)。唑来膦酸 4mg 组与安慰剂组主要终点(不包括 HCM)的对比未能达到统计学显著性差异(38% vs. 44% $P=0.127$)。最常见的 SRE 为骨放疗和病理性骨折。在所有事件类型中均观察到治疗利益。尤其是唑来膦酸 4mg 组没有患者产生 HCM，而在安慰剂组则有 8 例(3% $P=0.004$)。

唑来膦酸较安慰剂显著延长至首次 SRE 的中位时间达 2 个月以上。唑来膦酸 4mg 组的至首次 SRE(不包括 HCM)的中位时间为 230 天，安慰剂组为 163 天($P=0.023$)。包括 HCM 的中位时间为 230 天比 155 天($P=0.007$)。研究未收集每一项 SRE 的至首次事件的中位时间，但唑来膦酸 4mg 组至首次病理性骨折的时间显著长于安慰剂组(四分位数为 238 天 vs. 161 天 $P=0.031$)。同样，4mg 组至首次椎体骨折以及放疗的时间也显著长于安慰剂组($P=0.05$)。由于本研究中患者的生存时间较短(大约 6 个月)，因此在至首次 SRE 时间分析中，死亡也被作为事件之一。结果与既往报道相似：唑来膦酸 4mg 组的至首次事件的中位时间(不包括 HCM，包括死亡)为 136 天，安慰剂组为 93 天($P=0.039$)。

唑来膦酸 4mg 组与安慰剂组相比，显著降低发生骨相关事件的风险 31%(包括 HCM，风险比=0.693; 95% CI=0.542, 0.886; P = 0.003)。非小细胞肺癌降低 32%，RCC 降低 58%——从多事件分析的角度显示所有研究终点的证据均显示唑来膦酸可以带来临床利益。

(返回)

2. 治疗肺癌骨转移所致的高血钙(HCM)

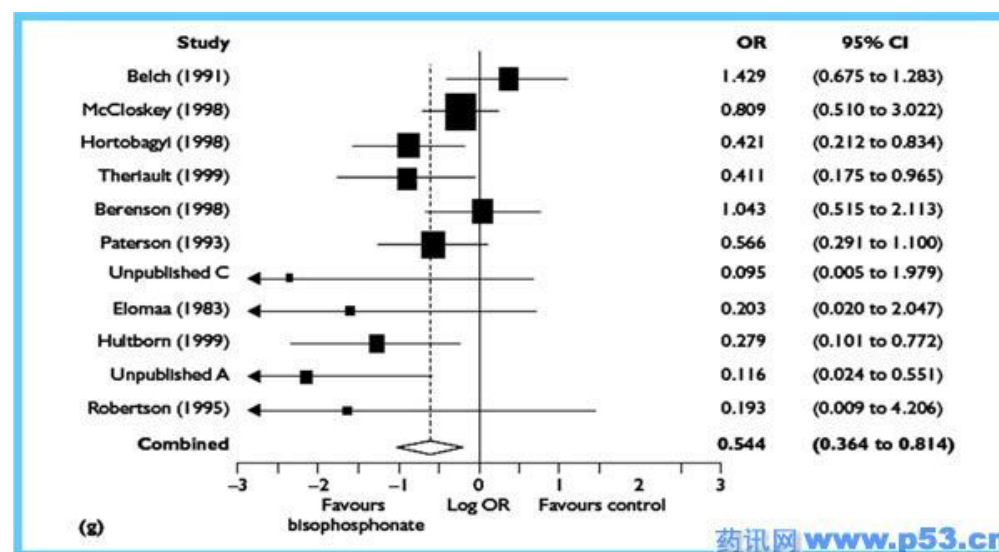
治疗肺癌骨转移所致的高血钙(HCM)

对由肺癌骨转移所致的高血钙，推荐使用双膦酸盐。

证据级别：II 推荐级别：B

证据 1：回顾性分析 95 篇文献显示⁷：治疗骨转移引起的高钙血症，双膦酸盐优于对照组。

Ross 等在 2003 年发表的对 1966~2001 年间 95 篇文献进行了 Meta 分析，这些研究的目标人群为乳腺癌和多发性骨髓瘤引起的高血钙患者，绝大部分研究结果支持双膦酸盐可以降低骨骼相关事件的发生比率。



证据 2：JCO 2001⁸：治疗肺癌骨转移所致的高钙血症，唑来膦酸盐优于帕米膦酸盐。

对两项临床研究进行了回顾性分析，唑来膦酸 4mg、8mg 和帕米膦酸 90mg 三组高血钙患者中肺癌患者比例最高，约为 1/3。唑来膦酸 4mg、8mg 组在第 4、7、10 天总体反应率均高于帕米膦酸二钠 90mg 组，维持时间也更长。

	唑来磷酸盐 4mg (n=86)		唑来磷酸盐 8mg (n=90)		帕米磷酸盐 90mg (n=99)		总计 (n=275)		Rx-治疗 8mg 唑来磷酸盐 (n=69)	
	患者 %		患者 %		患者 %		患者 %		患者 %	
原发癌症部位										
肺	15	17.4	25	27.8	23	23.2	63	22.9	18	26.1
乳腺	22	25.6	14	15.6	15	15.2	51	18.5	11	15.9
多发性骨髓瘤	9	10.5	5	5.6	9	9.1	23	8.4	8	11.6
头颈部	9	10.5	9	10	12	12.1	30	10.9	8	11.6
肾	9	10.5	10	11.1	11	11.1	30	10.9	8	11.6
不知	2	2.3	1	1.1	4	4	7	2.5	2	2.9
血液	9	10.5	7	7.8	7	7.1	23	8.4	5	7.2
其他	11	12.8	19	21.1	18	18.2	48	17.5	13	18.9

证据 3 'Heidenreich A⁹ 对伊班膦酸治疗肿瘤导致高钙血症进行研究结果发现 '伊班膦酸单次注射 ' 0.2 + 2mg 组 20 例 '2 + 6mg 组 125 例 '0.6 + 2mg 组 151 例 '2 天后降低肿瘤导致高钙血症患者的血钙水平 '注射后 5 天达到最大降低程度 '。

证据 4 'Pecherstorfer M¹⁰ 比较了伊班膦酸盐与帕米膦酸盐在治疗肿瘤导致的高钙血症的差别 '结果发现两者具有相当的疗效 '但对血清蛋白结合钙(CSC)高的病人 '伊班膦酸盐的疗效优于帕米膦酸盐 '。

3. 治疗肺癌骨转移所致的疼痛

治疗肺癌骨转移所致的疼痛

1. 对由肺癌骨转移所致的骨痛 '建议使用双膦酸盐 '也可以和止痛药 '化疗 '放射治疗合并使用 '(证据级别 'II '推荐级别 'A)
2. 对严重骨痛病例可考虑试用伊班膦酸负荷剂量治疗 '(证据级别 'III 推荐级别 'B)
3. 同时也应强调 '双膦酸盐不能取代现有标准的骨转移疼痛治疗(证据级别 'II 推荐级别 'A)

证据 1 'JCO 1998¹¹

JCO 1998 总结了氯屈膦酸盐用于疼痛治疗的 2 项研究 '一项为 1992 年 Ernst¹² 报告的 24 例交叉对照的试验研究 '另一项为 1995 年 Robertson¹³ 报告的 55 例的研究 '结果显示双膦酸盐可以减少疼痛的发生或减轻症状 '。

作者/时间	患者数	药物	常规剂量和用药途径、方法	疼痛
Ernst ¹² /1992	24 交叉	氯屈膦酸	静脉 600mg 单次	级别 I 有效

Robertson ¹³ /1995	55	氯屈膦酸	口服 1.6 克/天	级别 I 有效
-------------------------------	----	------	------------	---------

证据 2 ‘国内发表的双膦酸盐治疗癌痛的报告

国内发表文章主要涉及氯屈膦酸和帕米膦酸 ‘结果同样显示双膦酸盐具有较好的止痛效果 °但大多病例数较少 `且为非随机对照研究 °

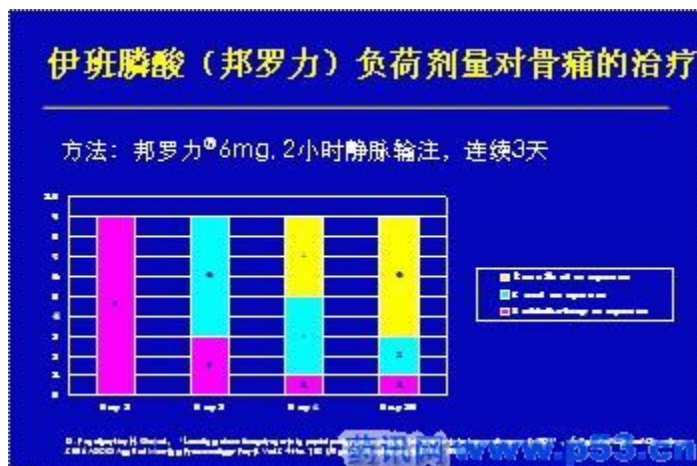
作者	报告例数	止痛有效率%
万冬桂等 ¹⁴	63	77.7
胡允平等 ¹⁵	12	91.7
王琳 ¹⁶	43	52.1
陈映霞等 ¹⁷	74	85.7
李文举 ¹⁸	80	81.7
张永强 ¹⁹	12	75.8
李金瀚等 ²⁰	66	87.9
总计	350	78.9

证据 3 ‘Dimitroulis A 等²¹

该研究设计为开放性非随机对照的前瞻性研究 ‘患者接受伊班膦酸 6mg ‘静脉注射 30 分钟 (n=24) 或 4mg ‘每天口服 (n=4) °入选患者为已确诊骨转移的肺癌患者 (n=28) ‘其中 NSCLC 患者 21 例 ‘SCLC 患者 7 例 °研究发现所有患者 6 周内骨痛缓解 ‘生活质量改善 ‘11 周内骨痛降至基线水平以下 ‘研究期间持续低于基线水平 ‘4 周后 22 例患者接受骨闪烁描记法检查 ‘发现骨转移病灶减少 °

证据 4 ‘D. Pendharkar, H. Goyal²²

该试验入选患者较少 ‘所有 9 例患者有不可忍受的骨痛 ‘包括 4 例前列腺癌 ‘3 例肺癌 ‘2 例多发性骨髓瘤 °他们均接受负荷剂量的伊班膦酸 °反应评估为显效疼痛消失> 90% ‘有效 50% -90% ‘满意 25 %-50% ‘无反应<25% °治疗第 2 天所有患者均获得满意 ‘随着治疗天数增加 ‘疗效更加明显 ‘在治疗第 28 天 ‘6 例患者达显效 ‘2 例有效 ‘1 例满意 °



4. 生化指标

生化指标

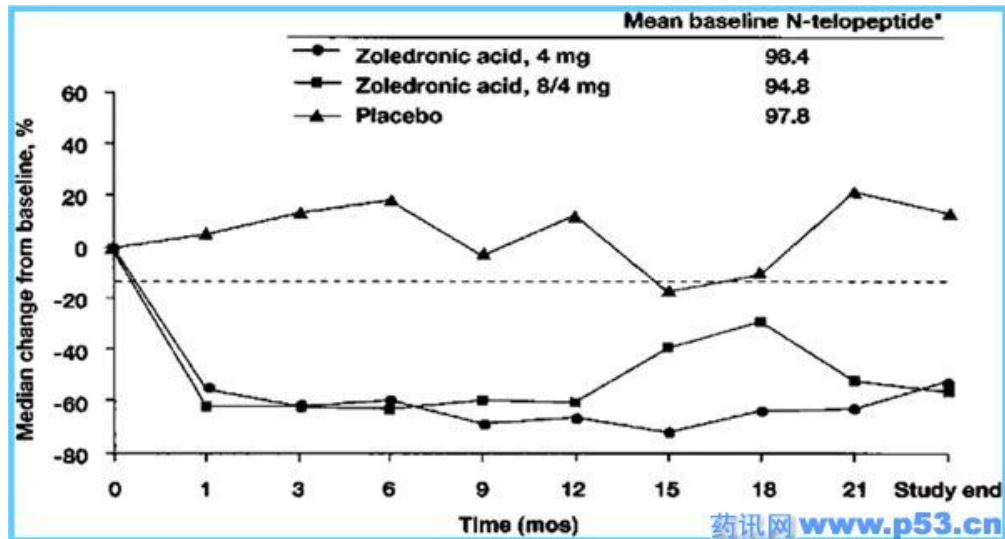
尽管现有的资料显示骨生化指标对双膦酸盐治疗的病人选择监测有一定帮助，但目前不推荐使用骨溶解的生化指标来监测使用双膦酸盐。

证据级别：II 推荐级别：B

目前主要用于骨溶解的无机生化指标为尿钙，有机成分有很多种，包括甲状旁腺激素、交叉连接胶原蛋白、多肽结合的I型胶原蛋白等，应用较多的为N端胶原蛋白。

2004年Cancer发表的一篇关于011后续研究的长期观察报告了骨生化指标和治疗之间的相关情况²³。试验中安慰剂组N端胶原蛋白一直处在较高的水平，接受唑来膦酸治疗的两组1个月后则迅速下降，并且一直维持在一个较低的水平。结果显示，生化指标可以预测治疗与不治疗之间存在的差异，但是指标下降并不意味着患者不会发生SRE，不能对治疗起到指导作用，因此我们目前还不能使用此指标预测患者是否会出现SRE。

证据1：唑来膦酸治疗NSCLC骨转移的III期临床研究(011研究⁶)



骨重吸收的生化指标可帮助发现那些可能继续受益的患者。尤其骨的高吸收率似乎是对二膦酸盐耐药的因素²⁴。骨指标，如 I 型胶原端肽交联产物 N-端肽(NTx) 和 C-端肽(CTx) 也显示是检测骨转移严重程度和范围、对二膦酸盐的反应(SRE 或骨痛)的有效工具。目前，ASCO 没有决定采用骨标志物指导临床个体患者。但是，随着评估这些指标对疾病预后和二膦酸盐预测价值的研究数量的增加，临床医师将很快获得足够的证据，采用骨指标为个体患者提供合适的治疗方案。

5. 治疗中的不良反应及监测

用药过程的监测

1. 对于血清肌酐<3mg/dL 的病人不需调整剂量；
2. 应避免滴注时间过快；
3. 建议所有病人(尤其是唑来膦酸)均应定期(3~6 个月)监测尿蛋白。如 24 小时尿蛋白>500mg 应考虑停药直到病人肾功能恢复正常。

证据级别：II 推荐级别：A

James R. Berenson 在双膦酸盐应用的肾脏监测指南中指出首次注射使用双膦酸盐(尤其是唑来膦酸)前 7~10 天应进行血肌酐的监测；当血肌酐≥正常值的 2 倍或正常的基础血肌酐水平增加≥0.5mg/dl (<1.4mg/dl)或异常基础血肌酐水平增加≥1.0mg/dl (≥1.4mg/ml)，治疗应暂停，直至血肌酐水平恢复到正常值 10%范围内。如果 4~8 周内仍无法恢复，应该停止使用双膦酸盐治疗^{25, 26}。

在双磷酸盐使用过程中尽可能避免或减少使用可能损害肾功能的药物 ’这包括非甾体类抗炎药 ’沙利度胺 ’放射性造影剂等 °如果不可避免 ’应在使用双磷酸盐 24 小时后使用 ’以避免出现肾功能衰竭的问题 °

6. 治疗间期

用药过程的监测

1. 目前尚无足够的临床研究 建议对于开始使用双磷酸盐的病人 应持续用药直到病人的一般情况(**P**
S)显著下降或病人不能耐受 ’一般情况下不少于 6 个月 °

证据级别 : 专家共识 推荐级别 : 专家共识

Reference

[1] Ichinose Y, Hara N, Ohta M, et al. Preoperative examination to detect distant metastasis is not advocated for asymptomatic patients with stages 1 and 2 non-small cell lung cancer. Chest 1989; 96(5):1104–9.

[2] Michel F, Soler M, Imhof E, et al. Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope scanning. Thorax 1991;46:469–73.

[3] ASCO: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. JCO 1997, 15:2996-3018

[4] Crippa F, Seregini E, Agresti R, Bombardieri E, Buraggi GL. Bone scintigraphy in breast cancer: a ten years follow up study. J Nucl Biol Med 1993;37:57–61.

[5] Prospective Evaluation of the Clinical Value of Planar Bone Scans, SPECT, and 18F-Labeled NaF PET in Newly Diagnosed Lung Cancer. J Nucl Med 2001; 42:1800–1804

[6] Lee S. Rosen, David Gordon, Simon Tchekmedyian, et al. Zoledronic Acid Versus Placebo in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients With Lung Cancer and Other Solid Tumors: A Phase III, Double-Blind, Randomized Trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. [J] JCO 2003, 21:3150-3157;

[7] JR Ross, Y Saunders, PM Edmonds, S Patel, D Wonderling, C Normand, K Broa

dley: A Systemic review of the role of Bisphosphonates in metastatic disease. Health Technology Assessment 2004, Vol 8:No. 4 P72

[8] P. Major, A. Lortholary, J. Hon, 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] JCO 2001, 19:558-567

[9] Axel Heidenreich, Carsten H Ohlmann. Ibandronate: its pharmacology and clinical efficacy in the management of tumor-induced hypercalcemia and metastatic bone disease. Expert Rev. Anticancer Ther. 4(6), 991-1005 (2004)

[10] Pecherstorfer M,Steunhauer EU,Rizzoli R et al.Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate.Supp.Care Cancer 11(8),539-547(2003)

[11] D.J. Bloomfield. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. [J] JCO 1998, 16:1218-1225

[12] Ernst SD, MacDonald N, Paterson A, et al: A double blind, crossover trial of intravenous clodronate in metastatic bone pain. J Pain Symptom Manage 7:4-11, 1992

[13] Robertson AG, Reed NS, Ralston SH: Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: A double blind, placebo controlled study. JCO 1995, 13:2427-2430,

[14] 万冬桂,李佩文,贾立群等. 博宁预防乳腺癌骨转移疼痛的临床观察.[J]中国肿瘤临床 2002,29 (1):68-69

[15] 胡允平,潘祖玉,缪承禧等. 骨膦胶囊治疗恶性肿瘤骨转移.[J]中国新药与临床杂志.1998,17 (1):52-53

[16] 王琳,秦叔逵,陈映霞等. 国产因卡膦酸二钠治疗骨转移癌疼痛的Ⅱ期临床试验.[J]临床肿瘤学杂志.2003,8(3):204-207

[17] 陈映霞,秦叔逵,王琳等. 依班膦酸钠治疗骨转移癌疼痛的随机对照临床研究.[J]临床肿瘤学杂志.2002,7(1):50-51

[18] 李文举,周美珍,许佩珉.骨膦治疗恶性肿瘤溶骨性转移骨痛 47 例临床报告.[J]中国肿瘤临床与康复.1999,6(1):84-85

[19] 张永强,伍建宇,赵云博等. 帕米膦酸二钠治疗恶性肿瘤骨转移疼痛.[J]中国新药杂志. 1999,8 (6):394-396

[20] 李金瀚,李卫东,李黎波等.骨磷在恶性肿瘤骨转移中的应用.[J]第一军医大学学报.1996,16(4):341-342

[21] LUNG CANCER: IN THE NEW MILLENNIUM, San Diego, 2006

[22] Loading dose ibandronate in rapid pain management of metastatic bone disease (MBD) 'Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 18580

[23] Lee S. Rosen,David H. Gordon, William Dugan, et. Zoledronic Acid Is Superior to Pamidronate for the Treatment of Bone Metastases in Breast Carcinoma Patients with at Least One Osteolytic Lesion. [J] Cancer 2004,100(1):36-43

[24] Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. Support Care Cancer (2006) 14: 408-418

[25] James R. Berenson, Bruce E. Hillner, Robert A. et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: The Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. [J] JCO 2002, 20:3719-3736

[26] James R. Berenson: Recommendations for Zoledronic Acid Treatment of Patients with Bone Metastases. The Oncologist 2005; 10:52-62