

恶性肿瘤骨转移和骨相关疾病  
临床诊疗专家共识  
（2010 版）

---

# 专家共识的产生

---

- 多学科：肿瘤内科、放疗、外科、统计、药学
- 复习公开发表文献（到2010年3月为止）和处方资料
- 根据文献或资料的可信等级确定GUIDELINE。
- 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。

# 专家共识（GUIDELINE）的产生

---

可信水平

证据类型（Type of Evidence）

---

- 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
-

# 专家共识（GUIDELINE）的产生

---

等级

推荐级别

---

A     I 类证据、多个一致性II、III、IV类证据

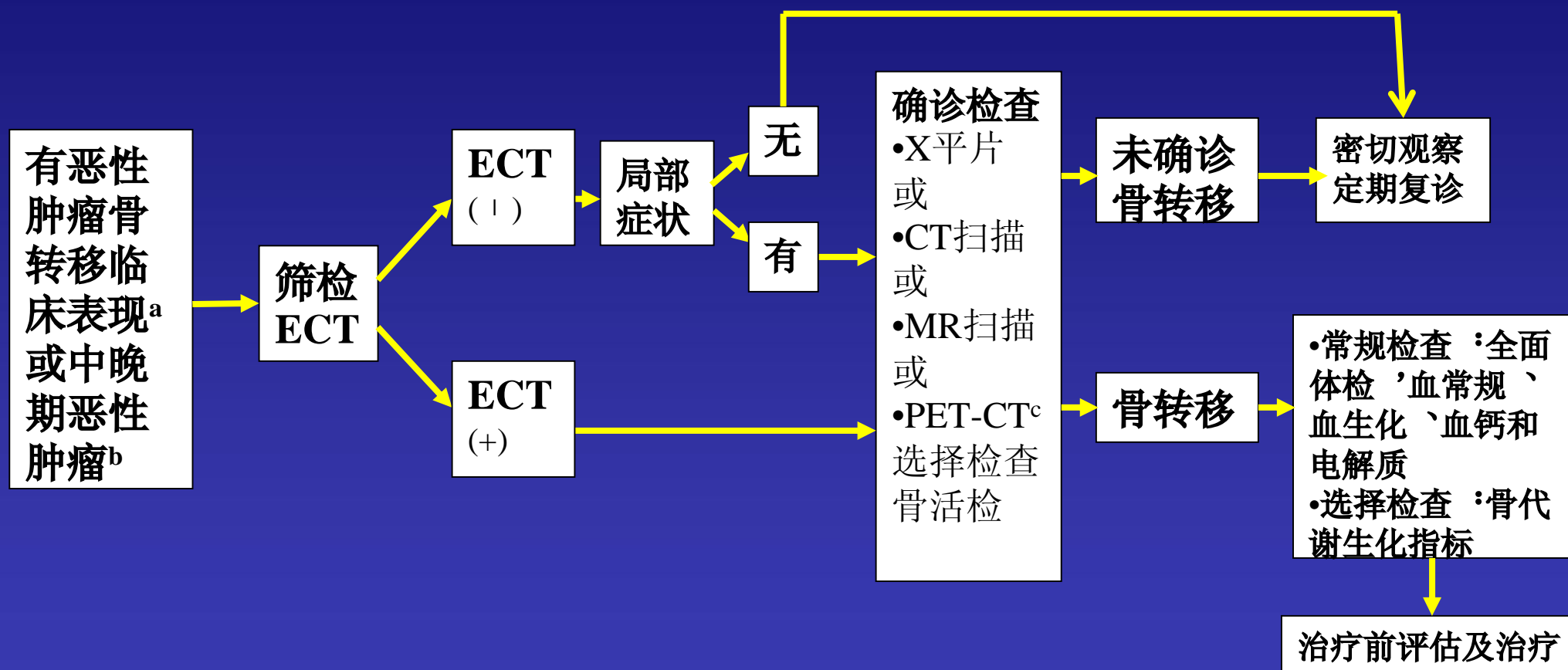
B     II、III、IV类证据且结果多一致

C     II、III、IV类证据但结果向矛盾

D     较少或缺乏系统的经验

---

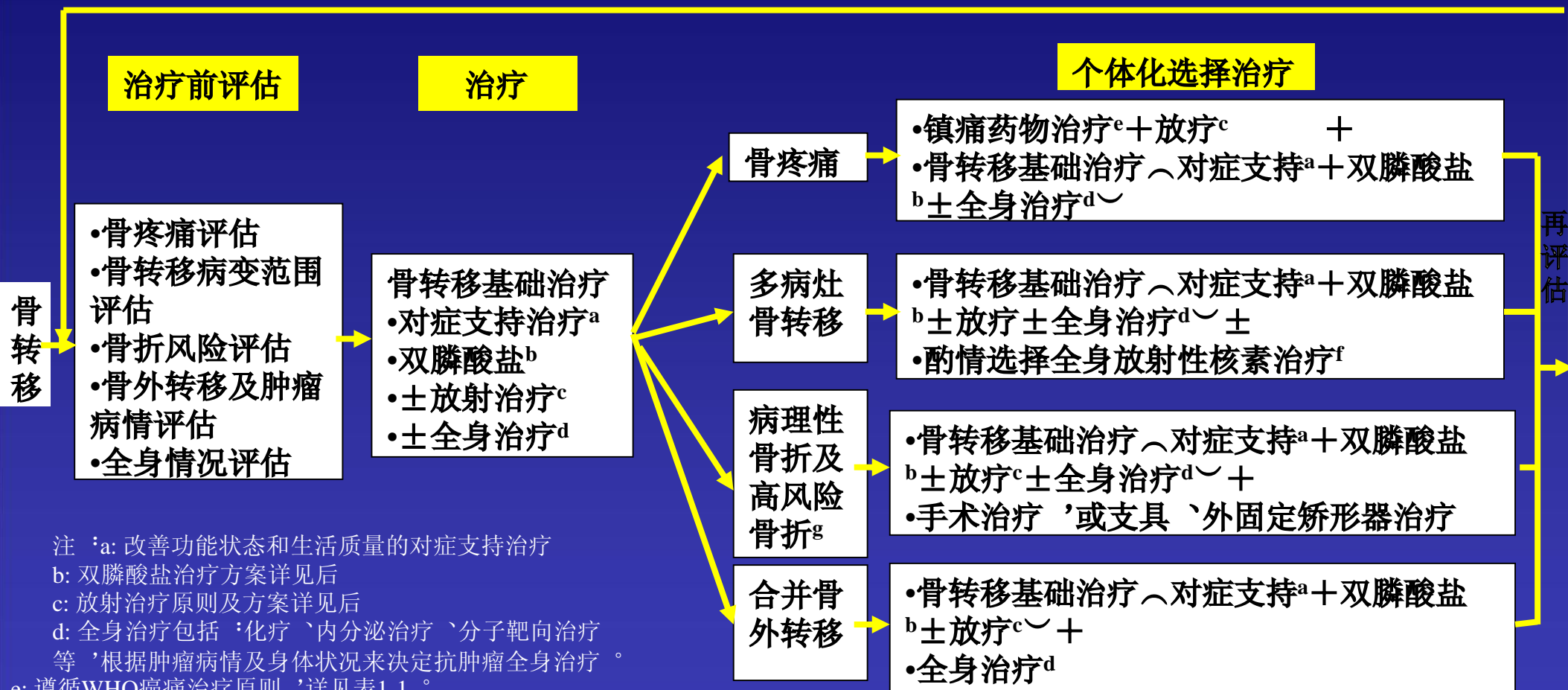
# 恶性肿瘤骨转移诊断



a: 骨转移的临床表现：骨疼痛、活动障碍、病理性骨折、脊髓压迫及脊神经压迫、高钙血症等。

b: 中晚期恶性肿瘤及高风险发生骨转移的恶性肿瘤。

# 恶性肿瘤骨转移治疗



注：a: 改善功能状态和生活质量的对症支持治疗

b: 双膦酸盐治疗方案详见后

c: 放射治疗原则及方案详见后

d: 全身治疗包括：化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗等，根据肿瘤病情及身体状况来决定抗肿瘤全身治疗。

e: 遵循WHO癌痛治疗原则，详见表1-1。

f: 全身放射性核素治疗方案见后。

g: 高风险骨折：负重长管骨病变直径>2.5 cm，或骨皮质病变直径>50%，脊柱不稳定。

h: 手术适应证：预期生存≥3个月

# 止痛药治疗

---

- 骨转移疼痛的止痛药治疗应遵循WHO癌症治疗基本原则<sup>1</sup>
  - 首选口服及无创给药途径
  - 按阶梯给药
  - 按时给药
  - 个体化给药
  - 注意细节

1. WHO. Medical need for opioid analgesics. Achieving balance in national opioids control policy: Guidelines for Assessment. Geneva: WHO Publication, 2000, 3-4

# 骨转移姑息性放射治疗方法及选择

1 体外照射：局部或区域放疗，骨转移放射治疗的常规放疗方法。

- 体外照射适应证：

- （1）用于有骨疼痛症状的骨转移灶，缓解疼痛及恢复功能；

- （2）选择性地用于负重部位骨转移的预防性放疗（如脊柱或股骨转移）。

- 体外放疗常用的剂量及分割方法（选择下列方法之一）：

- 300cGy/次，共10次；

- 400cGy/次，共5次；

- 800cGy/次，共1次。

2 放射性核素：全身性内照射放疗，骨转移放射治疗可供选择的放疗方法。

酌情选择性用于有严重骨疼痛的全身广泛性骨转移患者。

注意：该治疗发生骨髓抑制的风险较高，而且恢复较慢(约12周)

# 双膦酸盐的简介

---

由于双膦酸盐化学结构中为中心碳原子连接的侧链不同，因此双膦酸盐类药物的临床活性和功效亦有所不同<sup>1</sup>

- 第一代（不含氮）：氯屈膦酸盐为代表
- 第二代（含氮）：帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠，抑制骨吸收的作用强于第一代药物
- 第三代（杂环结构含氮）：唑来膦酸和依班膦酸，在作用强度和疗效方面比第二代又有了进一步提高

# 双膦酸盐的使用适应症和用药时机

专家观点	推荐 双膦酸盐	不推荐 双膦酸盐
骨转移引起的高钙血症	√	
骨转移引起的骨痛	√	
ECT异常，X线(或CT、或MRI)证实的骨转移	√	
ECT异常，X线正常，但CT或MRI显示骨破坏	√	
影像学诊断是骨破坏，即使没有骨痛症状	√	
ECT异常，X线正常，且CT或MRI也未显示骨破坏		√
存在骨转移风险（乳酸脱氢酶高或碱性磷酸酶升高） 的患者		√

# 不同化学结构的双磷酸盐细胞内作用机制



# 恶性肿瘤骨转移双膦酸盐治疗

---

常用于骨转移治疗的双膦酸盐药物用量与用法如下：

- 氯屈膦酸1600 mg/日，口服；或氯膦酸盐注射液 300mg/日，静脉注射，>2小时，连续5天，之后改为口服制剂；
- 帕米膦酸90 mg，静脉注射 >2小时，每3-4周重复；
- 唑来膦酸4 mg，静脉注射 >15分钟，每3-4周重复；
- 伊班膦酸 6mg，静脉注射，每3-4周重复。

# 双膦酸盐的使用方法及注意事项

---

1. 在使用双膦酸盐前应检测患者的血清电解质水平
2. 研究表明，第一代氯屈膦酸盐、第二代帕米膦酸盐和第三代唑来膦酸和伊班膦酸盐都具有治疗恶性肿瘤骨转移的作用，都可以用于治疗高钙血症、骨痛、预防和治疗SREs
3. 选择药物治疗应考虑患者的一般状况、疾病的总体情况以及同时接受的治疗药物

## 双膦酸盐的使用方法及注意事项

---

4. 双膦酸盐可以与放疗、化疗、内分泌治疗、止痛药联用
5. 长期使用双膦酸盐应注意每天补充500 mg钙和适量的维生素D
6. 对于肾功能不全(肌酐清除率 $>30$  ml/min)的患者中除口服氯膦酸盐和伊班膦酸无需调整剂量外，其他双膦酸盐应根据不同产品的说明书进行减量调整或延长输注时间

# 双膦酸盐的使用方法及注意事项

---

7. 鉴于有文献报告少数患者在长期使用双膦酸盐后有发生颌骨坏死的风险，因此使用前应注意进行口腔检查、对进行适当的预防性治疗，使用期间注意口腔卫生，尽量避免包括拔牙在内的口腔手术，如治疗期间无诱因或口腔操作后出现颌面部骨暴露、不能愈合，应尽早联系专科处理<sup>1</sup>

1. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2007 May;62(2):148-52.

# 用药时间

---

- 双膦酸盐用于乳腺癌等恶性肿瘤患者治疗和预防SREs的临床研究中，各临床试验中位用药时间为6~18个月，已有用药2年以上的安全性数据，因此临床实践中推荐用药时间可达2年
- 并应该根据患者的获益情况主张合理的长期用药，有时可能成为晚期骨转移患者唯一保留的全身用药

# 停药指征

---

- 用药过程中监测到明确与双膦酸盐相关严重不良反应
- 治疗过程中肿瘤恶化，出现其他脏器转移并危及生命
- 临床医生认为继续用药患者不能获益时需要停药

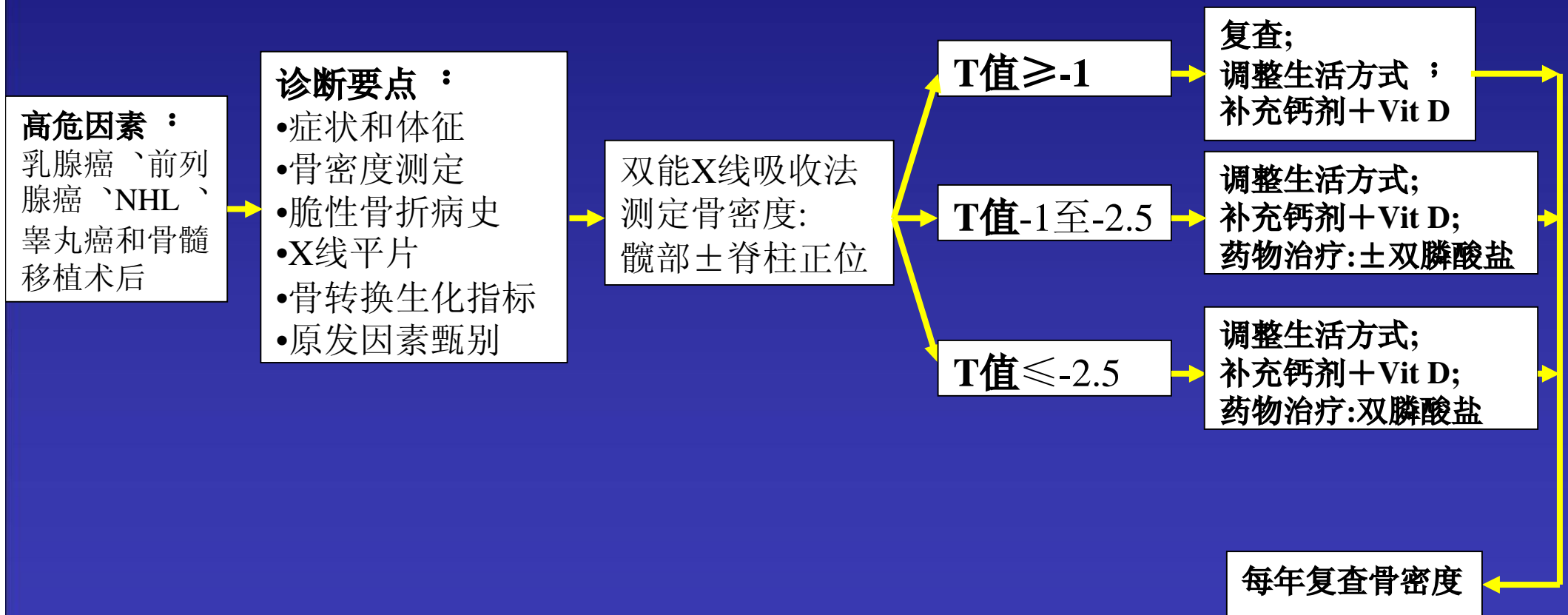
但专家组指出，经其他治疗骨痛缓解不是双膦酸盐的停药指征

# 发生SREs后是否可换药预防再次SREs

---

- 如果在应用膦酸盐过程中发生了某些特殊的SREs(高钙、骨手术、放疗)，作为临床研究的观察终点会停止使用该类药物，但临床实践中不应停用，应该继续用药
- 如果在双膦酸盐治疗期间发生了SREs，则可以考虑换用另外一种双膦酸盐，但换药是否获益还有待更多的临床研究数据的证实

# 恶性肿瘤治疗相关的骨质丢失/骨质疏松诊断和治疗



注：a  $\geq 2$ 个骨质疏松症风险因素的患者考虑双膦酸盐治疗

# 双膦酸盐预防骨转移的作用

---

- 体外研究显示 ‘双膦酸盐具有抗肿瘤作用’ 并且已有研究ZO-FAST<sup>1</sup>和ABCSCG-12<sup>2</sup>研究提示 ‘使用唑来膦酸可能明显降低骨转移发生风险’ 而且也可能具有潜在的预防内脏转移的作用 ‘但有关双膦酸盐预防骨转移的临床研究仍在进行中

1.Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, et al. *Ann Oncol*. 2010 May 5. [Epub ahead of print]

2.Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. *N Engl J Med*. 2009 Feb 12;360(7):679-91.

# 双膦酸盐预防骨转移的作用

---

- 对于没有骨转移影像学证据及出现骨外转移但没有骨转移证据的患者，目前均不推荐使用双膦酸盐预防骨转移
- 目前也不推荐双膦酸盐用于预防骨丢失以外的术后辅助治疗

谢谢！