肺癌骨转移临床诊疗专家共识(2010版）

背 景 知 识

- 实体瘤骨转移均常见，由此引起的骨相关事件 (Skeletal Related Event，SREs)已经越来越为临床医生所关注。
- 双膦酸盐治疗骨转移目前国际上已有的治疗指南：
  - 乳腺癌骨转移
  - 多发性骨髓瘤
  - 前列腺癌骨转移

参与的专家名单

- 牵头人：孙燕　院士；　于世英　教授
- 肺癌执笔人：张力　教授

顾问组成员和起草小组

顾问组成员：（按姓名汉语拼音排序）	
冯奉仪	中国医学科学院肿瘤医院
郭卫	北京大学人民医院
李龙芸	北京协和医院
廖美琳	上海市胸科医院
申文江	北京大学第一医院肿瘤中心
沈镇宙	复旦大学肿瘤医院
宋三泰	解放军307医院
吴一龙	广东省人民医院
谢广茹	天津医科大学肿瘤医院
余子豪	中国医学科学院肿瘤医院

肺癌起草小组：（按姓名汉语拼音排序）	
李进	复旦大学医学院肿瘤医院
陆舜	上海市胸科医院
秦叔逵	八一医院全军肿瘤中心
王杰军	第二军医大学上海长征医院
张力	中山大学肿瘤医院
支修益	首都医科大学肺癌诊疗中心
周彩存	上海市肺科医院肿瘤科
周清华	四川大学华西医院肿瘤中心

目录

一. 前言
二. 肺癌骨转移概述
三. 肺癌骨转移诊断
四. 肺癌骨转移治疗
五. 双膦酸盐在肺癌骨转移的治疗指引
1. 治疗骨转移引起 骨相关事件 (SREs)
2. 治疗肺癌骨转移引起的高血钙(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

目录

一. 前言
二. 肺癌骨转移概述
三. 肺癌骨转移诊断
四. 肺癌骨转移治疗
五. 双膦酸盐在肺癌骨转移的治疗指引
1. 治疗骨转移引起 骨相关事件 (SREs)
2. 治疗肺癌骨转移引起的高血钙(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

背 景

- 目前没有针对肺癌骨转移治疗的专家共识

- 本专家共识的目的是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

专家共识的产生

- 多学科的专家参与：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2010年3月止）和药厂的处方资料起草；
- 根据文献或资料的可信等级确定本共识；
- 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。

专家共识的产生：证据可信等级

水平	证据类型
I	对多个对照研究的荟萃分析、多个随机对照研究（High Power）
II	至少一个严格设计的临床研究、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

专家共识的产生：推荐级别

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

目录

一. 前言
二. 肺癌骨转移概述
三. 肺癌骨转移诊断
四. 肺癌骨转移治疗
五. 双膦酸盐在肺癌骨转移的治疗指引
1. 治疗骨转移引起 骨相关事件 (SREs)
2. 治疗肺癌骨转移引起的高血钙(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

肺癌骨转移概述

- 肺癌骨转移的发病率：30%~40%。
- 预后：未经治疗的患者中位生存期4-5月，经过治疗的患者1年存活率为40%~50%。
- 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。

目录

一. 前言
二. 肺癌骨转移概述
三. 肺癌骨转移诊断
四. 肺癌骨转移治疗
五. 双膦酸盐在肺癌骨转移的治疗指引
1. 治疗骨转移引起 骨相关事件 (SREs)
2. 治疗肺癌骨转移引起的高血钙(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

肺癌骨转移的诊断

- Ichinose等对早期（I 期和II 期）非小细胞肺癌的研究发现[1]：
  - 在所有病人中常规进行骨ECT检查对无症状（骨痛）骨转移的诊断率提高不超过3%
  - 确诊骨转移且ECT扫描阳性（真阳性）的患者94%都有骨痛症状或血清学指标的升高
- ECT检查推荐人群[2-3]
  - 高钙血症
  - 血清碱性膦酸酶升高
  - 血清乳酸脱氢酶升高
  - 病理性骨折或骨痛

1. *Ichinose Y, Hara N, Ohta M, et al. Chest, 1989, 96(5):1104–9.*
2. *Michel F, Soler M, Imhof E, et al. Thorax, 1991, 46(7): 469-73.*
3. *ASCO: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 1997, 15(8):2996-3018.*

肺癌骨转移的诊断

- 放射性核素骨扫描：
  - 敏感性高（62%-89%），特异性较差（假阳性率约40%）[1]
  - 主要用于骨转移癌的筛查，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，
- ECT阳性的部位经X线、CT或MRI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/MR筛查。

1. *Crippa F, Seregni E, Agresti R, et al. J Nucl Biol Med, 1993, 37(2):57-61.*

肺癌骨转移的诊断

对怀疑有骨转移的肺癌患者推荐进行以下的检查，以帮助明确诊断

1. 放射性核素骨显像扫描检查
2. 对有条件的患者可以考虑推荐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

目录

一. 前言
二. 肺癌骨转移概述
三. 肺癌骨转移诊断
四. 肺癌骨转移治疗
五. 双膦酸盐在肺癌骨转移的治疗指引
1. 治疗骨转移引起 骨相关事件 (SREs)
2. 治疗肺癌骨转移引起的高血钙(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

肺癌骨转移的治疗手段

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

这几种治疗方法均可治疗骨转移、治疗和预防骨相关事件的发生、提高生存质量

肺癌骨转移治疗的基本目标

1. 缓解疼痛，恢复功能，改善生活质量
2. 预防或延缓骨相关事件（Skeletal Related Event，SREs）的发生

证据级别：专家共识；推荐级别：专家共识

目录

一. 前言
二. 肺癌骨转移概述
三. 肺癌骨转移诊断
四. 肺癌骨转移治疗
五. 双膦酸盐在肺癌骨转移的治疗指引
1. 治疗骨转移引起 骨相关事件 (SREs)
2. 治疗肺癌骨转移引起的高血钙(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

背景

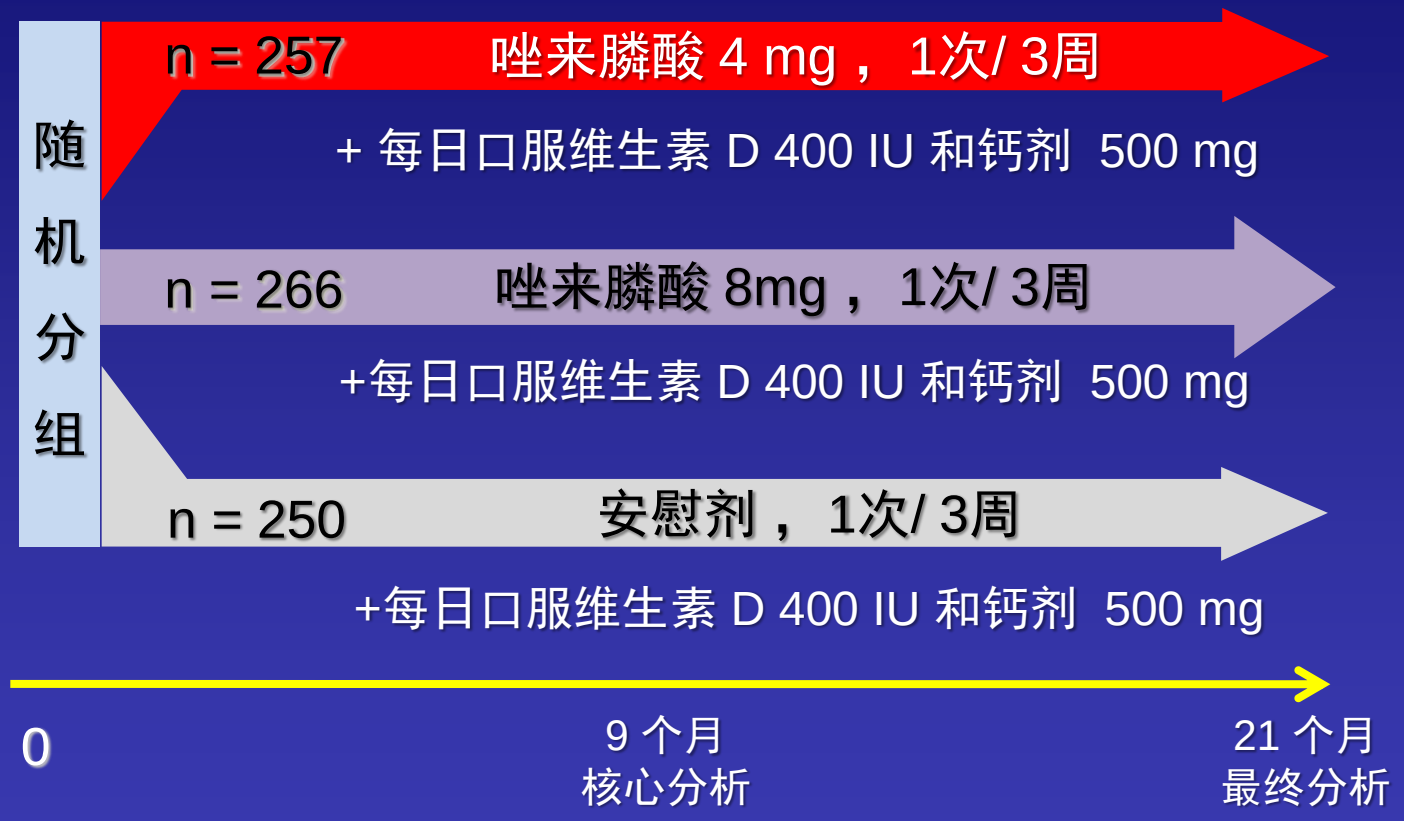
- 骨是非小细胞肺癌临床上常见的肿瘤转移部位；
- 随着晚期NSCLC患者治疗水平的提高，部分骨转移患者的生存时间可能相对较长，中位生存时间可以达到10～12个月；
- 随着生存时间的延长，骨转移患者都将面临严重的疼痛、病理性骨折、神经根的压迫、脊髓压迫等并发症的威胁；
- 骨相关事件是对恶性肿瘤骨转移所引起的一系列并发症的统称。主要包括：病理性骨折、脊髓压迫、需手术治疗的骨并发症、需放射治疗的骨并发症和高钙血症；
- 降低SREs 的发生，不仅可以改善患者的生活质量，同时也可以节约医疗费用。双膦酸盐是临床上治疗和预防SREs的常用药物。

专家组对骨痛需要放疗的SRE定义

- 非承重骨的骨转移，伴骨痛（VAS≥4分），经中度止痛药治疗无效而接受放疗属于SREs
- 承重骨骨转移，伴疼痛（VAS≥4分），接受放疗属于SREs
- 承重骨骨转移无疼痛，但有明显骨质破坏而接受放疗属于伴随治疗

统一骨痛需要放疗的定义，避免放疗不当

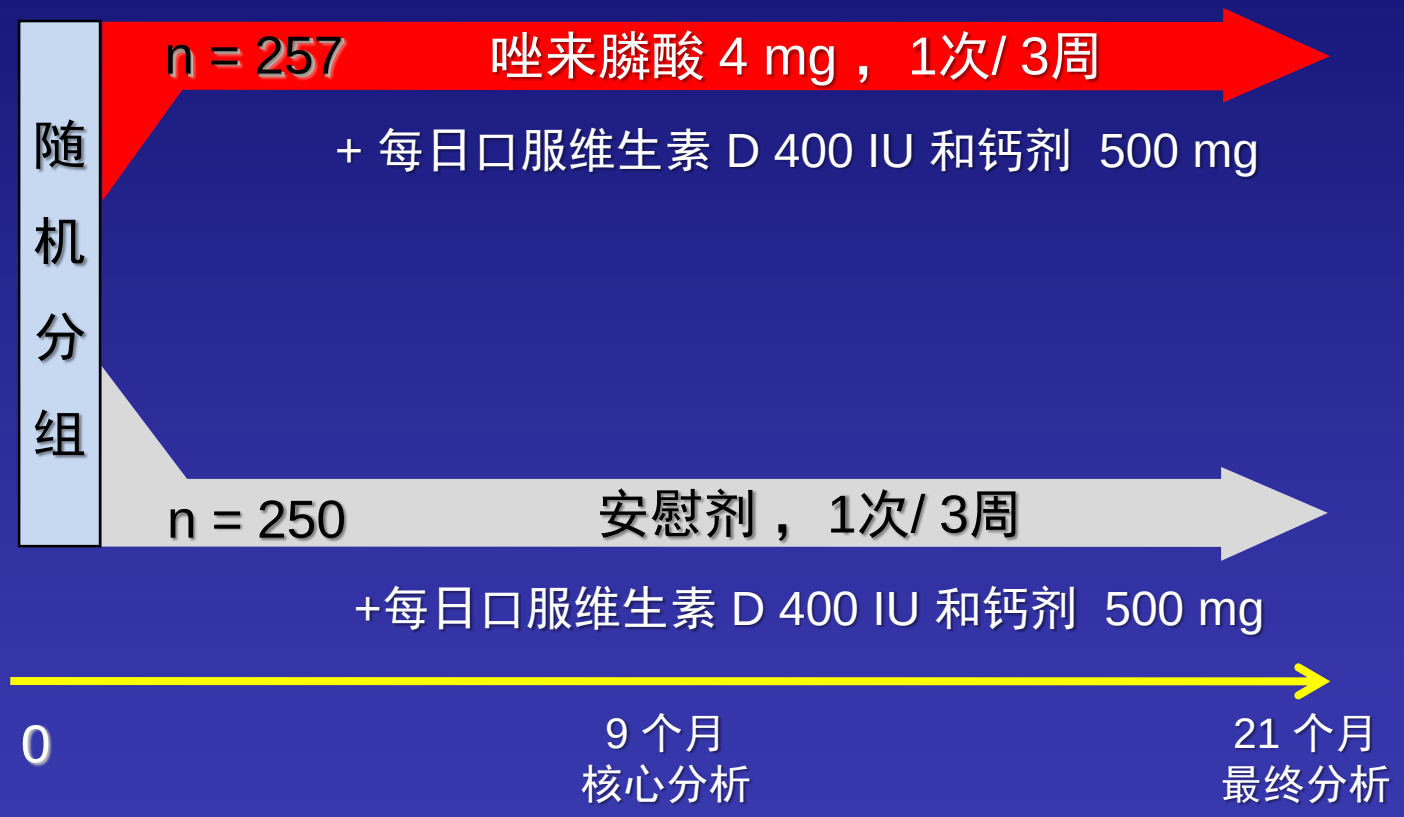
唑来膦酸治疗NSCLC骨转移的III期临床研究 011研究



根据非小细胞肺癌（NSCLC）和其他实体肿瘤相比进行分层

Lee S.Rosen.et al. cancer 2004;100:2613-21

唑来膦酸治疗NSCLC骨转移的III期临床研究 011研究



根据非小细胞肺癌（NSCLC）和其他实体肿瘤相比进行分层

Lee S.Rosen.et al. cancer 2004;100:2613-21

唑来膦酸011研究：入选标准

- 组织学或细胞学除外乳腺癌，多发性骨髓瘤，前列腺癌
- 并分类如下:
  - 非小细胞肺癌 (NSCLC)
  - 其他实体瘤, 包括肾癌和小细胞肺癌 (SCLC)
- 有明确的放射影像学证据证明存在骨转移（溶骨、成骨、混合性）
- 进入研究时正确接受抗癌治疗
- 血清肌酐 ≤3.0 mg/dL (265 µmol/L)
- 东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分 0, 1, 或 2

Rosen L, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. JCO 2003;21:3150.

唑来膦酸011研究：研究终点

- 研究目的
  - 评估唑来膦酸4mg与抗癌治疗联合使用，在预防乳腺癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌之外的实体瘤溶骨性骨转移骨相关事件中的疗效。
- 主要疗效和终点
  - 出现至少一处SRE患者的定义:
    - 病理性骨折
    - 脊髓受压
    - 骨放射治疗
    - 骨科手术

Rosen L, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. JCO 2003;21:3150.

唑来膦酸011研究：研究终点

- 次要疗效和终点
  - 出现至少一处SRE包括恶性肿瘤高钙血症（HCM）的患者比例
  - 至出现第一次 SRE 的时间
  - 骨患病率 (SMR)
  - 至出现骨转移的时间
- 主要安全性终点
  - 安全性
  - 存活率
  - 至疾病全面进展时间
  - ECOG 评分
  - 疼痛评分
  - 止痛评分
  - 生活质量
  - 骨吸收标记物

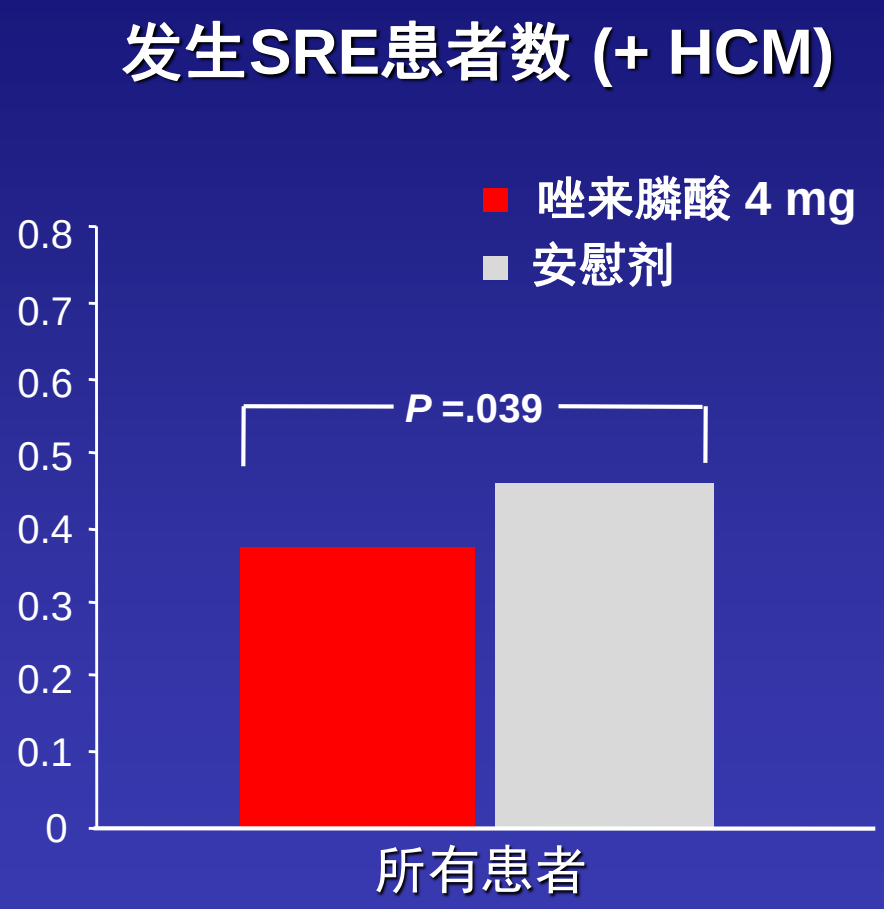
Rosen L, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. JCO 2003;21:3150.

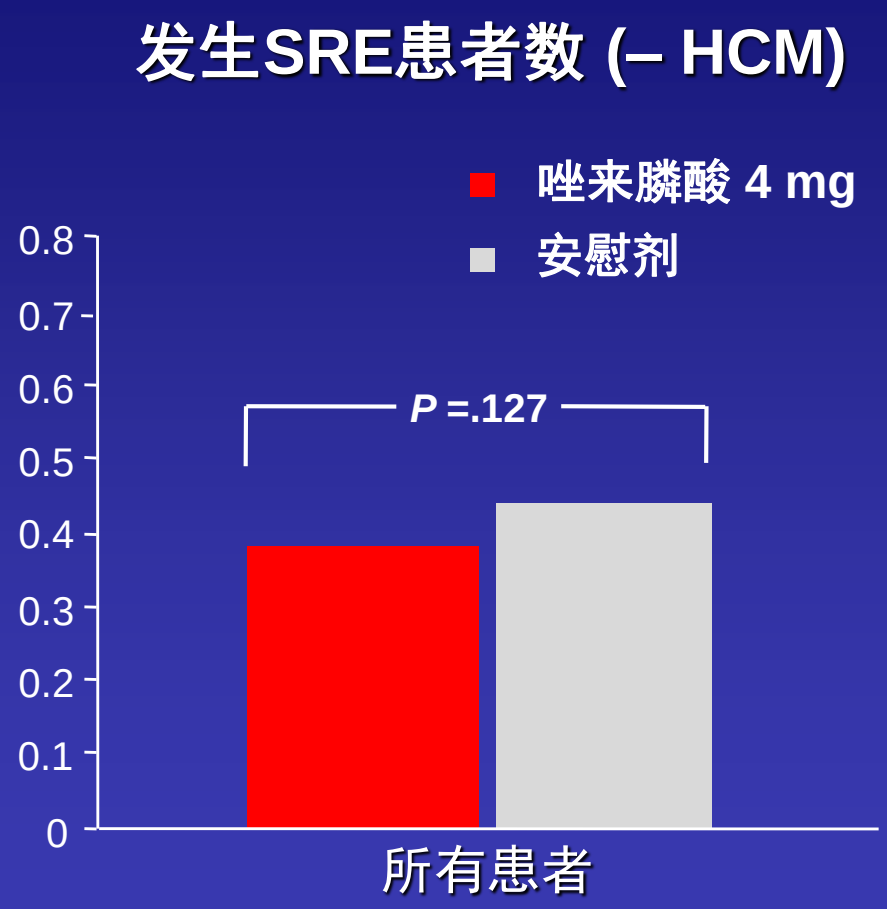
唑来膦酸011研究：肿瘤类型

肿瘤类型	n	%
非小细胞肺癌	244	49
肾细胞癌	46	9
结肠/直肠/小肠肿瘤	37	7
小细胞肺癌 (SCLC)	36	7
原发灶未知的肿瘤	35	7
膀胱癌	26	5
食管/胃食管肿瘤	12	2
头颈部肿瘤	10	2
黑色素瘤	10	2
甲状腺癌	6	1
其他类型肿瘤 (n = 11)	39	8

Rosen L, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. JCO 2003;21:3150.

第9个月时，唑来膦酸显著降低SRE发生率

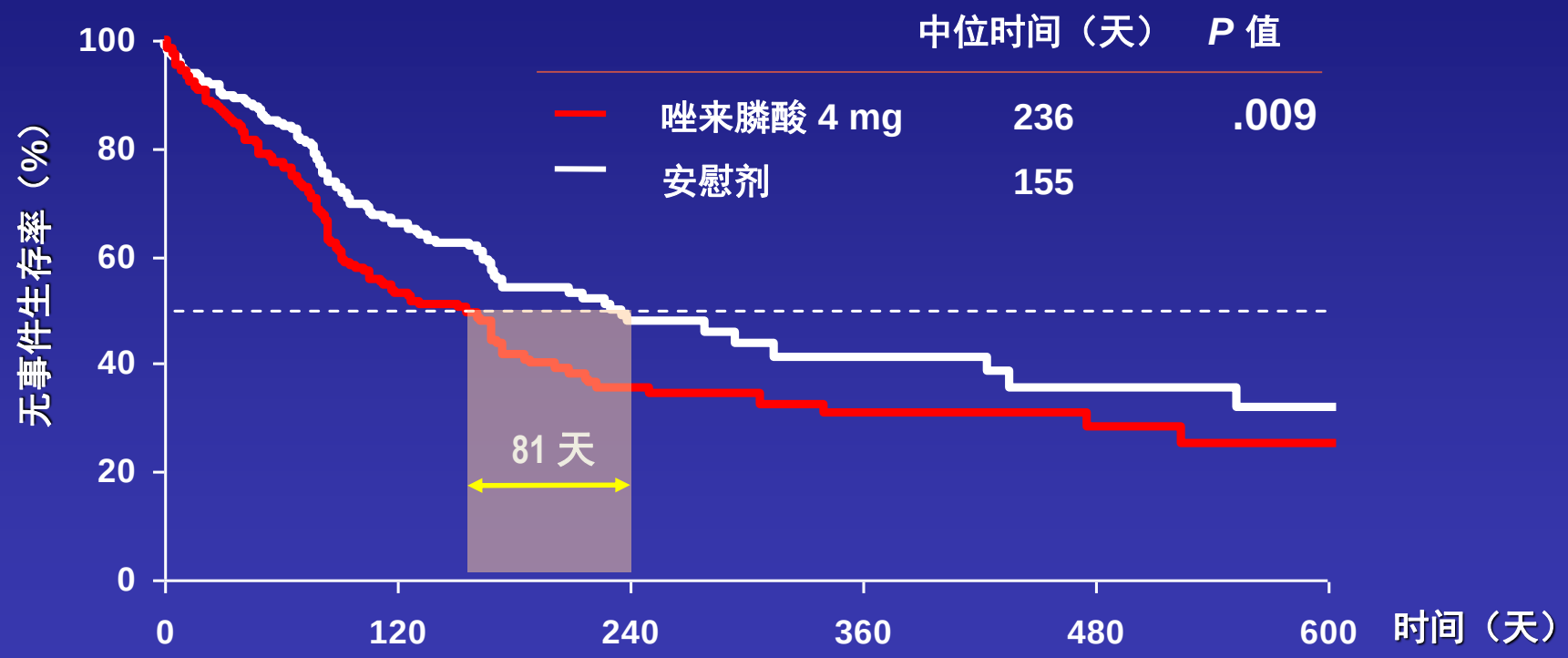




Lee S.Rosen.et al. cancer 2004;100:2613-21

唑来膦酸显著延迟SRE出现

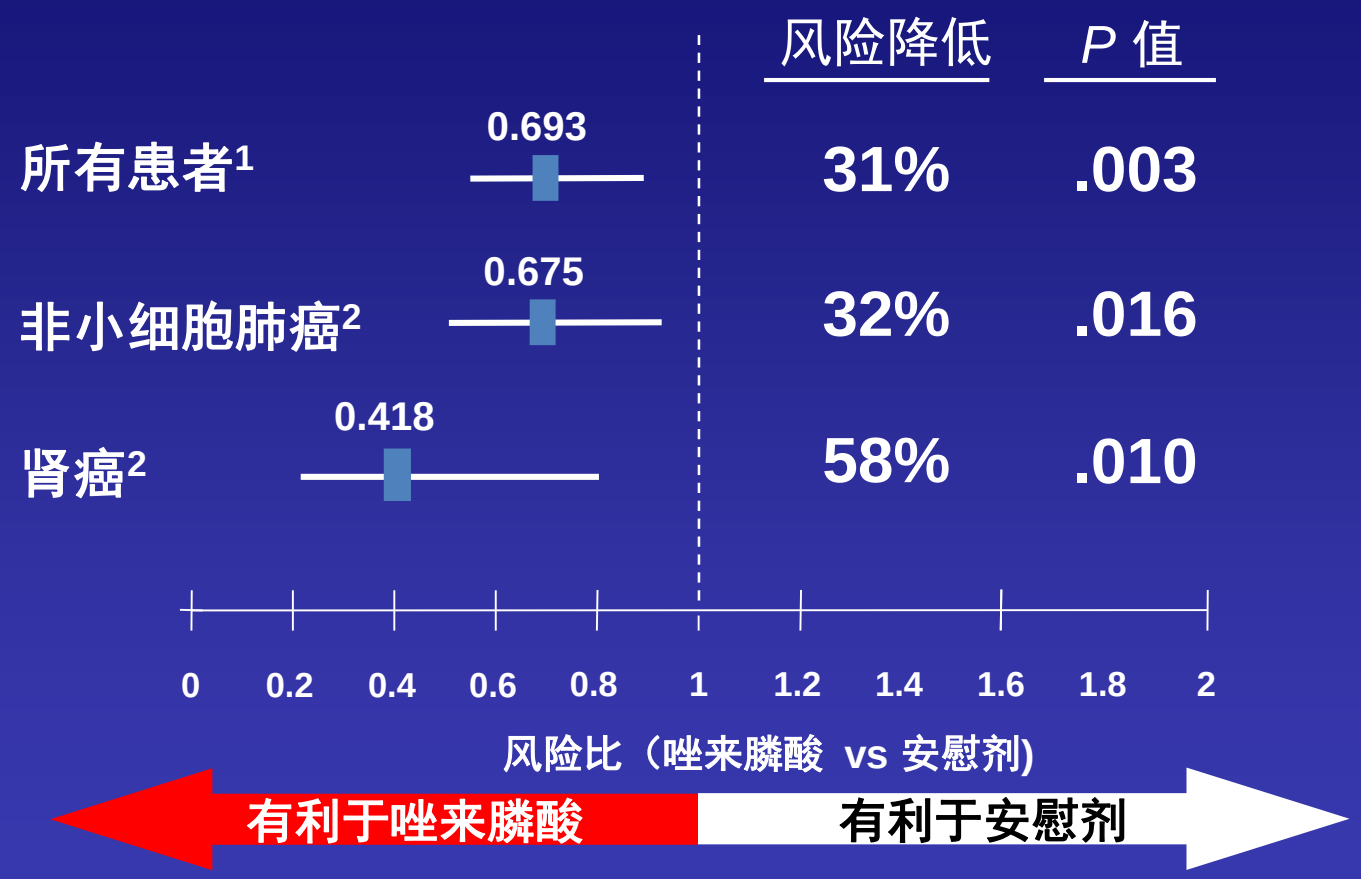
唑来膦酸较安慰剂相比，延迟SRE出现＞2个月



SRE包含恶性高钙血症

Lee S.Rosen.et al. cancer 2004;100:2613-21

多事件分析：唑来膦酸显著降低SRE风险



SRE包含恶性高钙血症

1.Rosen et al.cancer.2004,100:2613-21
2.Lipton A.cancer.2003;98:962-969

双膦酸盐的适应症

	适应症				
	高血钙	骨相关事件（SRE）			
		乳腺癌	多发性骨髓瘤	肺癌	前列腺癌
氯屈膦酸	✓	✓	✓		
帕米磷酸	✓	✓	✓		
唑来膦酸	✓	✓	✓	✓	✓
伊班膦酸	✓	✓			

✓ = 欧盟认证　✓ = 全球认证

双膦酸盐治疗骨转移引起的骨相关事件

- 唑来膦酸能有效预防或延缓肺癌骨转移（包括溶骨和成骨）引起的骨相关事件的发生。
- 治疗肺癌骨转移引起的骨相关事件，推荐静脉注射唑来膦酸4mg（不小于15分钟），每3～4周重复一次。

证据级别：II 推荐级别：B

目录

一. 前言
二. 肺癌骨转移概述
三. 肺癌骨转移诊断
四. 肺癌骨转移治疗
五. 双膦酸盐在肺癌骨转移的治疗指引
1. 治疗骨转移引起骨相关事件 (SREs)
2. 治疗肺癌骨转移引起的高血钙(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

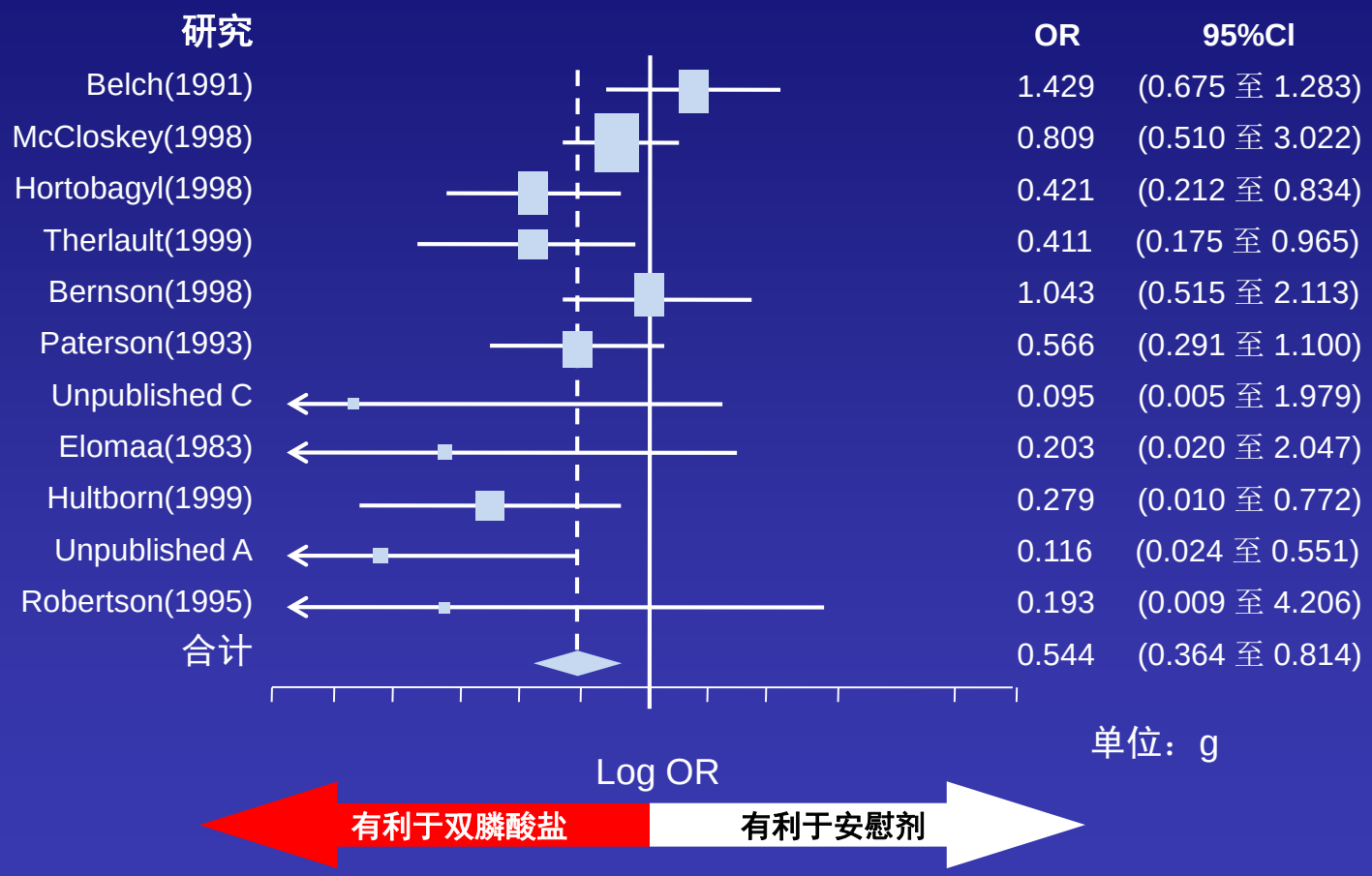
回顾性分析95篇文献

Ross等报道的荟萃分析：

- 文献检索：1966-2001年发表的临床研究
- 临床研究：双膦酸盐与对照组比较骨骼相关事件发生的比率
- 目标人群：乳腺癌、多发性骨髓瘤引起的高钙血症患者

Ross JR, et al. BMJ 2003; 327:469–72

回顾性分析95篇文献



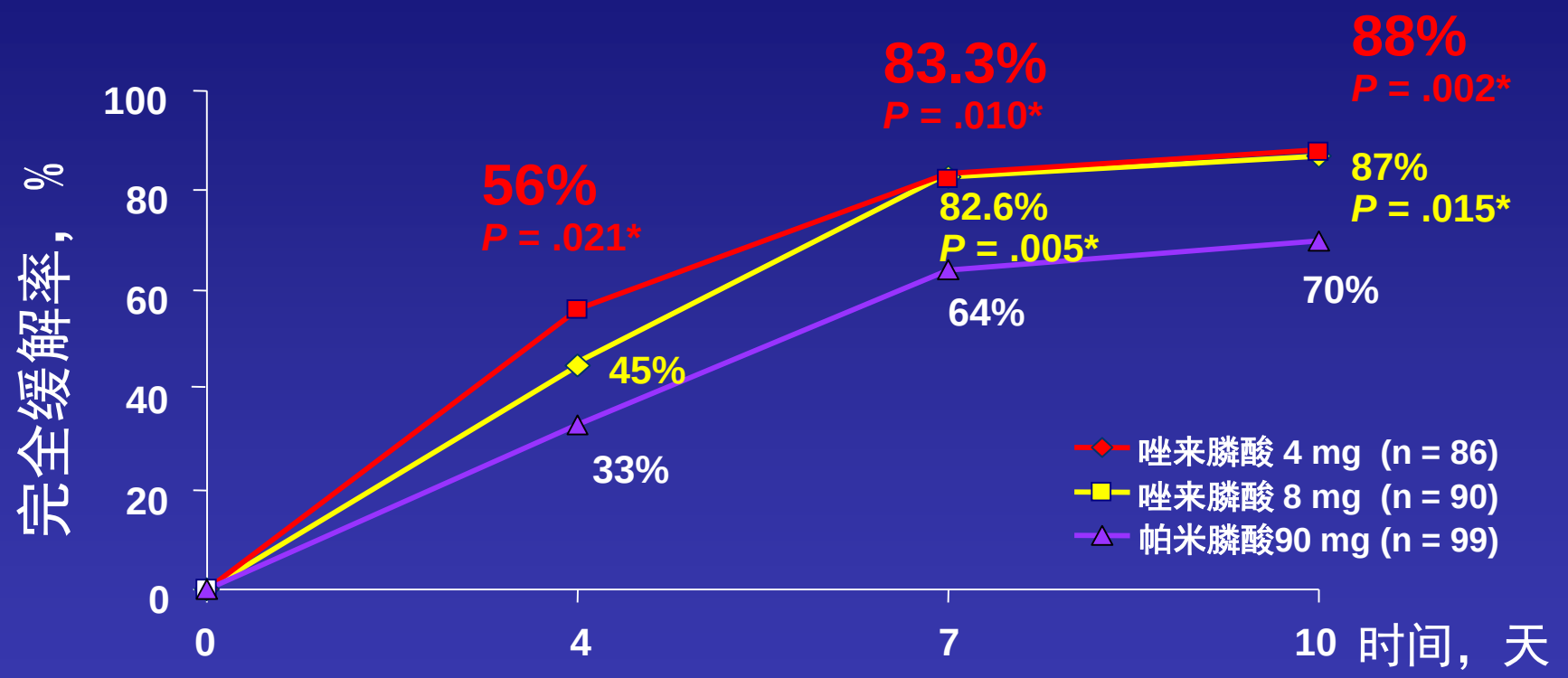
Ross JR, et al. BMJ 2003; 327:469–72

唑来膦酸治疗高钙血症优于帕米膦酸

原发癌症部位	唑来膦酸 4mg n=86		唑来膦酸 8mg n=90		帕米膦酸 90mg n=99		总计 n=275		Rx-治疗 唑来膦酸 8mg n=69	
	患者%	患者%	患者%	患者%	患者%	患者%	患者%	患者%	患者%	患者%
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	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	2.9
其他	11	12.8	19	21.1	18	18.2	48	17.5	9	13

Major P, et al. J Clin Oncol. 2001;19:558-567.

唑来膦酸比帕米膦酸总体缓解率更高

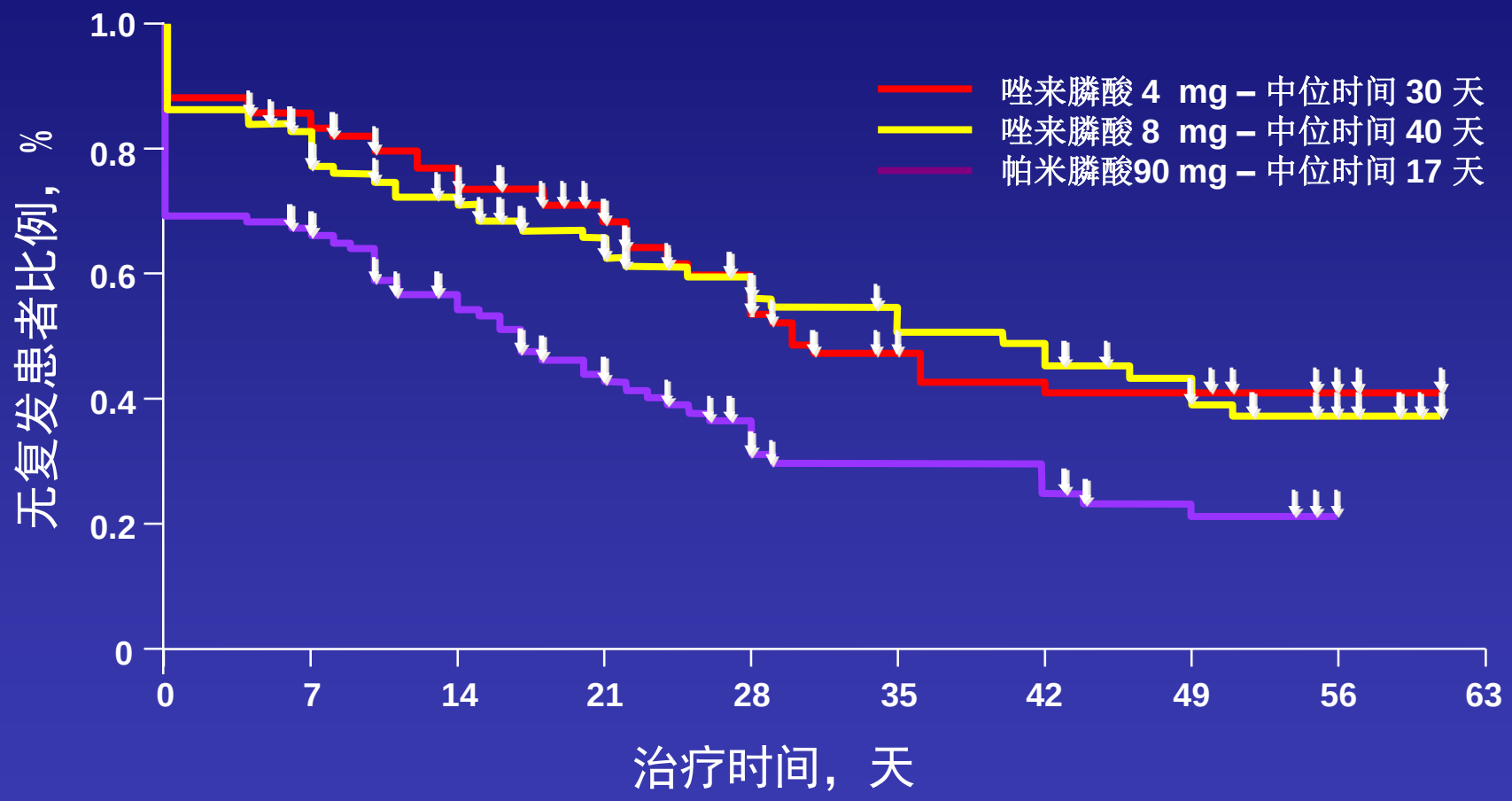


036和037研究荟萃分析—完全缓解率: 校正后血钙正常值 ≤ 10.8 mg/dL (≤ 2.7 mmol/L)

*比较有统计学意义

Major P, et al. J Clin Oncol. 2001;19:558-567.

唑来膦酸比帕米膦酸维持时间更长



↓↓↓ = 删失时间点；唑来膦酸 4 mg vs 帕米膦酸90 mg, P < .001; 唑来膦酸 8 mg vs 帕米膦酸 90 mg, P = .007.

Major P, et al. J Clin Oncol. 2001;19:558-567.

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

目录

一. 前言
二. 肺癌骨转移概述
三. 肺癌骨转移诊断
四. 肺癌骨转移治疗
五. 双膦酸盐在肺癌骨转移的治疗指引
1. 治疗骨转移引起骨相关事件 (SREs)
2. 治疗肺癌骨转移引起的高血钙(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

氯屈膦酸治疗骨转移疼痛

作者/时间	患者数	药物	常规剂量和用药途径、方法途径、方法	疼痛
Ernst[1]	24交叉	氯曲膦酸	静脉600mg单次	级别 I 有效
Robertson[2]	55	氯曲膦酸	口服/天	级别 I 有效

1. *Ernst SD, MacDonald N, Paterson A, et alJ Pain Symptom Manage, 1992, 7(1):4-11.*
2. *Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. J Clin Oncol, 1995, 13(9):2427-2430.*

国内发表双膦酸盐治疗癌痛报告

作者	报告例数	止痛有效率%
万冬桂等[1]	63	77. 7
胡允平等[2]	12	91. 7
王琳[3]	43	52. 1
陈映霞等[4]	74	85. 7
李文举[5]	80	81. 7
张永强[6]	12	75. 8
李金瀚等[7]	66	87. 9
总计	350	78. 9

1. *万冬桂, 李佩文, 贾立群, 等. 中国肿瘤临床, 2002,29(1):68-69.*
2. *胡允平, 潘祖玉, 缪承禧, 等. 中国新药与临床杂志, 1998,17(1):52-53.*
3. *王琳, 秦叔逵, 陈映霞, 等. 临床肿瘤学杂志, 2003, 8(3):204-207.*
4. *陈映霞, 秦叔逵, 王琳, 等. 临床肿瘤学杂志, 2002, 7(1) 50-51.*
5. *李文举, 周美珍, 许佩珉. 中国肿瘤临床与康复. 1999, 6(1): 84-85*
6. *张永强, 伍建宇, 赵云博, 等. 中国新药杂志, 1999, 8(6): 394-396.*
7. *李金瀚, 李卫东, 李黎波, 等. 第一军医大学学报, 1996, 16(4): 341-342.*

治疗肺癌骨转移所致的疼痛

- 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）
- 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）
- 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）

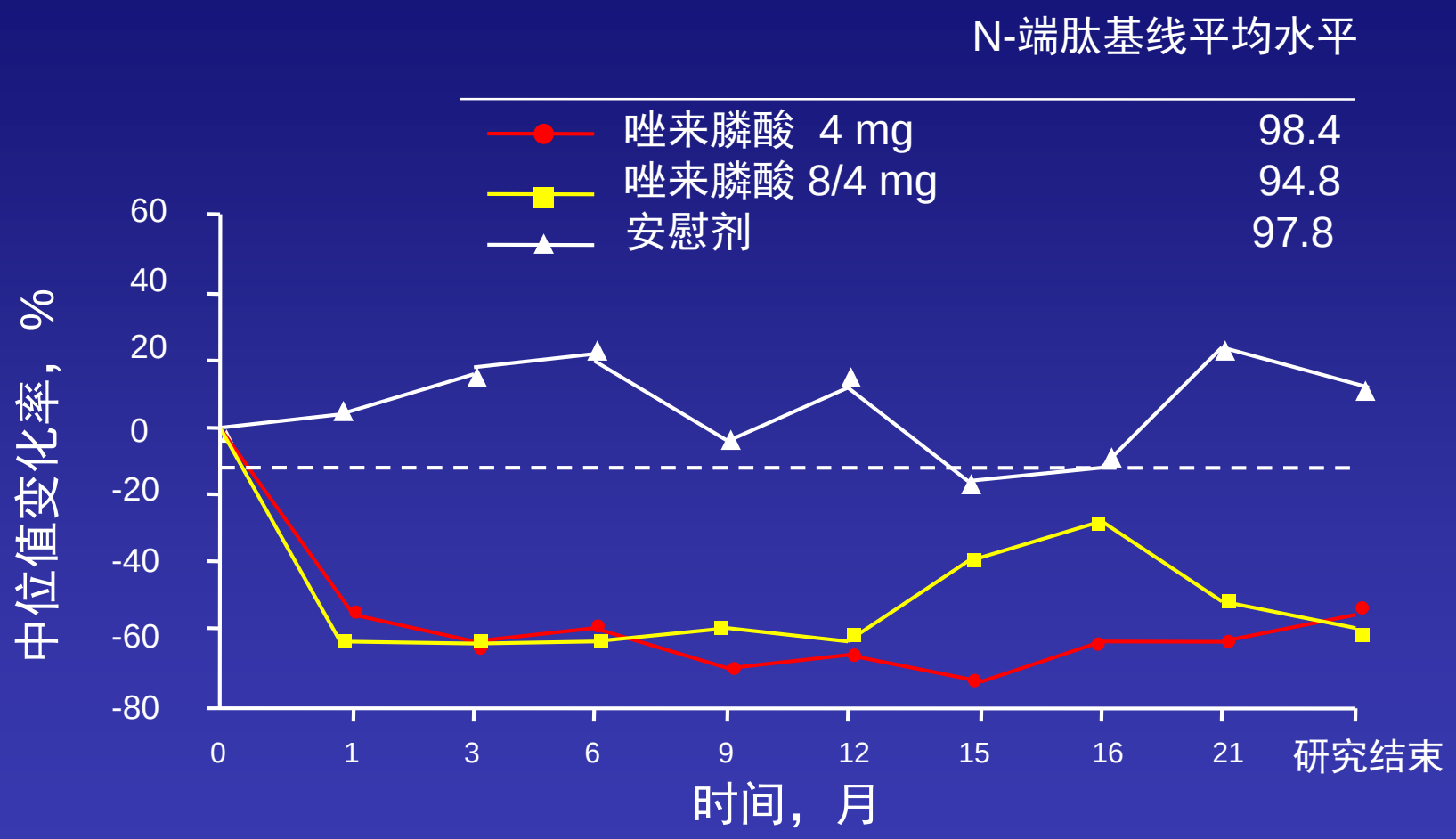
目录

一. 前言
二. 肺癌骨转移概述
三. 肺癌骨转移诊断
四. 肺癌骨转移治疗
五. 双膦酸盐在肺癌骨转移的治疗指引
1. 治疗骨转移引起骨相关事件 (SREs)
2. 治疗肺癌骨转移引起的高血钙(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

骨骼溶解的生化指标

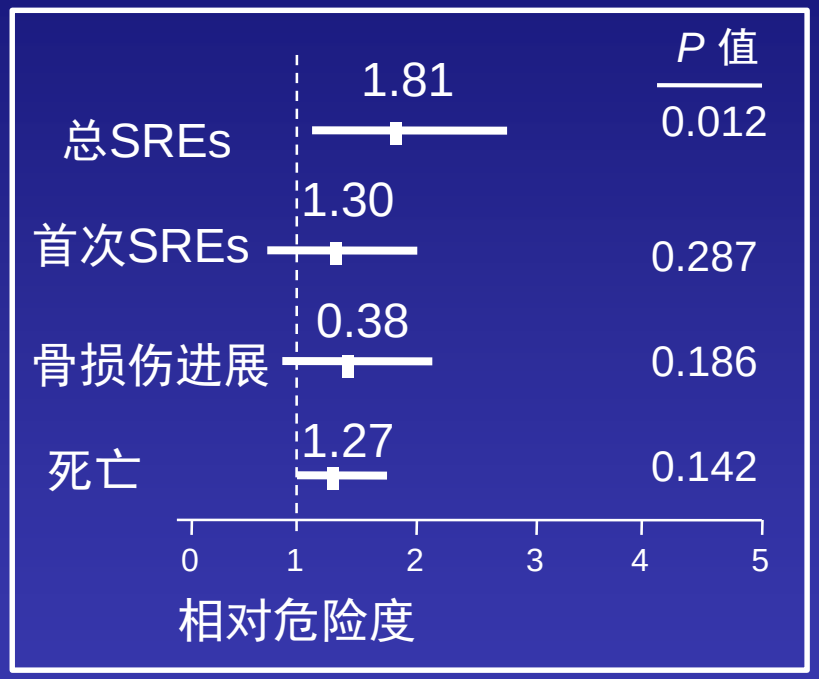
- 无机成分： 尿钙
- 有机成分
  - 甲状旁腺激素(Parathyroid hormone， PTH)
  - 交叉连接胶原蛋白(吡啶啉Pyd,脱氧吡啶啉Dpd)
  - 多肽结合的I型胶原蛋白(NTx， Crosslaps)

唑来膦酸治疗NSCLC骨转移的III期临床研究011研究

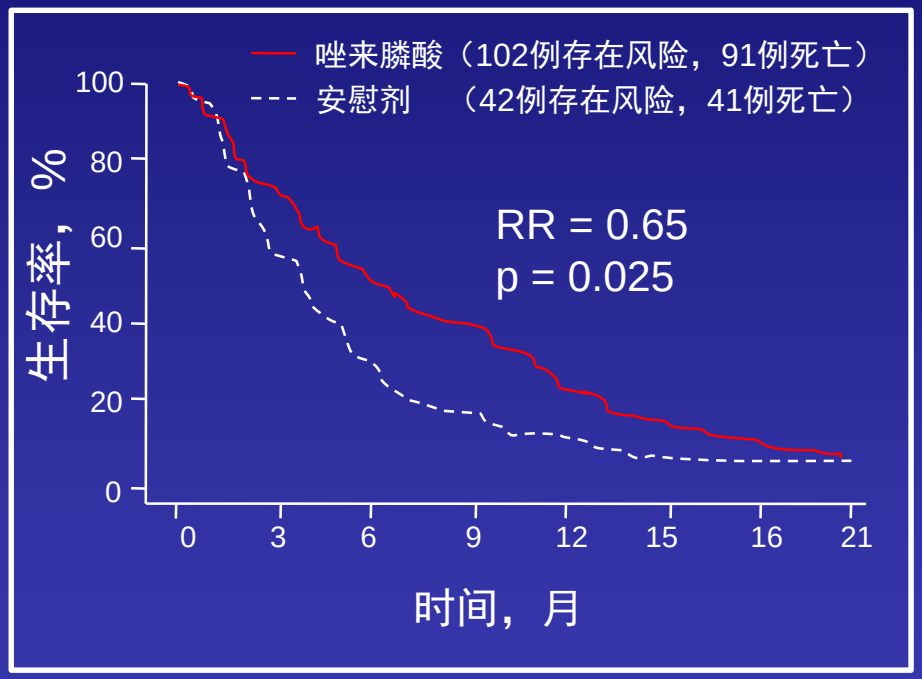


Rosen LS, et al. .Cancer 2004;100:2613–21.

011研究的NTX回顾性分析



高NTX与低NTX患者相比有更高的SRE和死亡风险



与安慰剂相比，唑来膦酸改善高NTX患者生存

Hirsh V, Major PP, Lipton A, et al. J Thorac Oncol,2008, 3(3):228-236.

BLEST/ZEST研究

- 国内目前正在开展的多中心BLEST和ZEST试验
- 旨在收集中国非小细胞肺癌骨转移患者的双膦酸盐治疗现状和NTX检测数据
- 并且前瞻性地研究双膦酸盐治疗3个月时NTX水平下降者与继续升高者之间SRE发生和预后的比较
- 其结果将会进一步评估骨标记物的临床应用价值

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患者选择性监测有一定帮助，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

目录

一. 前言
二. 肺癌骨转移概述
三. 肺癌骨转移诊断
四. 肺癌骨转移治疗
五. 双膦酸盐在肺癌骨转移的治疗指引
1. 治疗骨转移引起骨相关事件 (SREs)
2. 治疗肺癌骨转移引起的高血钙(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

The Oncologist®

Symptom Management and Supportive Care

The Oncologist 2005;10:52-62

唑来膦酸治疗骨转移

JAMES R. BERENSON

On behalf of the Monterey Zoledronic Acid Advisory Board; Institute for Myeloma & Bone Cancer Research, West Hollywood, California, USA

治疗中的不良反应及监测

	推荐方案
定期监测血清肌酐	首次注射使用双膦酸盐前7～10天应进行血肌酐的监测作为基线血肌酐水平。
	以后每次注射双磷酸盐前应复查。
双磷酸盐延迟注射	当血肌酐升高超过基线水平的50%，或者正常基线血肌酐水平者升高≥0.5mg/dl（或绝对数值＞1.4mg/dL）或异常基线血肌酐水平者升高≥1.0mg/dl，应暂停治疗，直至血肌酐水平恢复到正常值10%范围内时可恢复。
	当血肌酐在4-8周内未恢复至正常水平，应终止治疗。
双磷酸盐治疗期间使用肾毒性药物	在双膦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。
	若不可避免使用肾毒性药物，应在使用双膦酸盐24小时后使用，以避免出现肾功能衰竭的问题。

Berenson JR. Oncologist, 2005, 10(1): 52-62.

治疗中的不良反应及监测

- 对于血清肌酐<3mg/dL的病人不需调整剂量；
- 应避免滴注时间过快；
- 建议所有患者均定期（3-6个月）监测尿蛋白，如24小时尿蛋白>500mg应考虑停药，直到患者肾功能恢复正常

证据级别：II 推荐级别：A

目录

一. 前言
二. 肺癌骨转移概述
三. 肺癌骨转移诊断
四. 肺癌骨转移治疗
五. 双膦酸盐在肺癌骨转移的治疗指引
1. 治疗骨转移引起骨相关事件 (SREs)
2. 治疗肺癌骨转移引起的高血钙(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

治疗间期

- 目前尚无足够的临床研究，建议对于开始使用双膦酸盐的病人，应持续用药直到病人的一般情况（PS）显著下降或病人不能耐受。但一般情况下应不少于6个月。

证据级别：专家共识 推荐级别：专家共识

Thanks !