

## • 指南与解读 •

## 氯膦酸二钠防治恶性肿瘤骨转移临床应用专家共识

中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会\*

【关键词】 双膦酸盐(BPs); 氯膦酸二钠; 骨相关事件(SREs)

中图分类号: R730.5 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2020)01-0064-11

## 1 概述

在恶性肿瘤的发生、发展及治疗过程中,经常出现骨转移和一系列骨相关的事件(疾病),包括骨转移导致的疼痛、骨折、脊髓压迫、活动障碍,以及抗肿瘤治疗引起的骨丢失等。双膦酸盐(Bisphosphonates, BPs)类药物是一类用于防治骨转移和干预恶性肿瘤骨相关事件(skeletal-related events, SREs)的重要药物。其中,氯膦酸二钠是临床上最常用的 BPs 类药物,自 20 世纪 80 年代问世以来,已经积累了大量的研究数据和临床用药经验。

近年来研究表明,氯膦酸二钠除了治疗恶性肿瘤骨转移和 SREs 具有明显疗效之外,还可用于乳腺癌术后辅助治疗以降低骨转移的发生率,并且能够减轻抗肿瘤治疗引起的骨丢失。目前,临床上对氯膦酸二钠的作用特点及其机制的认识需要更新,对其使用范围和方法需要梳理规范。因此,中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤药物安全管理专家委员会组织了国内多家大中型医院的多学科肿瘤专家学者进行认真讨论,反复修改,最终形成了本共识,提供给广大临床医师作为重要参考。本共识的证据类别和推荐等级均参照《CSCO 临床诊疗指南》的基本原则。

## 1.1 恶性肿瘤相关骨骼疾病与 BPs

1.1.1 恶性肿瘤骨转移 骨骼是恶性肿瘤常见的转移部位之一,以前列腺癌、乳腺癌、甲状腺癌和肺癌最为常见,发生率甚至可以高达 60%~70%;而肾癌、膀胱癌和恶性黑色素瘤等发生骨转移的几率也可达到 20%~40%<sup>[1]</sup>。近年来,既往认为较少发生骨转移的肿瘤,比如结肠癌、胃癌和肝癌等,骨转移

发生率也呈现升高的趋势。恶性肿瘤骨转移可能会引起局部疼痛、活动受限、病理性骨折、神经压迫,甚至截瘫,明显影响患者的生活质量,降低抗肿瘤治疗的耐受性和依从性,缩短患者的生存期。

恶性肿瘤易转移至骨骼的可能原因是骨组织和骨髓血液循环丰富,微环境适合癌细胞生长。游离癌细胞在骨组织和骨髓中可与多种细胞,包括破骨细胞、成骨细胞以及造血干细胞相互作用,在骨骼中定植<sup>[2]</sup>。“骨转移恶性循环”即由肿瘤细胞、成骨细胞、破骨细胞以及来自骨微环境和免疫系统的多种细胞之间的复杂相互作用引起的。肿瘤分泌的甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)能够激活成骨细胞,产生核因子 $\kappa$ -B 受体活化因子配体(RANKL)。RANKL 与破骨细胞前体上表达的 RANK 结合,进一步导致破骨细胞的激活,骨吸收增强;随后,骨基质储存的矿物质和生长因子被释放,反过来可以促进肿瘤细胞生长。众多细胞因子如白介素 1(IL-1)、白介素 6(IL-6)、PTHrP、前列腺素 E2(PGE2)、巨噬细胞集落刺激因子(CSF-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素 11(IL-11)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、胰岛素样生长因子(IGFs)、成纤维细胞生长因子(FGFs)、血小板源性生长因子(PDGF)、尿激酶型纤溶酶原激活因子以及人护骨素(OPG)等均参与了骨转移时溶骨、成骨异常的病理过程。

近年来,已有学者提出骨转移的发生与肿瘤的转移起始细胞(metastasis-initiating cells, MICs)、骨趋向性(chemoattraction to bone)以及转移前微环境(pre-metastatic niche)也密切相关<sup>[3]</sup>。

与骨转移相关的骨骼并发症称为 SREs。在乳腺癌骨转移发生后 1 年内,近 60% 的患者至少会经

\* 主要执笔人:解放军东部战区总医院,秦叔逵,E-mail: qinsk@cSCO.org.cn; 王锋,E-mail: wangfeng8129@126.com

历 1 次 SREs; 而前列腺癌骨转移后 3 个月、6 个月和 15 个月, 经历至少 1 次 SREs 的患者比例分别为 23%、31% 和 44%<sup>[4]</sup>。骨痛是最常见的 SREs, 68% 的患者会出现疼痛<sup>[5]</sup>, 多为中重度疼痛, 活动时尤甚, 进行性加重, 可以合并病理性骨折、脊髓压迫、手术/放疗和高钙血症等 SREs, 严重影响患者的生活质量和生存愿望, 缩短其生存期<sup>[6]</sup>。如何降低或推迟 SREs 的发生, 是恶性肿瘤骨转移治疗的重要目标之一。

1.1.2 抗肿瘤治疗引起的骨丢失(cancer treatment-induced bone loss, CTIBL) 由于接受抗肿瘤治疗而发生的骨质疏松或骨量减少称为 CTIBL, 多见于接受糖皮质激素治疗的患者, 但是其他抗肿瘤治疗, 包括化疗、内分泌治疗、放疗以及靶向治疗等也可能通过不同的机制导致骨重塑失调。研究表明, 早期乳腺癌患者使用芳香化酶抑制剂、化疗诱导绝经和促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂治疗 1 年后, 骨量丢失可达 4%~8% 左右<sup>[7-9]</sup>。对于老年乳腺癌患者, 在化疗、激素治疗尤其是卵巢功能抑制和芳香化酶抑制剂治疗后, 根据美国临床肿瘤学会(ASCO)骨健康指南, 应该检测骨密度(bone mineral density, BMD), 并根据检查结果考虑是否使用 BPs 类药物。绝经前妇女正在接受可能导致早绝经的治疗(比如化疗、卵巢去势), 也应该常规检查 BMD。T-score 低于 -2.5 者应该开始使用 BPs; T-score 在 -2.5~-1.0 之间者可以考虑使用 BPs; 而 T-score 高于 -1.0 者则不建议使用 BPs<sup>[10]</sup>。另外, 前列腺癌进行抗雄激素治疗前有 35% 的患者存在骨质疏松, 治疗开始 2 年后增加为 43%, 10 年后增加到 81%<sup>[11]</sup>。骨质疏松可导致骨痛, 更严重的后果是骨折, 对于患者的生活质量产生明显的不利影响。

## 1.2 BPs 和氯膦酸二钠

1.2.1 BPs 作用机理和分类 BPs 是与焦磷酸盐(P-O-P)有相似结构的化合物, 含两个 P-C 键, 通过单个碳连接, 形成以 P-C-P 键为核心的稳定化学结构, 自 20 世纪 70 年代以来已经广泛应用于临床。BPs 能够紧密地结合在钙化的骨基质上, 通过抑制破骨细胞的活性和/或减少破骨细胞的数量, 抑制骨吸收, 可用于治疗骨质疏松症、恶性肿瘤骨转移以及并发的高钙血症等。

BPs 在体内能与骨骼表面的羟基磷灰石晶体紧密结合。P-C-P 结构的 R1 侧链负责将药物固定在骨矿物质基质上, 而 R2 侧链具有生物活性和治疗

作用, 加入氮原子能提高其抗再吸收的效果<sup>[12]</sup>。BPs 嵌入骨表面后缓慢释放到骨基质中, 与骨紧密结合并被破骨细胞吞噬, 导致破骨细胞失去了边缘皱褶和正常的细胞骨架结构<sup>[13-14]</sup>, 减少破骨细胞的分化、募集和活动, 诱导其发生凋亡, 影响其活性; 同时减少骨基质中细胞因子, 如 TGF- $\beta$  的释放, 可以打破骨转移的恶性循环, 减少骨破坏, 降低肿瘤细胞在骨中生长的可能性。

近年的研究还表明, BPs 可影响 T 淋巴细胞功能<sup>[15]</sup>, 抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导的新生血管形成<sup>[16]</sup>, 抑制内皮细胞和巨噬细胞分泌促血管生成细胞因子, 减少内皮细胞迁移和毛细管形成, 可以显著降低实验动物的肿瘤大小、肿瘤结节数量、肿瘤相关巨噬细胞数量和肿瘤毛细血管密度<sup>[17]</sup>。在动物模型中, 可以观察到氯膦酸二钠能够减少乳腺癌细胞转移至骨骼<sup>[18]</sup>。

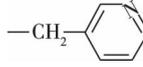
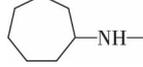
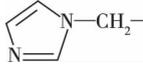
氯膦酸二钠还是囊泡核苷酸转运体(vesicular nucleotide transporter, VNUT)的特异性抑制剂, 神经元摄入的氯膦酸二钠可抑制神经元内囊泡释放 ATP, 阻断神经突触前嘌呤受体介导的化学递质传导, 从而达到降低慢性神经病变及炎症性疼痛的目的, 氯膦酸二钠的镇痛效力比现有神经痛治疗药物普瑞巴林更强、更快、更持久<sup>[19]</sup>。

根据 BPs 的 R2 侧链是否含有氮原子分为不含氮 BPs(非 N-BPs)和含氮 BPs(N-BPs); 而临床上又根据 BPs 的上市时间或作用强度, 可将其分为 3 代。见表 1。

虽然实验研究显示, 不同 BPs 抗骨吸收的作用强度不一, 但是在临床上实际使用时, 由于它们之间的剂量强度、给药途径、剂量密度以及疗程的不一致, 这种剂量强度上的差别往往被弱化。相关临床研究也显示, 不同的 BPs 在恶性肿瘤相关骨骼疾病中均有重要的治疗价值。因此, 临床使用时应该根据治疗目的、不良反应、用药依从性以及药物可及性等方面去综合考虑, 选择合适的药物和用法。

1.2.2 氯膦酸二钠的特点 氯膦酸二钠是一种人工合成的双磷酸盐, 分子式为  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{Na}_2\text{O}_6\text{P}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , 本质上最接近机体天然的焦磷酸盐, 进入体内后血清半衰期约 2 小时, 30% 被骨吸收, 70% 在 24 小时内以原型随尿排出; 在动物骨内的半衰期大于 3 个月。在骨表面通过内吞过程进入破骨细胞, 代谢为非水解 ATP 类似物, 引起线粒体膜通透性改变, 激活凋亡蛋白 caspase-3, 导致破骨细胞发生凋亡<sup>[24]</sup>。

表 1 常用 BPs 的结构、作用强度及用法用量<sup>[20-23]</sup>

名称	分类	R2 侧链	相对作用强度	常规用法用量
依替膦酸二钠	第 1 代	—CH <sub>3</sub>	1	400 mg/日,口服
氯膦酸二钠	第 2 代	—Cl	10	1600 mg/日,口服或 1500 mg/3~4 周,静脉滴注*
帕米膦酸二钠	第 2 代	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —NH <sub>2</sub>	100	60~90 mg/3~4 周,静脉滴注
阿仑膦酸钠	第 2 代	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —NH <sub>2</sub>	1000	70 mg/周,口服或 10 mg/日,口服
利塞膦酸钠	第 3 代		5000	35 mg/周,口服或 5 mg/日,口服
因卡膦酸二钠	第 3 代		5000	10 mg/4 周,静脉滴注
伊班膦酸钠	第 3 代	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	10000	4~6 mg/3~4 周,静脉滴注
唑来膦酸	第 3 代		10000~85000	4 mg/3~4 周,静脉滴注

\* 具体用法见“氯膦酸二钠的临床应用推荐”

氯膦酸二钠于 1986 年上市,属于第 2 代 BPs,是临床使用最为广泛的非 N-BPs,也是第 1 个被批准用于恶性肿瘤骨转移的 BPs。虽然实验研究显示其抗骨吸收的强度低于 N-BPs,但是在临床上并无明显差异,在控制多种恶性肿瘤骨转移症状,预防骨转移和防治 CTBIL 上均有重要价值和优势。同时,氯膦酸二钠毒性较低,尤其是限制 BPs 临床使用的肾脏损害、颌骨坏死等发生率较低,至毒性发生时间较长<sup>[25]</sup>,且颌骨坏死程度轻,恢复快<sup>[26]</sup>。研究表明,非 N-BPs 可以抑制磷酸盐转运体,防止并减少 N-BPs 进入颌骨及其周围软组织,降低颌骨坏死的发生风险<sup>[27]</sup>。氯膦酸二钠能够减轻慢性炎症反应,抑制破骨细胞活性,抑制成纤维细胞的增殖并缩短破骨细胞的寿命。在一项 II 期临床试验中,54 例难治性放射性颌骨坏死患者使用氯膦酸二钠 (1600 mg/日) + 己酮可可碱 (800 mg/日) + 维生素 E (1000IU/日) 联合治疗平均 9 个月后,所有患者均显示有效<sup>[28]</sup>。

氯膦酸二钠的适应证包括恶性高钙血症、溶骨性骨转移所致疼痛、预防溶骨性骨转移及多种类型骨质疏松症。氯膦酸二钠具有静脉注射和口服两种剂型和给药方式,静脉注射剂型为 300 mg/支,口服胶囊为 200 mg/粒或 400 mg/粒,能够满足多种治疗模式,使用方便。国内多中心研究结果显示,与进口同类产品相比,国产氯膦酸

二钠的疗效基本一致,不良反应较小,安全性和耐受性良好<sup>[29]</sup>。2017 年以来,在国家医保报销目录的 BPs 中,唯有氯膦酸二钠口服剂型可以用于癌症骨转移。需要注意:氯膦酸二钠胶囊应整粒吞服,不能将氯膦酸二钠与含有钙或其他二价阳离子的牛奶、食物或药物同服,以避免减少氯膦酸二钠的吸收;同时,由于氯膦酸二钠主要经肾脏(尿液)排泄清除,在应用过程中要保证足够的水份摄入。

## 2 氯膦酸二钠的临床应用推荐

2.1 预防乳腺癌术后骨转移 推荐:(1) 绝经后乳腺癌患者,术后口服氯膦酸二钠 1600 mg/日,共 2~3 年(证据类别:1A,推荐等级: I 级)。

(2) 对于存在以下情况的患者优先选择:

- 不能或不愿静脉用药的患者;
- 肾脏功能不全或有肾脏损害风险的患者;
- 发生颌骨坏死风险的患者。

口服氯膦酸二钠可以减少早期乳腺癌患者术后骨转移的发生率,延长患者生存期<sup>[30-31]</sup>。NSABP B-34 研究给予 I~III 期乳腺癌术后患者口服氯膦酸二钠 (1600 mg/日) 3 年,50 岁以上患者的无复发生存时间(RFS)、无骨转移时间和无骨外转移时间均明显长于安慰剂组<sup>[32]</sup>。在骨髓中检测到至少一个肿瘤细胞的早期乳腺癌患者中,口服氯膦酸二钠 2

年能够降低包括骨和内脏等转移性疾病的发生率<sup>[33]</sup>。国内已有研究重复证实了氯膦酸二钠在上述辅助治疗中的作用<sup>[34]</sup>。N-BPs 中,唑来膦酸也被证实了在乳腺癌术后的辅助治疗中具有一定的益处<sup>[35-37]</sup>,但是口服帕米膦酸二钠和伊班膦酸钠未能得出相同的结论<sup>[38-39]</sup>。一项针对 26 项随机临床试验的荟萃分析共纳入 18 766 例接受唑来膦酸或氯膦酸二钠治疗的早期绝经后乳腺癌患者,结果显示,BPs 可以显著降低患者的首次骨转移风险和死亡风险<sup>[40]</sup>。

对于采用不同的 BPs(氯膦酸二钠 1600 mg/日、伊班膦酸钠 50 mg/日或者唑来膦酸 4 mg/6 月共 3 年)预防骨转移的作用进行比较研究,结果显示,5 年无病生存率分别为 87.6%、87.4%和 88.3%,5 年生存率分别为 92.4%、92.9%和 92.6%,差异均无统计学意义<sup>[41]</sup>。因此,对于 I ~ III 期乳腺癌术后患者,无论口服氯膦酸二钠 2 年还是 3 年均具有明显预防骨转移的作用,尤其对年龄较大或绝经期患者获益更加明显,而口服给药也为临床长期使用提供了可行性和便利性。见表 2。

2.2 预防和治疗恶性肿瘤骨转移和 SREs 推荐:

(1) 乳腺癌骨转移:口服氯膦酸二钠 1600 mg/日,或静脉滴注氯膦酸二钠 1500 mg(分为 3~5 日),每 3~4 周 1 次(证据类别:1B,推荐等级: I 级)。

(2) 前列腺癌骨转移:口服氯膦酸二钠 1600~2000 mg/日(证据类别:2A,推荐等级: II 级)。

(3) 合并高钙血症:先静脉滴注氯膦酸二钠 1500 mg(一次性静脉滴注或分 3~5 日),血钙下降后序贯口服氯膦酸二钠 1600 mg/日。

(4) 对于存在以下情况的患者,优先选择氯膦酸二钠:

- 一肾脏功能不全或有肾脏损害风险的患者;
- 一发生颌骨坏死风险的患者。

(5) 对于不能或不愿静脉用药的患者优先选择口服氯膦酸二钠。

系统性回顾分析显示,BPs 可控制肿瘤骨转移骨痛,减少骨转移所致的脊髓压迫、骨折,降低因为疼痛、骨折和脊髓压迫风险而进行骨手术或放疗的患者比例<sup>[42]</sup>。氯膦酸二钠的有关研究主要集中于高发的乳腺癌和前列腺癌骨转移患者。

表 2 BPs 用于乳腺癌术后辅助治疗的关键性临床研究

发表时间	n	病例情况	给药方案	主要结果
2008 <sup>[30]</sup>	302	I ~ III 期,绝经期 64%, ER+75%,骨髓微转移	CLO 1600 mg/日,口服 2 年	提高 OS( P=0.049)
2006 <sup>[31]</sup>	1069	I ~ III 期,绝经期 50%, ER+64%	CLO 1600 mg/日,口服 2 年	明显降低骨转移( P=0.043),提高 OS( P=0.048),绝经期妇女获益显著
2012 <sup>[32]</sup>	3323	I ~ III 期,≥50 岁 64%, ER+78%	CLO 1600 mg/日,口服 3 年	≥50 岁者的 RFS、无骨转移生存时间及无骨外转移生存时间延长( HR = 0.75, P=0.045; HR = 0.62, P=0.027; HR = 0.63, P=0.014)
2009 <sup>[35]</sup>	1803	I、II 期,绝经前,ER+	ZOL 4 mg,静脉滴注 q6m 共 3 年	DFS 风险下降 36%,死亡风险未下降
2011 <sup>[36]</sup>	3360	II ~ III 期,绝经<5 年 14.7%,>5 年 31%, ER+78.9%	ZOL 4 mg,静脉滴注 q3~4w6 次,q3m8 次,q6m5 次	绝经>5 年者的 DFS 风险下降 25%,死亡风险下降 26%
2013 <sup>[37]</sup>	1065	I ~ III 期,绝经期,ER+	ZOL 4 mg,静脉滴注 q6m 共 5 年	立即开始 ZOL 治疗的患者 DFS 风险下降 34%( P=0.0375),但 OS 未提高;>60 岁或绝经>5 年者 OS 提高( P=0.0224)
2013 <sup>[38]</sup>	2015	II ~ III 期,绝经期 52%, ER+76%	IBN 50 mg/日,口服 3 年	DFS 和 OS 均无提高( P= 0.589, P=0.803)
2008 <sup>[39]</sup>	953	I ~ II 期,绝经后 33%, ER+15%	PAM 150 mg 2/日,口服 4 年	DFS 和 OS 均无提高

注: CLO: 氯膦酸二钠; PAM: 帕米膦酸二钠; ZOL: 唑来膦酸; IBN: 伊班膦酸钠; OS: 总生存时间; DFS: 无病生存时间

一项入组 173 例乳腺癌骨转移患者的随机双盲安慰剂对照临床研究显示,接受口服氯膦酸二钠 1600 mg/日,可明显降低包括高钙血症在内的 SREs 发生率(218.6/100 人/年 vs. 304.8/100 人/年,  $P < 0.001$ )<sup>[43]</sup>。Tubiana-Hulin 等<sup>[44]</sup>对 137 例晚期乳腺癌合并骨转移患者进行随机对照研究,两组均接受化疗,观察组 69 例服用氯膦酸二钠,对照组 68 例接受安慰剂治疗。用药后最长观察时间为 1 年。结果显示,观察组新发 SREs 的中位时间为 244 天,显著长于对照组的 180 天。研究显示,静脉滴注帕米膦酸二钠、氯膦酸二钠和口服氯膦酸二钠在疼痛控制方面没有显著差异<sup>[45]</sup>。系统性回顾分析也提示,氯膦酸二钠、帕米膦酸二钠和唑来膦酸均可明显降低 SREs 的发生率,3 种药物之间的疗效对比无显著差异<sup>[46]</sup>。考虑到氯膦酸二钠用药的便利性和不良反应少等优势,其在预防和治疗乳腺癌骨转移和 SREs 方面继续占据重要地位。

前列腺癌骨转移主要为成骨型,其新骨的形成主要为僵硬的编织骨,机械应力差,SREs 风险较高。唑来膦酸可以降低转移性前列腺癌 SREs 的发生<sup>[47]</sup>;而研究未能证实帕米膦酸二钠降低激素抵抗性前列腺癌骨转移患者 SREs 的风险<sup>[48]</sup>。早期的临床研究显示,氯膦酸二钠不能降低前列腺癌骨转移所致 SREs 的发生;但是,后来的 MRC PR05 研究发现,对于初始诊断或激素治疗有效的前列腺癌骨转移患者,给予口服氯膦酸二钠 2080 mg/日共 3 年,中位随访 59 个月后,无症状性骨病灶进展时间(BPFS)有所延长( $HR = 0.79, P = 0.066$ ),OS 也有延长趋势( $HR = 0.80, P = 0.082$ ),一般状况恶化的患者更少( $HR = 0.71, P = 0.008$ )<sup>[49]</sup>;中位随访时间达 11.5 年后生存优势进一步显露( $HR = 0.77, P = 0.032$ )<sup>[50]</sup>。由此可见,氯膦酸二钠在前列腺癌骨转移和 SREs 治疗中仍然具有重要价值。

对于合并高钙血症的患者,为了快速降低血钙,控制症状,多采用氯膦酸二钠静脉注射给药;1500 mg 一次性静脉滴注疗效优于分次静脉注射<sup>[51]</sup>。

### 2.3 治疗骨髓瘤骨病(myeloma bone disease,MBD)

推荐:(1)多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)患者:口服氯膦酸二钠 1600 mg/日(证据类别:1A,推荐等级:I级);合并高钙血症者,先静脉滴注氯膦酸二钠 1500 mg(一次性静脉滴注或分 3~5 天),血钙下降后序贯口服氯膦酸二钠。

(2)对于存在以下情况的患者,应优先选择氯膦酸二钠:

- 一肾脏功能不全或有肾脏损害风险的患者;
- 一发生颌骨坏死风险较大的患者。

(3)对于不能或不愿静脉用药的患者优先选择口服氯膦酸二钠。

MM 的特征是溶骨性骨病变,往往合并严重骨骼并发症,包括骨痛、病理性骨折、脊髓压迫以及高钙血症。有 80% 以上的 MM 患者在病程中存在 MBD,严重影响生活质量,增加死亡风险<sup>[52]</sup>。骨髓瘤细胞致破骨细胞活性增加和成骨细胞活性降低,骨吸收释放的细胞因子进一步促进肿瘤细胞生长,形成恶性循环。BPs 通过抑制破骨细胞活性影响细胞因子释放,打破恶性循环,是目前推荐用于治疗 and 预防 MBD 的唯一药物。Mhaskar 等<sup>[53]</sup>开展了一项多中心、随机对照试验,350 例患者在接受美法仑/泼尼松治疗的基础上,使用氯膦酸二钠(2400 mg/日)持续治疗 2 年后,溶骨性病灶的进展明显晚于安慰剂组,且骨痛和椎体骨折的发生率均显著下降。24 项随机对照临床研究数据的荟萃分析显示,无论是氯膦酸二钠还是 N-BPs,均可明显降低 MBD 相关的骨骼疼痛、骨折、脊髓压迫和高钙血症<sup>[54]</sup>。氯膦酸二钠是最早被证实对 MBD 有效的 BPs<sup>[55]</sup>。虽然头对头研究显示,唑来膦酸的疗效强于氯膦酸二钠,但是由于唑来膦酸引起颌骨坏死以及肾功能损害的发生率较高,尤其氯膦酸二钠同时具有静脉和口服两种制剂,方便长期用药,故氯膦酸二钠在 MBD 的治疗上仍然占有重要地位<sup>[56]</sup>。

2.4 预防 CTIBL 推荐:(1)接受内分泌治疗的乳腺癌和前列腺癌患者(芳香化酶抑制剂治疗、卵巢功能抑制或去势、雄激素剥夺),应该定期(每 1~2 年)评估骨折风险和给予 BMD 测定;补充维生素 D 1000~2000IU/日,钙剂 1000 mg/日<sup>[57]</sup>。

(2)基线 T-score < -2.0,或者合并以下任意二项风险因素的患者,考虑开始接受氯膦酸二钠治疗:年龄 > 65 岁;T-score < -1.5;吸烟(当前或既往);身体质量指数(BMI) < 24 kg/m<sup>2</sup>;髌部骨折家族史或本人在 50 岁以后脆性骨折病史;口服类固醇 > 6 个月<sup>[57]</sup>。

一乳腺癌:口服氯膦酸盐 1600 mg/日(证据类别:1B,推荐等级:I级),对于不能或不愿静脉用药的患者以及具有不良反应高危因素的患者可优先选择;

一前列腺癌: 静脉滴注 1500 mg/月(证据类别: 2B, 推荐等级: II 级), 对于具有不良反应高危因素的患者可优先选择。

研究表明, 淋巴结阳性的绝经前乳腺癌患者 6 个周期辅助化疗后口服氯膦酸二钠 1600 mg/日, 随访 2 年时患者的腰椎骨密度(LBMD) 明显高于安慰剂对照组; 化疗后出现绝经的患者骨丢失更严重, 但口服氯膦酸二钠可以改善骨丢失<sup>[58]</sup>。同样, 淋巴结阳性的绝经后乳腺癌患者在他莫昔芬治疗的同时口服氯膦酸二钠 1600 mg/日共 3 年, 随访 2 年时骨丢失的情况明显优于对照组<sup>[59]</sup>。早期乳腺癌患者术后口服氯膦酸二钠 1600 mg/日辅助治疗共 3 年, 其对脊柱骨质疏松的保护作用在 10 年后仍然明显<sup>[60]</sup>。

在前列腺癌中有着与上述同样的发现。抗雄激素治疗的前列腺癌患者同时接受唑来膦酸 4 mg/3 个月共 18 个月, 能很好地预防骨丢失<sup>[61]</sup>。其他 BPs 也被证实有防止骨丢失的作用<sup>[62]</sup>。氯膦酸二钠的研究较少。一项研究对前列腺癌切除术后前列腺特异性抗原(PSA) 升高的患者, 在雄激素剥夺(ADT) 治疗后每月注射氯膦酸二钠 1500 mg 或唑来膦酸 4 mg 共 36 个月, 或者仅给予 ADT。在 36 个月研究结束时, 未治疗组 31 例中有 18 例发生骨质疏松, BMD 平均下降 $-1.82(+/-0.94)$ ; 氯膦酸二钠治疗组 39 例中有 7 例发生骨质疏松, BMD 平均下降 $-0.72(+/-0.34)$ ; 唑来膦酸治疗组 24 例中有 5 例发生骨质疏松, BMD 平均下降 $-0.88(+/-0.32)$ <sup>[63]</sup>。可见, 无论 N-BPs 还是非 N-BPs 都可预防前列腺癌 ADT 治疗所致的骨质丢失。考虑到氯膦酸二钠在安全性和方便性方面的优势, 仍具有重要的使用价值。

### 3 氯膦酸二钠不良反应的管理

3.1 BPs 不良反应概述 BPs 不良反应主要包括急性期反应、不需治疗的无症状血浆磷酸盐水平降低、低钙血症、肾脏损害、颌骨坏死以及消化道反应等。

急性期反应多出现在使用 N-BPs 时, N-BPs 通过抑制甲羟戊酸途径促使炎症反应代谢产物积累, 激活 T 细胞产生致炎细胞因子, 最终产生急性期反应。临床表现为骨痛、发热、疲乏、寒战及关节痛和肌痛等流感样症状, 但是氯膦酸二钠没有急性期反应的相关报道<sup>[64]</sup>。约 40% 患者在

初次使用 N-BPs 时会出现急性期反应, 再次使用比例降低<sup>[65]</sup>。与 N-BPs 不同, 非 N-BPs 可能会有与急性期反应无关的一定抗炎作用。实验发现, 将两类药物联合应用可能会获得更好的疗效。将氯膦酸二钠(非 N-BPs) 用于细胞或动物时, 不仅逆转了 N-BPs 的促炎症反应, 同时加强了阿仑膦酸盐抑制骨吸收的能力<sup>[64]</sup>。

在临床上颌骨坏死和肾脏损害越来越常见, 是限制 BPs 使用的不良反应。肾脏损害的发生机理尚不清楚。已经发现唑来膦酸可在肾皮质和髓质中累积<sup>[66]</sup>。体外研究显示, N-BPs 可被肾小管细胞摄取并抑制法尼基焦磷酸合酶(FPP)<sup>[67]</sup>。肾脏损害的发生率与使用 BPs 的种类、间歇期长短、使用持续时间、使用途径以及合并用药有关。氯膦酸二钠相关肾脏毒性比较少见, 而第 3 代 BPs 的唑来膦酸报道最多。

颌骨坏死表现为颌骨血管破坏和继发性骨基质反复感染, 出现渐进性骨坏死, 可形成脓肿、颌骨外露、口腔瘘管、牙齿松动脱落和疼痛, 严重影响患者咀嚼功能和生活质量。颌骨坏死主要发生于使用 N-BPs 的患者中。定期接受唑来膦酸 4 mg 治疗, 在中位暴露时间 14 个月时颌骨坏死的发生率为 1.3%<sup>[68]</sup>, 目前临床上有提前和增多的趋势。消化道不良反应主要出现在口服 BPs 时, 约 2%~10% 患者口服氯膦酸二钠时会出现恶心、纳差、腹泻等<sup>[69]</sup>。另外, 口服 BPs(阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐或米诺膦酸盐) 可能引起食管黏膜损伤(10.0%) 和胃十二指肠溃疡(4.1%), 与抗血栓药物和非甾体抗炎药同时使用会加重黏膜损伤<sup>[70]</sup>。

BPs 的用药注意事项包括: (1) 用药前检测患者肾功能(血肌酐) 和电解质水平, 重点关注血肌酐, 血清钙、磷酸盐和镁等指标; (2) 选择药物和用法时, 应充分考虑患者的一般状况、疾病的总体情况及同时接受的其他治疗药物; (3) BPs 可与化疗、分子靶向药物、放疗等常规抗肿瘤治疗及镇痛药联用; (4) 长期使用 BPs 时, 应注意每日补充适量钙和维生素 D; (5) 在轻、中度肾功能不全(肌酐清除率 $>30$  ml/min) 的患者中, 除口服氯膦酸二钠和伊班膦酸钠无需调整剂量外, 其他 BPs 均应根据产品说明书进行减量或延长输注时间<sup>[71-74]</sup>, 并且严密监测肾功能变化; (6) 少数患者长期使用 BPs 后有发生颌骨坏死的风险, 由高到低依次为唑来膦酸、帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠

和伊班膦酸钠<sup>[75-76]</sup>,应在使用 BPs 前进行口腔检查,进行恰当的预防性治疗,用药期间注意口腔清洁卫生,尽量避免包括拔牙等口腔手术。增加颌骨坏死风险的其他因素有同时化疗、使用糖皮质激素以及口腔卫生差合并牙周疾病和牙周脓肿。(7) 静脉应用 BPs 时需注意急性期反应,发生率由高到低依次为唑来膦酸、帕米膦酸二钠和伊班膦酸钠,可以预防性或治疗性使用非甾体抗炎药缓解,而无需停药<sup>[76-77]</sup>。

3.2 氯膦酸二钠需要关注的不良反应

3.2.1 消化道不良反应 消化道不良反应主要出现在口服氯膦酸二钠时,包括轻度腹泻<sup>[31]</sup>、上腹不

适、纳差和恶心呕吐等。在高剂量(≥2080 mg/日)、长疗程(3 年或 5 年)持续治疗中,有少部分患者可能因为上述消化道症状而停止治疗<sup>[50,78]</sup>。

建议:(1) 避免选择高剂量服用。

(2) 空腹服用。

(3) 出现消化道不良反应后,给予对症治疗,包括胃、食管黏膜保护剂及加强胃排空等。

(4) 对症处理后如果仍然不能缓解或减轻,可以改用静脉注射制剂。

3.2.2 肾脏不良反应 氯膦酸二钠相关肾毒性极其罕见,尚未见到严重肾脏毒性(肾功能衰竭、死亡)的报道。见表 3。

表 3 氯膦酸二钠关键性临床研究的肾脏相关不良反应

年代	n	剂量及途径	使用时长	病种	肾脏相关不良反应
2006 <sup>[31]</sup>	530	1600 mg/日,口服	2 年	乳腺癌	未报道
2012 <sup>[32]</sup>	1612	1600 mg/日,口服	3 年	乳腺癌	4 例(3 级 3 例、4 级 1 例)
2007 <sup>[78]</sup>	254	2080 mg/日,口服	5 年	前列腺癌	0
2019 <sup>[41]</sup>	2185	1600 mg/日,口服	3 年	乳腺癌	2 例(3 级)
2016 <sup>[45]</sup>	105	900 mg/3 周,静脉滴注	2 年	乳腺癌	2 例(1.9%)
	107	2400 mg/日,口服	2 年	乳腺癌	0

氯膦酸二钠的肾脏清除高度依赖于肾功能,随着肾小球滤过率下降而下降<sup>[79-80]</sup>。肾功能损害时,可以导致氯膦酸二钠累积排泄减少,曲线下面积(AUC)增加。

建议:(1) 使用氯膦酸二钠之前应评估患者的肾脏功能,包括患者既往肾脏疾病,是否合并使用肾脏损害的药物以及血清肌酐检查。

(2) 定期检测血清肌酐:至少每 3 个月 1 次。

(3) 出现肌酐清除率下降时,应根据下降程度调整静脉注射氯膦酸二钠剂量<sup>[79]</sup>:12~50 ml/min 时给予正常剂量的 50%~75%;<12 ml/min 时需慎重评估风险和受益,若病情确需使用(如危及生命的高钙血症),给予正常剂量的 50%。

3.2.3 颌骨坏死 氯膦酸二钠相关颌骨坏死也极为罕见,程度轻微,且有自限趋势,但考虑到该不良反应的严重性,临床上仍需高度重视并积极防治。

建议:(1) 使用氯膦酸二钠之前,需行口腔专科检查,并处理潜在的口腔疾病;使用氯膦酸二钠期间,每 6~12 个月复查 1 次。

(2) 使用氯膦酸二钠期间,及时处理口腔感染,应尽量避免口腔手术;如确实不能避免口腔手术,应暂时停用氯膦酸二钠,待创伤完全恢复再重新

使用。

(3) 一旦发生颌骨坏死,应立即停止使用氯膦酸二钠,并进行口腔专科治疗,给予抗感染、局部理疗及手术干预等综合处理。

(4) 对于氯膦酸二钠和其他 N-BPs 导致的颌骨坏死,经处理完全恢复后,如果病情确实需要使用 BPs,经过审慎评估获益和风险后,方可考虑恢复氯膦酸二钠或采用氯膦酸二钠替代其他 BPs 治疗,但是要严密观察随访。

4 结 语

BPs 对骨生理和骨病理都有着深远的影响,可以防治肿瘤骨转移和改变其进程,因此,国内、外多种肿瘤疾病诊疗指南都积极推荐采用 BPs 辅助治疗骨转移和 SREs。多项大样本临床试验结果的荟萃分析表明,BPs 辅助治疗可以降低绝经后乳腺癌在骨骼中的复发率、提高乳腺癌患者的生存率及降低骨折发生,而这与 BPs 的种类、治疗起始时间、雌激素受体状态、淋巴结转移、肿瘤分级或伴随化疗等因素无关<sup>[40]</sup>。另外,已有研究显示,BPs 的使用与乳腺原发肿瘤发生率下降密切相关,长期使用者(1 年以上)比短期使用者(<1 年)获益更多,仍需

要大规模随机对照试验进一步证实<sup>[81]</sup>。

2014 年, 欧盟国家的乳腺癌诊疗专家和骨科专家通过会议报告、讨论和大范围的问卷调查及广泛的文献分析后一致认为, 采用口服氯膦酸二钠或注射唑来膦酸预防乳腺癌骨转移和 SREs 的发生具有显著作用, 而其他 BPs 还需要进一步临床研究和应用加以证明, 为此欧盟国家专家委员会一致特别推荐口服氯膦酸二钠或注射唑来膦酸用于乳腺癌的辅助治疗<sup>[82]</sup>。

基于长期临床使用的疗效、安全性和可及性, 在 2016 年发布的《双膦酸盐和其他骨保护剂在乳腺癌辅助治疗中的使用: 加拿大安大略癌症治疗中心与美国临床肿瘤学会临床实践指南》中, 推荐口服氯膦酸二钠或注射用唑来膦酸用于绝经后乳腺癌的辅助治疗, 以预防骨转移和 SREs 的发生<sup>[83]</sup>。CSCO 的《恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识(2014 版)》同样积极推荐氯膦酸二钠用于防治肿瘤骨转移<sup>[84]</sup>。

综上所述, 氯膦酸二钠在预防及治疗乳腺癌骨转移和 SREs 方面已拥有充分的循证医学证据和丰富的临床经验, 经久不衰, 其作用机制的研究也不断深入, 因此获得了国内、外专家共识和指南的积极推荐。此外, 氯膦酸二钠在治疗和预防前列腺癌、MM 和肿瘤伴高钙血症等引起的 SREs 的临床应用中显示确切疗效。此外, 全面考虑到临床疗效、不良反应、使用便利性及药物经济学等, 口服氯膦酸二钠在治疗肿瘤骨转移和 SREs 的发生方面, 仍然具有重要的应用价值, 值得在临床上广泛使用。

**共识专家组组长:**

秦叔逵 李进 马军

**共识专家组成员(按姓氏拼音排名):**

陈嘉 陈映霞 陈元 华东 华海清  
 龚新雷 江泽飞 李进 梁后杰 梁军  
 凌扬 刘巍 刘勇 罗荣城 罗素霞  
 马军 潘宏铭 潘跃银 钱晓萍 秦叔逵  
 邱文生 孙新臣 陶敏 吴穷 王锋  
 王红兵 王杰军 王科明 王琼 吴昌平  
 殷咏梅 张清媛 张沂平

**专家组学术秘书:**

崔晓芳 罗林华

**参考文献**

[1] Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, patho-

physiology and treatment strategies [J]. *Cancer Treat Rev*, 2001, 27(3): 165-176.

[2] Shiozawa Y, Pedersen EA, Havens AM, et al. Human prostate cancer metastases target the hematopoietic stem cell niche to establish footholds in mouse bone marrow [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(4): 1298-1312.

[3] Casimiro S, Ferreira AR, Mansinho A, et al. Molecular mechanisms of bone metastasis: Which targets came from the bench to the bedside? [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016 [2019-10-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037694>.

[4] Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, zoledronic acid, decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate [J]. *Cancer Invest*, 2002, 20(Suppl 2): 45-54.

[5] van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(9): 1437-1449.

[6] Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, et al. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(4): 380-384.

[7] Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(14): 3306-3311.

[8] Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: A longitudinal study [J]. *Osteoporos Int*, 2002, 13(2): 105-112.

[9] Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230) [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(8): 1215-1223.

[10] 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(2019 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680.

[11] Morote J, Morin JP, Orsola A, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer [J]. *Urology*, 2007, 69(3): 500-504.

[12] Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates [J]. *Curr Pharm Des*, 2003, 9(32): 2643-2658.

[13] Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(6): 733-759.

[14] Salo J, Lehenkari P, Mulari M, et al. Removal of osteoclast bone resorption products by transcytosis [J]. *Science*, 1997, 276(5310): 270-273.

[15] Thompson K, Roelofs AJ, Jauhiainen M, et al. Activation of  $\gamma\delta$

- T cells by bisphosphonates [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 658: 11-20.
- [16] Kim BS, Yang SS, Kim CS, et al. Zoledronate suppresses VEGF-induced capillary tube formation and inhibits expression of interferon-induced transmembrane protein-1 in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41 ( 5 ): 2879-2884.
- [17] Reusser NM, Dalton HJ, Pradeep S, et al. Clodronate inhibits tumor angiogenesis in mouse models of ovarian cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15 ( 8 ): 1061-1067.
- [18] Sasaki A, Boyce BF, Story B, et al. Bisphosphonate risedronate reduces metastatic human breast cancer burden in bone in nude mice [J]. *Cancer Res*, 1995, 55 ( 16 ): 3551-3557.
- [19] Moriyama Y, Nomura M. Clodronate: A vesicular ATP release blocker [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39 ( 1 ): 13-23.
- [20] 张萌萌. 双膦酸盐的今昔与思考 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23 ( 3 ): 381-387.
- [21] 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.
- [22] 王宏羽, 冯奉仪, 周美珍, 等. 英卡膦酸二钠治疗恶性肿瘤骨转移 [J]. *医学研究通讯*, 2005, 34 ( 1 ): 19-22.
- [23] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 ( 2017 ) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 20 ( 5 ): 413-443.
- [24] Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Napankangas JP, et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite [J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 61 ( 5 ): 1255-1262.
- [25] Crépin S, Laroche ML, Sarry B, et al. Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbisphosphonate: case report and literature review [J]. *Eur J Clin*, 2010, 66 ( 6 ): 547-554.
- [26] Nastro Siniscalchi E, Allegra A, De Ponte FS, et al. Spontaneous healing of clodronate-related osteonecrosis of the Jaw [J/OL]. *J Craniofac Surg*, 2017 [2019-09-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857991>.
- [27] Endo Y, Kumamoto H, Nakamura M, et al. Underlying mechanisms and therapeutic strategies for bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaw ( BRONJ ) [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40 ( 6 ): 739-750.
- [28] Delanian S, Chatel C, Porcher R, et al. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination ( PENTO-CLO ): a phase II trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80 ( 3 ): 832-839.
- [29] 陈映霞, 秦叔逵, 何泽明, 等. 国产氯屈膦酸二钠治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的临床观察 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 1999, 4 ( 2 ): 8-10.
- [30] Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF, et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19 ( 12 ): 2007-2011.
- [31] Powles T, Paterson A, McCloskey E, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2006 [ 2019-08-20 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542503>.
- [32] Paterson AH, Anderson SJ, Lembersky BC, et al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer ( National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34 ): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 ( 7 ): 734-742.
- [33] Goldvaser H, Amir E. Role of bisphosphonates in breast cancer therapy [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20 ( 4 ): 26.
- [34] 李全奎, 陈兴秀, 刘广升, 等. 固令胶囊预防早期乳腺癌骨转移的临床研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19 ( 10 ): 774-776.
- [35] Gnani M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009, 360 ( 7 ): 679-691.
- [36] Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 ( 15 ): 1396-1405.
- [37] Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid ( zoledronate ) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole ( ZO-FAST study ): final 60-month results [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 ( 2 ): 398-405.
- [38] von Minckwitz G, Mobus V, Schneeweiss A, et al. German adjuvant intergroup node-positive study: a phase III trial to compare oral ibandronate versus observation in patients with high-risk early breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 ( 28 ): 3531-3539.
- [39] Kristensen B, Ejlersten B, Mouridsen HT, et al. Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer [J]. *Acta Oncol*, 2008, 47 ( 4 ): 740-746.
- [40] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 386 ( 10001 ): 1353-1361.
- [41] Gralow JR, Barlow WE, Paterson AHG, et al. Phase III randomized trial of bisphosphonates as adjuvant therapy in breast cancer: S0307 [J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2019 [2019-10-15]. <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djz215>.
- [42] Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer [J]. *BMJ*, 2003, 327 ( 7413 ): 469.
- [43] Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11 ( 1 ): 59-65.
- [44] Tubiana-Hulin M, Beuzebec P, Mauriac L, et al. Double-

- blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases [J]. *Bulletin Du Cancer*, 2001, 88( 7) : 701–707.
- [45] von Au A, Milloth E, Diel L, et al. Intravenous pamidronate versus oral and intravenous clodronate in bone metastatic breast cancer: a randomized, open-label, non-inferiority phase III trial [J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2016 [2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944913>.
- [46] Machado M, Cruz LS, Tannus G, et al. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Clin Ther*, 2009, 31( 5) : 962–979.
- [47] Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92( 10) : 1869–1876.
- [48] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96( 11) : 879–882.
- [49] Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer ( MRC PR05 Trial) [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95( 17) : 1300–1311.
- [50] Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10( 9) : 872–876.
- [51] O'Rourke N, McCloskey E, Vasikaran S, et al. Effective treatment of malignant hypercalcaemia with a single intravenous infusion of clodronate [J]. *Br J Cancer*, 1993, 67( 3) : 560–563.
- [52] Sonmez M, Akagun T, Topbas M, et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2008, 27: 11.
- [53] Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 [2019-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592688>.
- [54] Mhaskar R1, Kumar A, Miladinovic B, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017 [2019-09-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29253322>.
- [55] McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults [J]. *Br J Haematol*, 2015, 100( 2) : 317–325.
- [56] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma ( MRC Myeloma IX) : a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376( 9757) : 1989–1999.
- [57] Handforth C, D'Oronzo S, Coleman R, et al. Cancer treatment and bone health [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102( 2) : 251–264.
- [58] Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15( 4) : 1341–1347.
- [59] Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antiestrogens [J]. *Br J Cancer*, 1997, 75( 4) : 602–605.
- [60] Saarto T, Vehmanen L, Blomqvist C, et al. Ten-year follow-up of 3 years of oral adjuvant clodronate therapy shows significant prevention of osteoporosis in early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26( 26) : 4289–4295.
- [61] Denham JW, Nowitz M, Joseph D, et al. Impact of androgen suppression and zoledronic acid on bone mineral density and fractures in the Trans-Tasman Radiation Oncology Group ( TROG) 03.04 Randomised Androgen Deprivation and Radiotherapy ( RADAR) randomized controlled trial for locally advanced prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2014, 114( 3) : 344–353.
- [62] Klotz LH, McNeill IY, Kebedjian M, et al. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide ( CORAL) study [J]. *Eur Urol*, 2013, 63( 5) : 927–935.
- [63] Rodrigues P, Hering FO, Bruna P, et al. Comparative study of the protective effect of different intravenous bisphosphonates on the decrease in bone mineral density in patients submitted to radical prostatectomy undergoing androgen deprivation therapy. A prospective open-label controlled study [J]. *Int J Urol*, 2007, 14( 4) : 317–320.
- [64] 范靖雪, 姜礼红, 孟佳, 等. 双膦酸盐的作用机制和急性时相反应 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22( 9) : 1216–1220.
- [65] Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2007, 13( 4) : 223–229.
- [66] Weiss HM, Pfaar U, Schweitzer A, et al. Biodistribution and plasma protein binding of zoledronic acid [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36( 10) : 2043–2049.
- [67] Luhe A, Kunkele KP, Haiker M, et al. Preclinical evidence for nitrogen-containing bisphosphonate inhibition of farnesyl diphosphate ( FPP) synthase in the kidney: implications for renal safety [J]. *Toxicol In Vitro*, 2008, 22( 4) : 899–909.
- [68] Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48( 16) : 3082–3092.
- [69] Frediani B, Cavalieri L, Cremonesi G. Clodronic acid formulations

- available in Europe and their use in osteoporosis: a review [J]. *Clin Drug Investig*, 2009, 29( 6) : 359-379.
- [70] Yamamoto K, Kishino M, Nakamura S, et al. Symptoms and upper gastrointestinal mucosal injury associated with bisphosphonate therapy [J]. *Intern Med*, 2019, 58( 8) : 1049-1056.
- [71] Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90( 6) : 1133-1137.
- [72] Jackson GH. Renal safety of ibandronate [J]. *Oncologist*, 2005, 10 ( Suppl 1) : 14-18.
- [73] Guay DR. Ibandronate, an experimental intravenous bisphosphonate for osteoporosis, bone metastases, and hypercalcemia of malignancy [J]. *Pharmacotherapy*, 2006, 26( 5) : 655-673.
- [74] Pecherstorfer M, Diel IJ. Rapid administration of ibandronate does not affect renal functioning: evidence from clinical studies in metastatic bone disease and hypercalcaemia of malignancy [J]. *Support Care Cancer*, 2004, 12( 12) : 877-881.
- [75] Gómez Font R, Martínez García ML, Olmos Martínez JM. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update [J/OL]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008 [2019-09-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18449117>.
- [76] Sittig HB. Pathogenesis and bisphosphonate treatment of skeletal events and bone pain in metastatic cancer: focus on ibandronate [J]. *Onkologie*, 2012, 35( 6) : 380-387.
- [77] Silverman SL, Kriegman A, Goncalves J, et al. Effect of acetaminophen and fluvastatin on post-dose symptoms following infusion of zoledronic acid [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22( 8) : 2337-2345.
- [78] Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, et al. Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer—results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 ( ISRCTN61384873) [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99( 10) : 765-776.
- [79] Saha H, Castren-Kortekangas P, Ojanen S, et al. Pharmacokinetics of clodronate in renal failure [J]. *J Bone Miner Res*, 1994, 9( 12) : 1953-1958.
- [80] Mäkelä S, Saha H, Ala-Houhala I, et al. Steady state pharmacokinetics and dose equivalents of oral clodronate in renal failure [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011, 49( 2) : 128-136.
- [81] Liu Y, Zhang X, Sun H, et al. Bisphosphonates and primary breast cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis involving 963,995 women [J/OL]. *Clin Epidemiol*, 2019 [2019-08-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6645691>.
- [82] Hadji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27( 3) : 379-390.
- [83] Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35( 18) : 2062-2081.
- [84] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会. 恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识( 2014 版) [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 45-66.

收稿日期: 2019-11-01