

解读《恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识》

刘端祺 吴航宇

摘要:肿瘤专业工作者不仅要关注患者的抗癌治疗,同时也要关注他们的康复与姑息治疗,骨转移是肿瘤患者的常见转移病灶。《恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识》(2007年版)适时地对恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病提出了指导性意见,体现了肿瘤的综合治疗原则,其特点为:(1)多学科合作的结晶;(2)以高级别循证医学证据为基础;(3)突出了实践性和可操作性。和一切“诊断规范”一样,《共识》一方面对指导肿瘤科及其他相关科室医师们的临床实践发挥积极作用,同时又需要在实践中继续得到检验。

关键词:恶性肿瘤骨转移,骨相关疾病,专家共识

中图分类号:R73-37 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2008)3-0025-03

Interpretation to "Common Clinical Guidelines of the Diagnosis and Treatment of Malignant Bone Metastasis and Bone Related Diseases" (2007 Edition) LIU Duan-qi, WU Hang-yu. Department of Oncology, the General Hospital of Beijing Military District of the Chinese People's Liberation Army, Beijing 100700, China

Abstract: Integrated treatment of carcinoma demands clinicians pay attention not only to the anti-cancer process but also to the healing and palliative care of the patients. Since bone metastasis is not rare, the diagnosis and treatment of malignant bone metastasis and related diseases is doubtlessly one of those focuses, which are badly in need of systematic directions. Numerous efforts gave birth to a brand-new guideline, "Common Clinical Guidelines of the Diagnosis and Treatment of Malignant Bone Metastasis and Bone Related Diseases" (2007 Edition), which was a multi-professionals integration that was based on high-level evidence-based medicine proofs and was very practical for clinicians. However, just the same as other guidelines, this guideline should be verified and developed in clinical events.

Key Words: malignant bone metastasis, bone related diseases, guideline

《恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识》(2007年版,以下简称《共识》)在中国抗癌协会康复与姑息治疗专业委员会(CRPC)主持下,由多学科专家参与,经过反复讨论与研究,不久前正式公布^[1]。它必将对我国恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病的临床诊疗产生积极影响,应当引起肿瘤界同道的重视。

1 《共识》在肿瘤新理念的形成中应运而生

2005年WHO将恶性肿瘤确定为“慢性疾病”,这就有可能在根本上改变恶性肿瘤长期没有明确定位,哪个科都能“治疗肿瘤、哪个医生都会”治疗肿瘤的随意、混乱、不规范的局面。

“恶性肿瘤是慢性疾病”,这一客观、正确的定位对整个社会,特别是对医患双方都有积极指导意义。实际上,随着诊疗技术的进步,恶性肿瘤患者(包括大多数中晚期患者)的存活期越来越长,不少肿瘤患者还在社会上及家庭里承担着重要的角色,实现着自己的人生价值。恶性肿瘤患者和高血压、糖尿病、骨关节炎等慢性疾病患者一样,完全可以做到“带病生存”,而且生活质量不低於其他慢性病患者。长期“带瘤生存”的患者,最后并非死于肿瘤的例子屡见不鲜。因此,相当多的恶性肿瘤患者已经不再被人们看作“被死亡阴影笼罩着的另类人群”。我们有责任把这一事实告诉患者,告诉公众;更有责任对这一人群给予特别的关注,使他们活得更久,活得更好。

肿瘤专业工作者不仅要关注患者的抗癌治疗,同时也要关注他们的康复与姑息治疗,要把这一工作贯穿在每一个确诊的肿瘤患者的全部治疗过程,并延伸至患者终生。这一新观念促使我们重新审视、梳理、归纳过去本应给予关注,但直至今日仍然关注不够的一切有可能发生在肿瘤患者身上的问题,骨转移及其相关病变的诊疗便顺理成章地提到了日程之上。

正如《共识》所指出的,我国的几大常见肿瘤(肺癌、乳腺癌、肝癌、鼻咽癌等)大多都有较高的骨转移发生率,相当一部分肿瘤患者(20%~30%)在刚刚确诊肿瘤时即已发生了骨转移。而单纯骨转移的患者,因其尚未累及重要的生命器官,可能会有较长的生存期。这里的关键在于诊断及时、态度积极、处理适度。

所以,《共识》开宗明义即提出,对于肿瘤骨转移及相关性疾病诊疗要达到的基本目标是:(1)缓解疼痛、恢复功能;(2)预防或延缓骨骼并发症(skeletal related event, SRE)。

2 《共识》体现了综合治疗原则

笔者认为,2007年版的《共识》从以下几方面体现了综合治疗原则。

2.1 多学科合作的结晶

参加讨论撰写《共识》的人士涉及到肿瘤内科、肿瘤外科、血液科、骨科、核医学科、放射科、生物统计、药理人员、药品生产商代表等多个学科的专家。他们基于对以人为本理念和恶性肿瘤本质的共同认识,发挥各自的专业特长,集思广益,参考国内外同道的实践经验,从不同角度对肿瘤的SRE这一可能涉及患者全身各部位的复杂临床现象,提出了综合性处理意见。

对骨转移的诊断,《共识》综合临床及影像学医生的意见,把放射性核素骨显像(ECT)放到了筛查首选的位置,见图1。既从专业的角度肯定了ECT的高度敏感和“俯瞰”全身的特性,又考虑到我国大中城市ECT已普及,患者已能方便地进行检查的国情。《共识》同时指出,鉴于ECT特异性不够高(66.7%~70%),假阳性率较高(33%~40%)^[2],而X线平片完全可以弥补此不足,且方便、价廉,临床各科都很重视X线平片的结果,专家们一致强调“X线检查仍然是诊断骨转移的主要方法”^[2]。

至于CT扫描、MRI扫描在确诊骨转移上各有其长处,对骨科和肿瘤内科医生有重要参考价值,但也需因病情和治疗的需

中国人民解放军北京军区总医院肿瘤科 北京 100700

要而异。对近几年出现的 PET-CT 扫描(正电子发射成像(positron emission computed tomography, PET)与电子计算机断层成像(computed tomography, CT)相结合的影像学技术),《共识》也作了介绍,但是考虑到它的普及程度以及昂贵的价格,《共识》认为在现阶段还不宜做常规推荐。

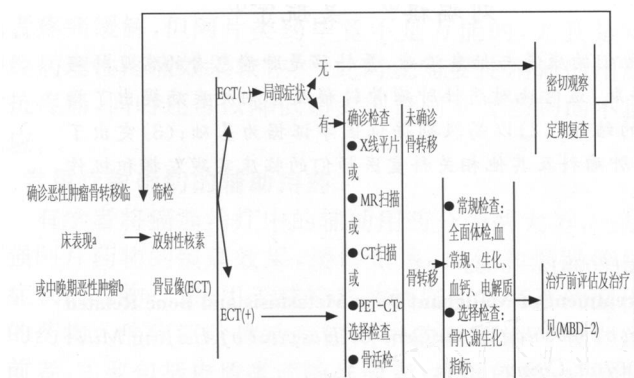


图1 恶性肿瘤骨转移诊断

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;c. 由于该检查费用昂贵,因此不推荐作为常规检查。

《共识》展示的这种层次分明的诊断程序,使各科医生都有章可循。显然,没有多学科合作的优势很难做到这一点。

2.2 以高级别循证医学证据为基础

《共识》中建议的诊疗措施绝大多数有文献出处,其证据级别在Ⅰ级以上,推荐级别在B级以上,保证了《共识》的科学性和权威性。如对骨转移疼痛的规范治疗、骨转移所致高钙血症的治疗、对骨转移患者生化指标的评价等,在《共识》中提出的建议都有充分的循证医学证据。再比如,对局部骨转移灶的放射治疗,国内外曾先后出现过3种治疗方式,即:300cGy/次,共10次;400cGy/次,共5次;800cGy/次,单次。《共识》指出,对3231例患者的Meta分析表明,3种治疗方式对缓解疼痛及耐受性差异无统计学意义,但因在最佳剂量和最佳分割照射野上仍未能取得一致意见,建议结合患者的情况考虑治疗方案,如对搬动困难、生活质量差、预期存活期较短的患者,建议采用800cGy单次照射为好。

对目前暂时缺乏循证医学结论的问题,如对双膦酸盐在骨转移预防中的作用的评估、双膦酸盐持续用药的掌握等,《共识》或采用“专家共识”的方式予以说明或对研究现状做了交待,鼓励同道们在实践中继续积累经验,拿出证据,以利今后修改。

2.3 突出了实践性和可操作性

《共识》列出了恶性肿瘤骨转移治疗流程,见图2。从图中不难看出,《共识》首先强调的是对每个患者病情的评估,这是对骨转移患者实施综合治疗的前提。应当指出,患者病情是经常变化的,除了在首诊时进行准确评估外,在治疗过程中,特别是在每一次重大治疗结束后,都应对病情进行评估。这一方面是对疗效判断的需要,另一方面也是对可能出现新病灶及其不良后果的必要警惕。

《共识》从以对症支持治疗改善患者功能和生活质量、双膦酸盐药物治疗、放射治疗原则及实施、全身抗肿瘤治疗(化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗等)、疼痛治疗、核素治疗、高风险骨折患者的防治等多方面,进行了按病情和按病种(乳腺癌、肺癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌、肾癌等)的详细阐述。《共识》认为,对骨转移患者的对症支持治疗、止痛治疗及双膦酸盐药物治疗是没有相应药物

禁忌的骨转移患者都应接受的基本治疗。双膦酸盐的应用,在全部骨转移治疗中占有重要地位,这是因为:(1)双膦酸盐以其确切的疗效以及相对安全的特性,经过二三十年的临床实践,已得到普及和认可,并已取得丰富的经验;(2)双膦酸盐新的药理特性已被药理学工作者和临床医师肯定,认为它的作用已不仅仅限于抑制破骨细胞的活性,还可能促进肿瘤细胞的凋亡和抑制肿瘤血管的新生。对肿瘤骨转移的预防性应用,现在虽然还不宜作为常规,但相应的临床实验正在进行中。至于对高血钙的治疗,双膦酸盐更是必不可少的抢救治疗药物,尽管此症发生率不高(在我国不足1%),但肿瘤科医生应对此有所警惕;(3)双膦酸盐的品种日渐丰富,已从30多年前的氯膦酸二钠一个品种,发展到第二代帕米膦酸二钠、阿仑膦酸及第三代唑来膦酸、伊班膦酸等。《共识》指出它们在临床应用中各有千秋。如氯膦酸由于应用历史较长,积累了较丰富的经验,有较好的安全性,且以市售有口服胶囊制剂,使用方便、无需住院为其优势。而二、三代双膦酸盐在抑制骨吸收的强度和疗效方面优于一代产品。近年出现了一些使用高活性双膦酸盐的患者肾功能受损和下颌骨坏死的报道,《共识》强调在使用高活性双膦酸盐前应避免口腔手术,保持口腔卫生^[3];同时应密切观察肾功能,增加尿排出量。

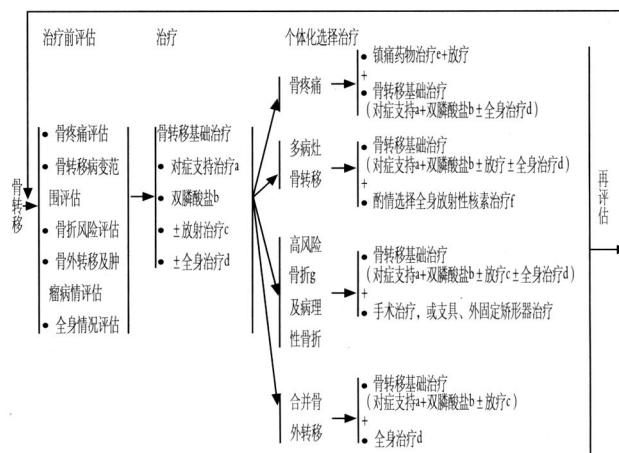


图2 恶性肿瘤骨转移治疗

a. 改善功能状态和生活质量的对症支持治疗;b. 参见双膦酸盐治疗方案;c. 参见放射治疗原则及方案;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;f. 见全身放射性核素治疗方案;g. 高风险骨折;h. 手术适应证:预计生存3个月。

总之,双膦酸盐治疗肿瘤骨转移及骨痛,效果明确,可减少30%~50% SRE的发生;安全性较好,各种双膦酸盐虽在结构上存在相当的差异,但疗效均比较确切,至于如何选择,应结合患者多方面的条件而定。

对外科手术在骨转移治疗中的作用,《共识》提出了明确的治疗原则,即(1)预计患者可存活3个月以上;(2)全身状况好,能耐受手术创伤及麻醉;(3)外科手术治疗后较术前可有更好的生活质量,能够立即活动,并有助于进一步治疗和护理;(4)预计原发肿瘤治疗后能有较长的无病期;(5)全身治疗后,受累骨病灶趋于局限,骨密度增高;(6)孤立的骨转移病灶;(7)病理骨折风险高。

对于外科治疗的时机、手术适应证、禁忌证和手术方案的设计,《共识》也进行了详细阐述。也就是说,外科治疗的介入必须选择适当的病人、适当的时机、采用适当的方法并与其他治疗手段相结合,才符合病人的最大利益。

关于放射治疗,《共识》指出它的治疗目的是:缓解骨痛,减

少病理性骨折的危险,减缓照射区域病灶进展。体外照射是骨转移姑息放疗的首选放疗方法,它缓解疼痛的有效率可达59%~88%,疗效显示的时间有时需3个月,因此在这段时间内仍应使用止痛药物治疗。

内照射(放射核素治疗)是一种全身治疗,对病灶广泛、期望预防新转移灶的病例较为适宜,但对接受过长期或大剂量化疗的患者,应警惕诱发严重骨髓抑制的可能。此外,内照射慎用于脊椎明显破坏、有明显病理性骨折倾向的患者。有鉴于此,《共识》中并未将其作为首选放疗手段。

3 《共识》重视恶性肿瘤治疗相关性骨病的诊疗

除肿瘤患者骨转移的处理之外,《共识》还特别对因恶性肿瘤治疗而引发的以骨质疏松为主要病理改变的骨相关疾病(骨量减少、骨微细结构破坏、骨脆性增加、易发生骨折等)做了专题讨论,并制定了相应的诊疗方案,见图3。

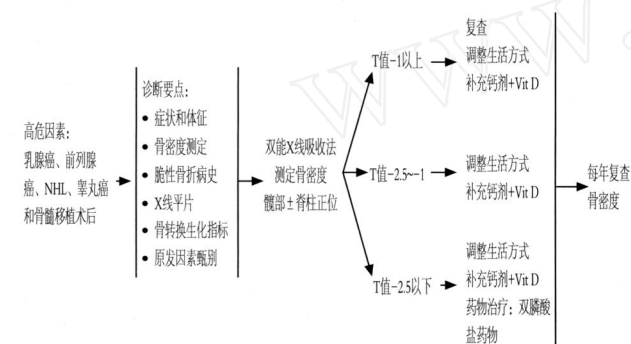


图3 恶性肿瘤治疗相关的骨质丢失/骨质疏松诊断和治疗

以往,我国的肿瘤医师对此关注不够,第一手资料不多,《共识》主要借鉴了国外的资料。相信《共识》的公布将有利于我国学者对肿瘤病人与治疗相关的骨病的及时发现和正确处理。

这些骨相关改变多因抗肿瘤治疗导致破骨细胞活性改变造成,如:乳腺癌患者接受芳香化酶抑制剂、去势治疗、内分泌治疗等;甲状腺癌术后甲状腺素的替代治疗;前列腺癌的雄激素剥夺性治疗;睾丸癌治疗引发的雄激素水平低下;氨甲蝶呤、环磷酰胺、异环磷酰胺、阿霉素等可影响骨代谢的化疗药物;其他可影响骨代谢的药物使用(干扰素、糖皮质激素等)^[4-5]。

由于目前缺乏临床直接测定骨强度的检查方法,《共识》采纳了WHO推荐的基于双能X线吸收法测定骨密度的诊断标准,以检测出的T值大小来指导治疗(图3)。国内同道对此尚不十分熟悉,需要注意积累经验。

肿瘤病人与治疗相关的骨病共同的病理表现是骨质疏松

(osteoporosis, OP),且多见于老年妇女,所以在治疗上和其他原因(如更年期)造成的OP大同小异。

4 《共识》将在实践中得到丰富和发展

肿瘤学正处于由以“细胞病理学”向“分子生物病理学”,由以“病理学基础”向“病理—生物学基础”转变的阶段。未来的肿瘤学将更重视肿瘤病灶的分子分型、分期和生物学特征(侵袭转移、生物靶点、荷瘤机体状况等),将更重视致力于改变癌的侵袭转移特性的研究,使治疗因癌的分子生物学分型而异,使癌的发展(包括骨转移)在人们的预见之中和掌控之下。

因此,无论是专家共识,还是高可信等级、高推荐等级的循证医学证据,都是在对疾病本质的认识还不到位,无法进行全方位、预见性判断的情况下采取的一种“权宜之计”。我们期望,不远的未来将能在全新的基础上,对骨转移及其相关疾病拿出更好的方案。和一切“诊断规范”一样,《恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识》一方面对指导肿瘤科及其他相关科室医师们的临床实践发挥积极作用,同时又需要在实践中得到检验。再过些时日,相信针对本《共识》中一些有不同意见的部分、还没有肯定结论的部分,会有新的看法和结论。《共识》将在实践中得到丰富和发展,长期带瘤生存的患者将从中获益。相信肿瘤界同道将共同努力,拿出更丰富、更扎实的实践经验,实现新的“共识”。

参考文献

- [1] 恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识[S].北京:北京协和医学出版社,2007.
- [2] El-Kloury G Y, Dalinka M K, Alazraki N, et al. Metastatic bone disease. America College Radiology. ACR Appropriateness Criteria[J]. Radiology, 2000, 215(suppl):283-293.
- [3] Bamias A, Kasrtitis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates?: incidence and risk factors[J]. J Clin Oncol, 2005, 23:8580-8587.
- [4] Hillner B E, Ingle J N, Chlebowski R T, et al. American society of clinical oncology 2003 update of the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21:4042-4057.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology[M/OL]. [2008-02-19]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf.

作者简介:刘端祺(1944-),男,天津人,肿瘤科主任,教授,主任医师,研究方向:肿瘤的内科综合治疗。

收稿日期:2008-02-14

修回日期:2008-03-03

(责任编辑:王德顺)

(上接第10页)疗目标,治疗选择是不同的。概括为从早期的保证生命质量的根治性治疗到中期适当降低生存质量以期尽量延长生存时间的治疗,再到晚期减轻癌性痛苦的姑息性治疗。随着肿瘤病期的变化,矛盾的性质在发生变化,肿瘤医生要分清不同病期的主要矛盾与次要矛盾,选择正确的解决方案。

参考文献

- [1] 杜义安,李永领.可手术胃癌综合治疗进展[J].中国肿瘤,2007,16(5):331.
- [2] Martijn H, Vooqd A C. Improved survival of patients with rectal cancer since 1980: a population-based study[J]. Eur J Cancer 2003; 39:2073-2079.

- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2007年版)[J].中国癌症杂志,2007,17(5):1-19.
- [4] 殷蔚伯,谷铣之.肿瘤放射治疗学[M].3版.北京:中国协和医科大学出版社,2002:2.
- [5] 中国抗癌协会肺癌专业委员会.中国肺癌临床指南[M].北京:人民卫生出版社,2007.
- [6] NCCN Non-Small Cell Lung Cancer Panel Members. Non-small Cell Cancer. NCCN Clinical practice guidelines in oncology™ V.2. 2008.

作者简介:于洪(1964-),女,天津人,硕士,主任医师,研究方向:肿瘤的放射治疗。

收稿日期:2008-02-15

修回日期:2008-03-04

(责任编辑:王德顺)