
专家点评 EMSO 临床指南：维护肿瘤患者的骨健康

在肿瘤患者的管理中，骨健康有着越来越显著的临床重要性。首先，很多实体肿瘤常见骨转移，尤其是晚期**乳腺癌**、**前列腺癌**和**肺癌**、**多发性骨髓瘤**，可引起骨折、严重的疼痛、神经压迫、高钙血症和骨髓抑制。其次，很多肿瘤患者接受的治疗影响与骨重塑相关的激素水平，加速骨量丢失。第三，骨髓微环境也与肿瘤播散转移过程密切相关。通过多学科治疗，包括应用骨靶向治疗如双膦酸盐或地诺单抗，可减少骨并发症及减轻骨痛，改善患者的生活质量。有证据表明，应用骨靶向治疗可以减少骨转移并对患者生存有潜在的影响。4月29日，《**肿瘤学年鉴**》（Ann Oncol）在线发表了欧洲肿瘤内科学会（ESMO）新的《**肿瘤患者骨健康临床实践指南**》【[点击下载](#)】。本文对指南内容要点作一概括，并邀请华中科技大学同济医学院附属同济医院的于世英教授和褚倩副主任医师进行点评。

指南要点

诊断

鉴别诊断包括**骨质疏松**、退行性病变和佩吉特（Paget's）骨病；同位素骨扫描检测骨骼病理改变较敏感，但对病变性质获得的信息较少；CT和磁共振成像（MRI）提供骨结构的信息最佳；正电子发射断层摄影（PET）可提供功能辅助诊断；肿瘤治疗加速骨丢失的患者行双能X线吸收法（DXA）测骨密度。

患者评估

评估患者的症状和活动状态很重要；骨放射影像可评估对治疗的反应，但信息延迟、方法不敏感；同位素骨扫描对监测治疗反应无用；骨代谢的生化标志物可提供预后和对骨特异性治疗反应的信息，但不推荐临床常规应用。

治疗

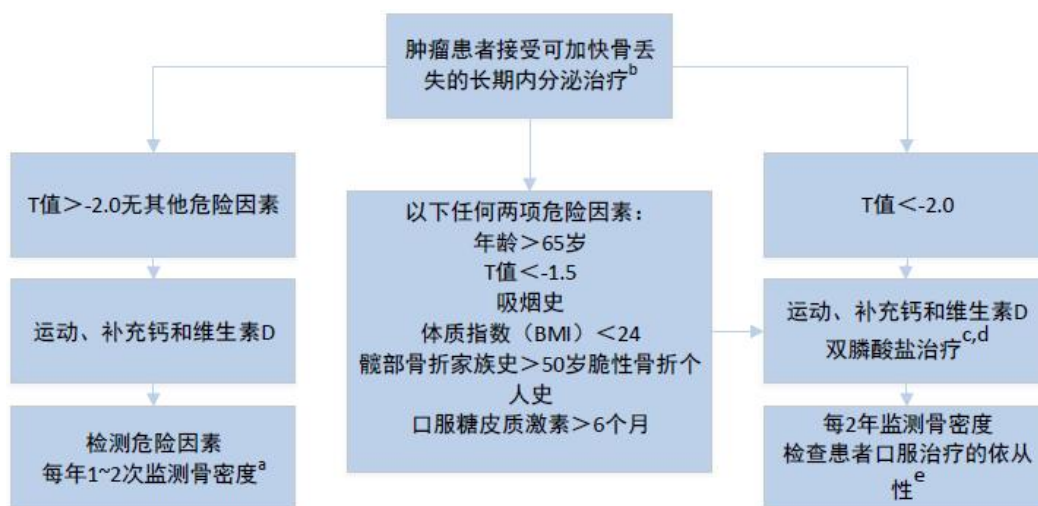
预防骨转移 双膦酸盐减少骨转移，改善绝经后女性乳腺癌患者的生存，不改善绝经前女性患者的疾病结果（Ⅰ类证据 A 级推荐）；地诺单抗延缓去势抵抗性前列腺癌的骨转移（Ⅰ类证据 B 级推荐）。

预防治疗引发的骨量丢失 双膦酸盐和地诺单抗可预防早期乳腺癌应用卵巢抑制或芳香化酶抑制剂以及前列腺癌应用雄激素剥夺治疗引发的骨量丢失（Ⅰ类证据 B 级推荐）。

骨转移的治疗 包含全身治疗、放疗、骨外科、放射科及姑息支持治疗的多学科管理可有效治疗骨转移疾病（Ⅴ类证据 B 级推荐）；放疗是局部骨痛的姑息性治疗选择（Ⅱ类证据 B 级推荐）；单次与多次分割放疗对缓解骨痛同等有效（Ⅰ类证据 A 级推荐）。

双膦酸盐和地诺单抗抑制破骨细胞的活性，可延缓骨并发症的发生、缓解症状、改善患者的生活质量，已成为治疗骨转移的重要药物（Ⅰ类证据 A 级推荐）；唑来膦酸是预防骨转移最有效的双膦酸盐，地诺单抗预防实体瘤的骨病变较唑来膦酸更有效（Ⅰ类证据 B 级推荐）；骨靶向的治疗应在诊断骨转移病变时开始应用，在病程中维持治疗（Ⅲ类证据）。

注 证据水平：Ⅰ类证据来自至少一项方法学质量好（偏倚性小）的随机对照试验或无异质性执行很好随机试验的荟萃分析。Ⅱ类证据来自小的随机试验或方法学质量低（可疑偏倚）的大型随机试验或异质性试验的荟萃分析。Ⅲ类证据来自前瞻性队列研究。Ⅳ类证据来自回顾性队列研究或病例对照研究。Ⅴ类证据来自无对照组的研究、病例报告或专家意见。**推荐级别：**A 级为临床获益效果明显，证据强，强力推荐。B 级为临床获益有限，证据强或中等，一般推荐。



肿瘤治疗中管理骨健康的推荐流程图

注:

^a包括芳香酶抑制剂和卵巢抑制治疗或卵巢切除用于乳腺癌和前列腺癌的雄激素剥夺治疗;

^b如果患者采用相同的DXA仪器检测, 每年骨密度(取脊柱和髌部的较低T值)降低 $\geq 10\%$ (或基线骨质减少时降低 $\geq 4\% \sim 5\%$), 应除外引起骨丢失的继发因素如维生素D缺乏, 并开始抑制骨吸收的治疗;

^c可静脉应用唑来膦酸6个月, 每周口服阿仑膦酸或利塞膦酸或每月口服伊班膦酸;

^d地诺单抗对某些患者可能是潜在的治疗选择;

^e尽管抑制骨吸收药物的骨保护剂量发生下颌骨坏死较少见, 还是建议常规进行牙护理并注意口腔卫生;

专家点评:

华中科技大学同济医学院附属同济医院 于世英 褚倩

在姑息治疗中, 发展起来一套针对骨转移和骨相关事件的处理原则。此次 ESMO 发布的《肿瘤患者骨健康临床实践指南》, 针对肿瘤骨转移问题给出了具体推荐意见。在临床实践中, 尚须结合我国实际, 对治疗方法做出合理选择。

新版 ESMO 指南强调对骨转移的患者进行多学科联合诊疗, 更注重凝聚放疗科、骨科、放射科、胸外科、泌尿外科、康复科等多学科专家的智慧。指南明确指出, 治疗骨转移的目的在于缓解症状, 放射治疗、化疗、靶向治疗、内分泌治疗和放射性同位素治疗均很重要, 骨科手术在神经压迫时也是必要的, 双膦酸盐和地诺单抗等骨靶向药物是前述治疗方式的补充。

骨靶向药物在骨转移治疗中的地位已获公认。双膦酸盐可抑制破骨细胞功能、有效缓解骨疼痛, 对难以定位的广泛性骨痛、放疗后复发的骨痛具有卓越的疗效。地诺单抗作为特异性靶向 NF- κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 的单克隆抗体, 能抑制破骨细胞活化和发展, 减少骨吸收, 增加骨密度, 尤其适用于双膦酸盐疗效不佳的患者。目前, 骨靶向药物的最佳治疗持续时间尚存争议。新版 ESMO 指南推荐明确骨转移后立即开始使用双膦酸盐

或地诺单抗。对具体停药时间尚无统一标准，目前临床常用方式是：用药数年后降低用药频率或停药[继续用药的指征是：骨转移病灶进展、近期发生骨相关事件和（或）骨吸收标志物上升]。尽管回顾性的 ZOOM 研究显示，连续使用双膦酸盐 12~15 个月后，每 12 周用药一次与每 4 周一次的疗效无差异，但是目前尚无前瞻性的临床研究数据。

早在 2006 年，中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会和中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会就在孙燕院士的主持下，由于世英、马军、江泽飞、张力、王绿化、牛晓辉、马建辉等执笔编写了《恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识》，并定期更新，为中国临床肿瘤医生的骨转移诊治提供了权威的科学指导。2009 年，中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会开展了针对中国肿瘤骨转移患者诊疗情况的大调查“扬帆计划”，该调查覆盖了全国 53 家大中型医院，共完成 3223 例肿瘤骨转移患者的调研工作。调研发现，85% 的临床医生了解中国肿瘤骨转移专家共识，90% 的临床医生会参考该共识诊治骨转移患者，88% 的医生认为双膦酸盐能有效预防或延缓骨转移引起的骨相关事件发生。此结果表明，针对破骨细胞的双膦酸盐应用在我国已相当普及，且成效突出。

仔细对比中国版骨转移诊疗共识与 ESMO 新版指南，我们可以发现，二者的诊疗原则和具体措施几乎完全吻合。唯一区别在于：因地诺单抗在我国还未上市，故尚未进入中国版共识。我们盼望早日看到 DCA114273 研究（地诺单抗与唑来膦酸在实体瘤骨转移亚洲患者中的比较研究）的结果。

来源：中国医学论坛报，2014-5-8