

中国胸心血管外科临床杂志

Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery

ISSN 1007-4848, CN 51-1492/R

《中国胸心血管外科临床杂志》网络首发论文

题目：中国肺癌骨转移临床诊疗指南（2024 版）
作者：支修益，王洁，赵军
收稿日期：2024-02-24
网络首发日期：2024-04-11
引用格式：支修益，王洁，赵军. 中国肺癌骨转移临床诊疗指南（2024 版）[J/OL]. 中国胸心血管外科临床杂志. <https://link.cnki.net/urlid/51.1492.R.20240408.1735.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

中国肺癌骨转移临床诊疗指南（2024 版）



支修益¹, 王洁², 赵军³, 代表北京医学奖励基金会肺癌青年专家委员会, 中国老年保健协会肺癌专业委员会

- 首都医科大学宣武医院 胸外科 (北京 100053)
- 中国医学科学院肿瘤医院 肿瘤内科 (北京 100021)
- 北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 胸部肿瘤内一科 (北京 100142)

【摘要】 肺癌居中国恶性肿瘤发病之首, 骨转移是肺癌常见转移部位之一。随着影像学 and 核医学技术不断进步, 骨转移早诊水平均有所提高。针对肺癌骨转移全身系统治疗 (化疗、靶向治疗、免疫治疗) 以及骨改良药已有更多循证依据和进展。多学科 (肿瘤内科、外科、放疗、介入、核素、心理康复等) 指导下的综合治疗模式已经日趋成熟。鉴于此, 北京医学奖励基金会肺癌青年专家委员会、中国老年保健协会肺癌专业委员会在《肺癌骨转移诊疗专家共识 2019 版》的基础上, 制定了《中国肺癌骨转移临床诊疗指南 (2024 版)》, 旨在提升我国肺癌骨转移的综合治疗水平。

【关键词】 肺癌; 骨转移; 骨改良治疗; 临床指南; 推荐意见

Chinese clinical guidelines on diagnosis and treatment of lung cancer bone metastasis (version 2024)

ZHI Xiuyi¹, WANG Jie², ZHAO Jun³, Representatives of Youth Expert Committee on Lung Cancer of Beijing Medical Award Foundation, Lung Cancer Professional Committee of China Geriatric Health Association

- Department of Thoracic Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100053, P. R. China
- Department of Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100021, P. R. China
- Department of Chest Oncology, Key Laboratory of the Ministry of Education Research on the Pathogenesis and Transformation of Malignant Tumors at Beijing Cancer Hospital and Beijing Institute of Cancer Prevention and Control, Beijing, 100142, P. R. China

Corresponding authors: ZHI Xiuyi, Email: xiuyizhi2015@163.com; WANG Jie, Email: wangjie_cc@yahoo.com; ZHAO Jun, Email: ohjerry@163.com

【Abstract】 Lung cancer is the highest morbidity of malignant tumor in China, and bone metastasis is one of the common sites. With the development of imaging and nuclear medicine technology, the level of early diagnosis of bone metastasis has been improved. There are also many evidence-based evidences and advances in systemic therapy (chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy) and bone modification drugs for treatment of bone metastases from lung cancer. The comprehensive treatment model under the guidance of multiple disciplines (including medical oncology, surgery, radiotherapy, interventional medicine, nuclear medicine, psychological rehabilitation, etc.) has been widely implemented in clinical practice. Therefore, the Youth Specialists Committee of Lung Cancer, Beijing Medical Award Foundation and Lung Cancer Specialty Committee of Chinese Elderly Health Care Association have written the "Chinese Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Lung Cancer Bone Metastasis (Version 2024)", based on the "Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Lung Cancer Bone Metastasis (2019)". The aim is to enhance the comprehensive treatment level of lung cancer bone metastasis in China.

【Key words】 Lung cancer; bone metastasis; bone-modifying therapy; clinical guideline; recommendations

肺癌是骨转移最常见的实体瘤类型^[1]。数据^[1]表明, 肺癌患者出现骨转移的平均时间为 9 个月,

约 2/3 在肺癌诊断时即已发生, 即同时骨转移 (synchronous bone metastasis, SBM)。近期我国一项大型回顾性流行病学调查研究^[2]发现, 肺癌患者中有 17.42% 出现 SBM, 中位生存期为 11.53 个月, 1 年、2 年和 5 年的总体生存率分别为 51%、17%

DOI: 10.7507/1007-4848.202402042
通信作者: 支修益, Email: xiuyizhi2015@163.com; 王洁, Email: wangjie_cc@yahoo.com; 赵军, Email: ohjerry@163.com

和 8%。因此,在肺癌确诊的同时,应密切留意肺癌骨转移,推荐对肺癌高危骨转移人群进行常规筛查。

骨转移不仅影响患者日常生活,还会发生骨痛、病理性骨折、脊髓和神经压迫、钙盐和磷酸盐平衡紊乱等骨相关事件(skeletal related events, SREs)。20%~30%的晚期肺癌骨转移患者在诊断时即已发生 SREs^[3];也有数据^[1]表明,肺癌患者骨转移的 SREs 发生率高达 53.4%,如不积极治疗,中位生存时间仅为 10 个月。因此,肺癌患者应在积极治疗原发病的同时,规范使用骨改良药物,以积极应对 SREs 的发生发展。

此外,肺癌骨转移不仅是 SREs 的防治,也需要多学科全身治疗与局部治疗相结合,在强化骨转移症状控制的同时综合考量患者心理因素,强调肿瘤患者身心并重的整体治疗。

1 指南制定方法

北京医学奖励基金会肺癌青年专家委员会于 2023 年 4 月正式成立《中国肺癌骨转移临床诊疗指南》工作组,在《肺癌骨转移诊疗专家共识(2019 版)》^[10]基础上修订并升级为指南,历经 10 个月讨论,确定了章节构架、循证更新,再经过反复论证、统稿、审校,最终成稿。本指南采用 GRADE 方法评价证据质量、GRADE 推荐作为推荐强度分级标准^[4],针对肺癌骨转移多学科诊疗模式(multi-disciplinary team, MDT)提出 12 条推荐意见,以期规范日益发展的骨改良治疗,提升肺癌骨转移综合防治水平。

2 病理与发病机制

肺癌骨转移的特征是破骨细胞活化导致的骨破坏,病理上以溶骨性病变更居多。一旦骨骼中出现肿瘤细胞,则肿瘤细胞、成骨细胞及破骨细胞之间的相互作用会形成恶性循环,使骨转换增加,从而导致溶骨性破坏并促进恶性肿瘤细胞生存。活化的成骨细胞可刺激核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL),RANKL 与核因子- κ B 受体活化因子受体(receptor activator for nuclear factor- κ B, RANK)相互作用激活破骨细胞,激活的破骨细胞随后使骨再吸收,导致骨溶解,同时释放生长因子诱导肿瘤细胞持续生长。可见,RANKL/RANK 是介导肺癌骨破坏的关键通路^[5]。此外,RANKL 可能作为趋化因子,与表达 RANK 的肿瘤细胞直接作用,促使肿瘤

细胞向骨组织归巢^[5-6]。

3 诊断

肺癌骨转移检测对准确分期和指导治疗至关重要。目前公认的骨转移诊断标准为临床确诊肺癌,骨活检阳性或有明确的骨转移影像诊断。影像学检查用于确定骨转移部位,以及评估受累部位是否存在病理性骨折和/或脊髓压迫(或是存在的可能性);必要时还可用于引导活检。

推荐 1:对于确诊肺癌患者且有骨转移高危因素,初筛应首选放射性核素骨显像(bone scintigraphy, BS)(1A)。

推荐 2:对于初筛 BS 阳性的肺癌患者,有必要行 CT、磁共振成像(MRI)、正电子发射计算机断层显像/计算机断层显像(positron emission computed tomography/computer tomography, PET/CT)或骨活检进一步评估转移病灶,进一步明确诊断(2A)。

推荐 3:肺癌如仅出现孤立性骨破坏病灶,应积极行病灶骨活检;如确诊肺癌,伴全身多发骨破坏,则不必进行骨活检(1A)。

3.1 诊断方法

3.1.1 放射性核素骨显像 BS 通常被称为骨扫描,原理是利用示踪剂(一般为^{99m}Tc)在成骨细胞活性增加的部位蓄积的特性,反映骨代谢变化,进而提示肺癌骨转移的早期存在。临床研究^[7]表明,BS 检测骨转移兼具敏感性(79%~86%)和特异性(81%~88%),全身成像不易漏诊。因此,推荐其作为肺癌骨转移的优选初筛检测,特别是有骨转移的高危人群(如骨痛、高钙血症、高碱性磷酸酶、脊髓压迫症状等)。

但 BS 无法检测骨髓受累情况,且非转移性骨病变可出现假阳性^[8]。故 BS 需要联合其他影像手段,才能进一步提高诊断准确性。此外,在骨转移治疗后随访中,应注意不要将修复性成骨细胞活动造成的闪烁现象(flare phenomenon)误诊为疾病进展,故 BS 不常规推荐用于评价疗效。

3.1.2 PET/CT 和 PET/MRI PET/CT 具有更高的空间分辨率,不仅反映全身骨骼受累情况,还可识别更小的病灶。

PET/CT 诊断骨转移的特异性显著高于 BS^[9];¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG) PET/CT 对于溶骨性及骨髓的转移最敏感,而¹⁸F 标记氟化钠(¹⁸F-NaF) PET/CT 对于成骨性转移最敏感,但炎症或创伤后修复等可能导致假阳性^[10]。¹⁸F-FDG PET/CT 和¹⁸F-

NaF PET/CT 对于肺癌骨转移的疗效评价准确率较高。但考虑到价格和可及性,一般不推荐常规 PET/CT 作为肺癌骨转移的初始筛查手段,除非怀疑肺癌有除骨骼以外的多发转移。

PET/MRI 作为目前最高端的融合影像设备,集成了 MRI 高软组织分辨率、多参数、多序列、低辐射和 PET 功能代谢的优势,可以提高阅片者对骨转移的诊断信心,特别是针对早期骨髓浸润和 PET 摄取较低的骨病变。但 PET/MRI 对于骨硬化病变特异性较低,且价格高昂,不适合临床常规应用。

3.1.3 X 线 X 线检查由于空间分辨率高、操作简单、费用低廉、辐射较小、有一定特异性^[11],临床上常用于骨痛患者的初步影像学检查。骨病灶在 X 线摄影上可能表现为低骨密度或无骨密度区(骨溶解),骨小梁结构破坏或缺失,或者硬化性病变或边缘。骨质破坏必须达到一定程度(骨密度降低 30%~75%),才能在 X 线片上出现明显病变,因此 X 线平片相比 BS 和 PET/CT,对早期骨转移瘤的诊断往往特异性较高但敏感性较低^[12],比 BS 显示的骨转移灶晚 3~6 个月。当骨髓内转移未累及皮质时,易被高密度皮质掩盖而漏诊;对于早期溶骨性骨质破坏者,当患者伴发骨质疏松症或其他低密度骨质疾病时,X 线检查不易鉴别,故不推荐 X 线作为骨转移的早期筛查手段。

3.1.4 CT 与 X 线相比,CT 可更好地显示骨的细节,实现骨皮质的高分辨率显像,对骨质破坏及其周围软组织肿块的识别更精准。CT 的敏感性与 BS 接近,一项 Meta 分析^[13]调查了各种影像学方法对诊断多种恶性肿瘤骨转移的作用,就检测单个病灶而言,CT 的敏感性和特异性分别为 77% 和 83%,而骨扫描分别为 75% 和 94%。因此,推荐对于 BS 检查阳性而 X 线平片阴性患者进行 CT 检查明确诊断;由于 CT 在骨破坏尚未达到 X 线片能够检出的程度之前就能检测到骨髓中的溶骨性和成骨性转移,故当怀疑转移瘤位于脊髓时,也推荐行脊柱 CT 观察椎体稳定性。

CT 影像也有助于制定放疗或手术方案。当需要了解骨转移瘤与周围神经、血管结构的关系时可考虑使用增强 CT^[10]。对于部分成骨性转移的鉴别,有报道^[14-15]使用能谱 CT 检查有一定意义。但对于骨皮质的早期转移、骨转移骨髓质的浸润,尤其是在伴有骨质疏松的情况下,CT 诊断的敏感性相对较低^[16]。

3.1.5 MRI MRI 是唯一可以直接显示骨髓腔及其

组成结构的成像方法,是检测骨髓病变最敏感的技术^[17]。骨转移早期,在成骨细胞或破骨细胞活化而发生骨质变化之前,MRI 即可对髓内的早期转移敏感性较高,是诊断和鉴别诊断骨髓骨转移的首选影像学方法。MRI 检查转移灶的敏感性高于 CT,可更准确地确定肿瘤范围,并且对脊柱转移患者尤为有用,可评估髓内和脊柱外病变范围。MRI 的准确性高于 CT 或 BS,诊断骨转移的准确性与 FDG-PET/CT 相当^[13]。因此,当 BS 和 X 线无法确诊,特别是对怀疑髓内及脊髓受累的患者,推荐行 MRI^[10] 检查。

3.1.6 治疗监测的影像学评价 骨转移的治疗监测中,X 线、CT、BS 及 MRI 等都是重要的影像学检查手段。目前尚无统一的疗效评价标准,RECIST1.1 疗效评价有一定局限性,可以参照 MD Anderson 标准^[18]来评价骨转移;见表 1。当成骨性转移诊断、评价困难时,可用 MRI^[19] 或 PET/CT^[20] 辅助。

3.1.7 骨活检 确诊肺癌骨转移的金标准是骨活组织的病理检查。如仅出现孤立性骨破坏病灶,无论有无肺癌均应积极行病灶骨活检;如确诊肺癌,伴全身多发骨破坏,则骨活检为非必须操作^[10]。

穿刺活检是一种很好的获取足够组织的方法,

表 1 骨转移影像监测的 MD Anderson 标准

分类	标准
完全缓解 (CR)	X 线或 CT 显示溶骨性病灶完全硬化 X 线或 CT 骨密度的正常化 MRI 骨信号的正常化 骨显像的正常化
部分缓解 (PR)	X 线或 CT 显示溶骨性病变边缘硬化或部分硬化填充 成骨闪烁 X 线、CT 或 MRI 可测量病灶缩小 $\geq 50\%$ X 线、CT 或 MRI 不可测量病灶主观缩小 $\geq 50\%$ 骨显像示踪剂摄取主观减少 $\geq 50\%$
进展 (PD)	X 线、CT 或 MRI 可测量病灶大小增加 $\geq 25\%$ X 线、CT 或 MRI 上,不可测量病灶的大小增加 $\geq 25\%$ 骨显像示踪剂摄取主观增加 $\geq 25\%$ 新发骨转移
稳定 (SD)	未见变化 可测量病变的大小增加 $< 25\%$ 或减少 $< 50\%$ 不可测量病灶的大小增加 $> 25\%$, 减少 $< 50\%$ 无新骨转移

病灶大小的测量是基于每个单独病变的最大直径的垂直二维径的总和

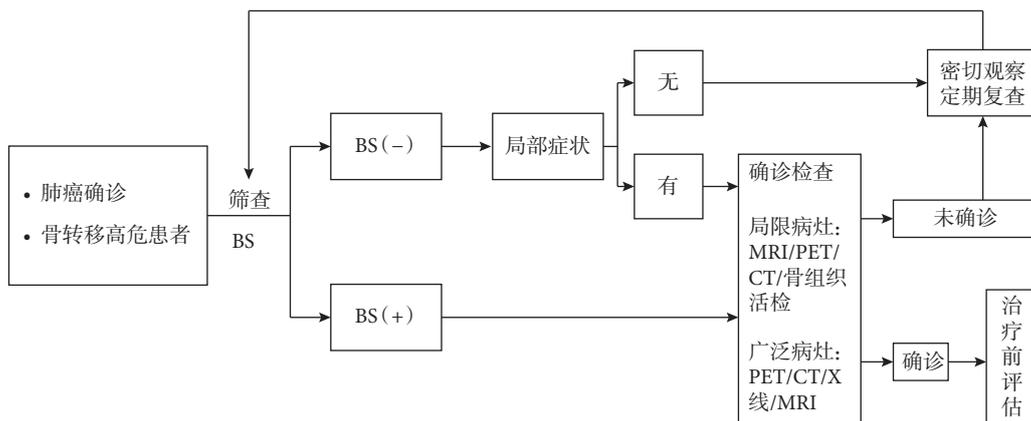


图 1 肺癌骨转移的诊断流程

BS: 核素骨显像; PET/CT: 正电子发射计算机断层显像; MRI: 磁共振成像

足以明确是否存在转移性病变。CT 引导下细针抽吸活检操作简单且结果准确, 在极少数情况下可能需要开放活检^[10]。通常情况下, 穿刺活检不会引起病理性骨折的发生。穿刺活检取材要求及活检标本的处理方法见文献^[10]报道。

3.2 诊断流程

当肺癌患者合并骨转移高危因素时, 应及时进行 BS 筛查, 如 BS 阳性, 则有必要行 MRI、PET/CT 或骨活检进一步评估转移病灶, 进一步明确诊断。诊断流程见图 1。

4 治疗

肺癌骨转移的防治目标为症状缓解、预防或延缓 SREs、最终延长生存期并提高生活质量; 必要时还应进行心理干预。

肺癌骨转移的治疗推荐遵循 MDT 制定个体化方案。推荐以肺癌的全身治疗为主, 同时联合双膦酸盐和 RANKL 抑制剂等骨改良药物, 预防和延缓 SREs; 对症止痛治疗可缓解症状, 改善生活质量; 此外, 包括手术和放疗在内的局部治疗可以更好地控制骨转移相关症状。

推荐 4: 对确诊肺癌骨转移患者, 推荐 MDT, 个体化制定综合治疗方案 (1A)。

推荐 5: 对确诊肺癌骨转移患者, 如无禁忌证, 均推荐应用骨改良药物治疗 (1A), 但不推荐常规使用骨改良药物作为预防性治疗 (2B)。

推荐 6: 如无禁忌, 推荐双膦酸盐或 RANKL 抑制剂降低肺癌骨转移患者的 SREs 风险 (1A)。

推荐 7: 正在接受双膦酸盐治疗的患者, 如出现二次 SREs 不建议立即停用双膦酸盐 (1B), 也可以考虑换用 RANKL 抑制剂或另外一种双膦酸盐 (2B)。

推荐 8: 在接受骨改良药物前后, 均应常规检查口腔, 以降低颌骨坏死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ) 风险 (1B)。

推荐 9: 对于多发性骨转移患者, 应优先考虑全身系统治疗和及早、持续、有效地进行阶梯镇痛 (1C)。

推荐 10: 对经全身治疗后仍无法改善的顽固性骨痛、病理性骨折和脊髓压迫的患者, 局部体外放射治疗, 特别是立体定向放射治疗 (SBRT) 应作为首选治疗 (1B)。

推荐 11: 对于全身治疗有效、但局部或孤立性骨转移病灶、有脊柱受累的患者, 可在外科充分评估的情况下进行外科干预 (2B)。

推荐 12: 对于肺癌溶骨性骨转移病灶, 可使用消融联合骨成形术 (骨水泥) 的介入治疗, 控制转移病灶的同时恢复骨结构的稳定性 (2B)。

4.1 骨改良药物

肺癌骨转移确诊后应立即进行骨改良药物治疗。骨改良药物也被称为“破骨细胞抑制剂”, 临床常用的骨改良药物为双膦酸盐类和 RANKL 抑制剂。

4.1.1 双膦酸盐 在肺癌骨转移患者中, 双膦酸盐常与抗肿瘤治疗联合使用, 是骨改良的基础用药之一。双膦酸盐通过抑制破骨细胞活性而减少骨质吸收和增加矿化, 阻止肿瘤转移引起的溶骨型病变、减少骨吸收、减轻骨痛及由骨转移所致的高钙血症及其他 SREs^[21-22]。目前, 双膦酸盐类药物已经发展至第三代, 以唑来膦酸、伊班膦酸钠和因卡膦酸二钠为代表; 相比前两代, 除减轻症状、延缓 SREs 获益外, 还可显著降低高钙血症风险、提升骨密度、改善骨代谢。伊班膦酸负荷剂量可快速缓解骨转移患者的疼痛^[10,23-24]。因卡膦酸相比其他第三

代双膦酸盐, 发热、肾毒性及下颌骨坏死等不良反应发生率更低^[25]。各类双膦酸盐药物的用法用量详见文献^[10]报道。

4.1.2 RANKL 抑制剂 在恶性肿瘤骨转移的过程中, RANK/RANKL 是关键通路, 因而针对骨转移的治疗, 靶向 RANKL 是一个很好的选择。

4.1.2.1 地舒单抗 地舒单抗是 RANKL 抑制剂的代表药物, 靶向抑制破骨细胞的分化、活化, 打破癌症骨转移的恶性循环过程^[26]。虽然目前没有地舒单抗与双膦酸盐在肺癌骨转移人群中的头对头比较研究, 但在其他肿瘤骨转移研究中, 地舒单抗相比双膦酸盐可延长首次出现 SREs 的时间, 显著降低首次 SREs 发生风险, 显著延缓病理性骨折、骨手术和/或骨放疗及脊髓压迫, 延缓恶性高钙血症发生时间, 部分研究^[24,27-30]显示可延长生存时间, 生存质量也更有优势^[31]。地舒单抗目前已经获批在中国上市, 用于预防实体瘤骨转移和多发性骨髓瘤引起的 SREs, 推荐的使用方法为皮下给药, 每 4 周 1 次, 每次 120 mg。

4.1.2.2 其他 RANKL 抑制剂 纳鲁索拜单抗是我国原研的全球首个全人源 IgG4 RANKL 抑制剂, 是国家 1.1 类生物制剂。纳鲁索拜单抗与 RANKL 的亲合力较地舒单抗更强, 结合效率提升 2.5 倍。已在肺癌骨转移患者中完成 I 期及 Ib 期临床试验。在骨巨细胞瘤关键 II 期上市研究中, 纳鲁索拜单抗对比地舒单抗显现出肿瘤反应率高, 起效速度快的趋势^[32]。

4.1.3 骨改良药物使用疗程及停药指征 虽然骨改良药物可在短时间内改善骨痛症状^[33], 但对于 SREs 则需要超过 6 个月的治疗时间^[34]。系统评价^[35]发现, 骨改良治疗超过 2 年, SREs 风险降低, 但 ONJ 等不良反应的累积风险增加。因此骨改良药物不宜短期治疗, ASCO 多发性骨髓瘤指南^[36]认为, 对于寡转移性疾病控制良好的患者在 2 年后中断双膦酸盐治疗可行, 但其最佳使用时间目前尚无定论^[27,37-38]。从临床经验的角度, 如患者可耐受且治疗符合患者和医生共同治疗目标时, 可酌情选择长期治疗。

出现严重不良反应或医生认为继续用药无法从治疗中获益是骨改良药物的停药指征。但如果双膦酸盐治疗期间骨痛加重或出现 SREs 时, 应继续用药以降低二次 SREs 风险^[5], 也可以考虑换用地舒单抗或另外一种双膦酸盐, 但仍需后续研究进一步明确。

4.1.4 不良反应及用药注意事项 双膦酸盐和地舒

单抗都可引起 ONJ、低钙血症和其他电解质异常以及非典型骨折等并发症。双膦酸盐独有的并发症包括肾功能不全、急性期反应、眼毒性、肌肉骨骼疼痛和心房颤动等; 地舒单抗常见的不良反应为肌肉、骨骼疼痛, 偶见蜂窝织感染等病例报道, ONJ 和非典型性股骨骨折相对罕见^[23]。

4.1.4.1 颌骨坏死 骨改良药物的使用是 ONJ 发生的危险因素之一, 于 2002 年首次描述。ONJ 的特征表现为骨暴露和坏死, 其可在数周、数月甚至数年内无症状; 直至周围软组织发炎时病变出现相关症状, 包括长时间的颌部疼痛、牙齿松动、骨膨大、牙龈肿胀、发红和溃疡。有些表现可能自发出现, 也可能在既往牙科手术部位出现。ONJ 继发感染后, 还可能发生口内或口外瘻。ONJ 主要发生机制尚不明确, 但可能与严重且长期的骨吸收抑制伴骨重塑过度抑制以及感染有关^[39]。

经双膦酸盐治疗的患者 ONJ 发生率为 1% ~ 10%, 且随用药时间延长而增高^[37,40]。但也有研究^[41]指出, 更短的给药间隔也会增加双膦酸盐发生 ONJ 风险 (5 周 vs. ≥5 周)。地舒单抗治疗第 1 年 ONJ 发生率为 1.1%, 第 2 年为 3.7%, 随后每年为 4.6%。因此, 在开始进行骨改良药物治疗之前, 推荐进行口腔检查, 治疗期间应定期进行口腔检查, 并给以适当的预防性牙科护理。患者在治疗期间应避免进行侵入性的牙科手术, 如果必须进行可考虑暂停骨改良药物治疗。如出现 ONJ, 对于大部分患者建议最开始采用保守治疗 (抗菌含漱剂、有临床指征时使用抗生素、有效保持口腔卫生, 以及有限的清创), 而不是积极的手术切除; 关于 ONJ 患者是否停用骨改良药物, 请参考 4.1.3。

4.1.4.2 肾毒性 肾功能不全是双膦酸盐的常见不良反应之一, 早期无明显症状, 表现为蛋白尿或管型尿, 少数可发展至急性肾衰竭^[10]。但骨改良药物导致肾功能不全的数据多见于多发性骨髓瘤研究, 肺癌骨转移人群鲜有报道。对于年龄 >65 岁、合并糖尿病、服用非甾体抗炎药 (NSAIDs) 或正在进行含顺铂化疗的患者应当警惕肾功能不全甚至急性肾损伤的发生^[10]。据文献^[42]报道, 一般肾功能不全中位发生时间为 4.7 ~ 5.4 个月, 当血清肌酐清除率 <60 mL/min 时, 出现急性肾功能不全风险显著升高。对于肾功能不全患者使用双膦酸盐需调整剂量 (表 2)。因卡膦酸给药后在肾脏沉积量更少, 且易被快速清除, 与唑来膦酸相比, 可一定程度降低肾毒性风险。RANKL 抑制剂 (地舒单抗) 分子量大于肾小球滤过阈值, 几乎不经肾脏消除。因此, 既

不需要也不推荐对既存肾损伤患者监测肾功能和调整剂量。

4.1.4.3 低钙血症 不同骨改良药物的低钙血症发生率有差异,如唑来膦酸发生率为 5%~10%,伊班膦酸为 1%~10%,地舒单抗为 18%。虽然轻度和/或慢性低钙血症几乎没有症状,但重度或急性低钙血症会引发抽搐、支气管痉挛等急症,甚至危及生命。因此在给予地舒单抗前,有必要常规监测低钙血症并将其纠正,甚至预防性补钙。有证据表明,骨改良药物服用期间补钙(含维生素 D),可显著降低低钙血症风险^[43]。因此,除非有高钙血症等禁忌证,推荐使用骨改良药物的患者额外补充 1 000 mg 钙及 800~1 200 IU 维生素 D。

4.2 全身治疗

由于绝大多数肺癌骨转移患者为肺癌晚期,常多发骨转移灶,为了延长总生存期,同时维持生存质量,晚期非小细胞肺癌(NSCLC)一般需要序贯系统治疗和辅助性镇痛治疗,并优先于外科和放疗等局部治疗^[44]。在肺癌的系统性治疗中,传统化疗依旧重要,但基于生物标志物的个体化治疗和免疫检查点抑制剂等新策略正逐渐受到重视,并探索出多种联合治疗方案。然而,由于骨转移的复杂生物学特性和评估困难,并没有特殊的内科治疗药物能特异性改善骨转移的疗效,减轻 SREs 的发生,更多的是需要 MDT。

4.2.1 化疗 无论是小细胞肺癌还是 NSCLC 骨转移,均强调综合治疗策略的重要性。传统化疗长期以来一直是标准治疗,选择化疗方案时应考虑患者的全身状况和肿瘤的生物学特性。铂类药物为基础的双联方案是此类患者一线化疗的主要选择,可根据患者耐受性和疾病特点调整。

4.2.2 免疫治疗 基于生物标志物的个性化疗法和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为治疗提供了新方向,但骨转移通常不会被列入亚组分析。NSCLC 患者在发生骨转移时,对 ICIs 的治疗反应表现出明显的复杂性。部分研究^[45-46]显示预后恶化,而有些研究^[47-49]发现骨转移对生存影响不明显。这种差异可能源于骨的免疫微环境^[45,47-49]和骨转移的生物学差异^[50]。但如果 ICIs 与 RANKL 抑制剂(地舒单抗)联合应用时,相比 ICIs 单药,抑制晚期 NSCLC 患者骨转移的进展效果更优,延长总生存期。

为提升骨转移相关 NSCLC 患者疗效,综合运用化疗联合其他治疗比如抗血管生成疗法、ICIs 和骨改良药物成为趋势^[51]。但骨转移的独特性,如特

表 2 肾功能不全患者双膦酸盐的剂量调整方案^[10]

药物名称	肌酐清除率 (mL/min)	药物推荐剂量 (mg)
唑来膦酸	>60	4.0
	50~60	3.5
	40~49	3.3
	30~39	3.0
	<30	-
帕米膦酸	>30	90.0*
	<30	-
伊班膦酸	50~80	6.0
	30~<50	4.0
	<30	2.0
因卡膦酸	>30	10.0
	<30	5.0

*帕米膦酸 90.0 mg 的推荐输注时间 2~4 h 或 ≥4 h; -为不推荐使用

定微环境、评估挑战以及生物学异质性和 PD-L1 的动态表达,使治疗过程复杂化,目前仍然难以给出前瞻性、个体化的针对骨转移瘤的方案。

4.2.3 靶向治疗 骨转移在 NSCLC 中与多器官转移、频繁的复发性突变及复杂基因异常相关。既往研究^[10]显示表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)对骨转移表现出治疗潜力,例如 TKIs 可以通过调节骨髓基质细胞(BMSC)降低破骨细胞的分化,从而延缓肿瘤骨转移病灶的骨破坏,进而减少 SREs,延长首次 SREs 时间;但出现骨转移仍是不良预后的独立危险因素。现行治疗倾向于整合靶向治疗、双膦酸盐及骨吸收抑制剂来优化治疗^[10]。

4.2.4 抗血管生成治疗 在 NSCLC 骨转移的抗血管生成治疗研究中,有研究^[10]揭示贝伐单抗对 NSCLC 骨转移的特异性疗效,贝伐单抗组患者的骨转移反应率和疾病控制率显著提高。对比先前关于唑来膦酸的研究,含贝伐单抗的化疗方案可能对骨转移反应率更高。

4.3 镇痛治疗

由于骨受累是癌症相关性疼痛的主要来源,也是晚期恶性肿瘤患者出现重度疼痛的主要原因^[52]。即便在肺癌骨转移确诊前,也有必要进行镇痛治疗以缓解疼痛。肺癌骨转移疼痛的处理应优先病因治疗、药物和非药物协同镇痛的原则,及早按阶梯、个体化给药,同时预防和控制药物不良反应。

病因治疗是指针对肺癌的抗肿瘤治疗,非药物治疗包括放疗、手术和介入治疗等局部治疗^[53-54]。对于局限性骨痛,可考虑局部放疗、神经阻滞术、椎体成形术或经皮消融术等。当骨转移痛局限于一处或少数几处时,也可以使用外照射的方法,疼痛部位行局部外照射的缓解率为 60%~85%^[10],具体可参见 4.4.1。本小节主要介绍肺癌骨转移疼痛的药物治疗。

4.3.1 疼痛评估 对于肺癌骨转移合并疼痛的患者,充分进行疼痛评估是镇痛治疗的前提。癌痛评估应遵循四大原则:常规、量化、全面、动态^[55]。常规评估中需特别注意鉴别是否有因病理性骨折或脊髓压迫等引起的爆发痛。量化评估有数字分级法、主诉疼痛程度分级法、面部表情评估量表法和简明疼痛评估量表等。

4.3.2 药物镇痛

4.3.2.1 非甾体类抗炎药和对乙酰氨基酚 轻度疼痛优选此类药物,常见的有阿司匹林、布洛芬和塞来昔布等。对乙酰氨基酚最大用量不宜超过 4 g/d。对于局部关节疼痛可外用 NSAIDs,如 1% 双氯芬酸钠凝胶,每日 4 次;或 1.3% 双氯芬酸贴剂,1~2 片/d。

4.3.2.2 阿片类药物 阿片类药物是肺癌骨转移患者中至重度疼痛的一线镇痛用药。这些药物可预防骨相关事件并提高生存质量。在疼痛得到有效缓解后,应考虑逐步减少或完全终止阿片类药物的使用。建议采用逐渐减量法,即每日按 10%~25% 的比例递减药物剂量,直至达到日剂量相当于 30 mg 口服吗啡的药量。此剂量水平维持 2 d 后,方可考虑停止阿片类药物治疗。阿片类药物剂量换算及不良反应及处理详见文献^[10] 报道。

4.3.2.3 辅助镇痛药 但若患者对阿片类药物的反应欠佳,则考虑联合辅助镇痛药物,也就是疼痛阶梯治疗的第三阶段。前述骨改良药物、糖皮质激素(如强的松、地塞米松)、局部麻醉药(如利多卡因)、抗癫痫类(如加巴喷丁、普瑞巴林)、镇痛性抗抑郁药(如度洛西汀、米那普伦)、靶向放射性核素药物(如镭-223)等均属于此类。针对肺癌骨转移骨痛,骨改良药物、糖皮质激素、靶向放射性核素药物的作用更有针对性,其他种类辅助镇痛药详见文献^[10] 报道。

骨改良药物可改善肿瘤骨组织的酸性微环境,遏制骨溶解,并减少镇痛药的使用量^[56]。因此,如肺癌骨转移的患者伴有强烈骨痛,我们推荐使用骨改良药物联合阿片类药物。糖皮质激素可能对阿

片类药物难治性骨痛患者有用,特别是晚期疾病或“疼痛危象”(指阿片类药物疗效不足且不断加重的重度疼痛)患者。骨靶向放射性药物可用于难治性多灶性骨痛患者,详见 4.4.2。

4.4 放射治疗

4.4.1 外照射 外照射是治疗单纯性骨转移的标准治疗,可使 50%~80% 的患者疼痛缓解,多达 1/3 的患者实现疼痛完全缓解。外照射前因进行评估体能状态评分,并明确骨转移灶的部位。对于单纯骨转移,美国放射肿瘤学会(ASTRO)和欧洲肿瘤内科学会(ESMO)^[57] 认为,单次 8 Gy 方案和分割方案的疼痛缓解效果相同,且可能更方便、性价比更高,即便有的患者需要再次外照射治疗。外照射适应证、剂量及分割方式见文献^[10] 报道。

4.4.2 立体定向放射治疗 近年来,SBRT 逐渐在临床普及,相比外照射提高了患者的局部控制率,SBRT 对小体积骨寡转移患者优势更为明显,可显著缓解骨转移引起的疼痛症状^[10],尤其是有椎骨转移。但 SBRT 也可能会增加椎骨压缩骨折的风险。因此,SBRT 应主要用于期望寿命较长(>6 个月),在标准疗程外照射后仍有骨痛或骨痛复发,并需要再次照射的患者。

4.4.3 骨靶向放射性核素 骨靶向放射性核素是放射性亲骨性分子,目前已获批用于缓解成骨性骨转移患者的疼痛。一般来讲,骨靶向放射性核素治疗更适用于经外照射和/或其他形式治疗后仍有疼痛或疼痛复发的多灶性骨痛患者,而不是作为初始治疗。

镭-89 (⁸⁹Sr) 是常用的放射性核素,能够发射 β 粒子,可有效缓解疼痛,缓解率为 40%~95%。关于 ⁸⁹Sr 的适应证、用法用量和禁忌证等,见文献^[10] 报道。此外,镭-223 (²²³Ra) 是一种新型的经静脉注射的骨靶向放射性同位素,可发射 α 粒子;目前在前列腺肿瘤骨转移研究中,总生存情况和首次出现症状性 SREs 的时间均得到改善。但在肺癌骨转移人群中的疗效仍待观察。

4.5 外科治疗

4.5.1 外科治疗目的 外科治疗主要目的在于缓解疼痛、减轻或避免运动系统功能受损或脊髓受压引起的一系列并发症、预防或治疗病理性骨折方法、提高生活质量从而间接延长患者生存期,与此同时,通过手术获得的骨转移病灶进行组织学诊断,也可指导后续治疗^[58]。

4.5.2 外科治疗适应证 骨转移的手术治疗通常仅用于有完全性病理性骨折或病理性骨折倾向的病



变,并且手术干预应符合治疗目标。对于严格选择的晚期癌症患者,即骨病变是原发部位以外唯一转移灶的患者,整块切除转移灶可使局部肿瘤控制最佳,持久缓解疼痛,并可能延长患者生存期。脊柱转移导致机械性不稳定时,可考虑手术干预;但除单纯性脊柱或胸骨受累的患者外,很少进行骨转移灶的根治性切除。

4.5.3 外科治疗的时机选择 当(1)确诊肺癌骨转移;(2)保守治疗后,骨破坏和/或疼痛症状仍持续加重;(3)已经出现病理性骨折;(4)保守治疗后,运动系统功能仍无法恢复;(5)出现神经压迫症状;(6)脊柱出现不稳定表现,容易发生截瘫风险;(7)骨转移病灶对放、化疗均不敏感时,建议采取外科治疗干预^[59-61]。

4.5.4 不同转移部位的外科治疗

4.5.4.1 长骨转移 病理性骨折是肺癌长骨转移瘤最严重的并发症,影响患者的日常活动和生活质量,可导致患者死亡等严重SREs。难以忍受的疼痛和病理性骨折是手术的明确指征^[62]。长骨以病灶位置不同区分,骨端病灶可选择行瘤段切除、假体重建;骨干病灶可考虑骨水泥填充内固定或节段假体重建。不同部位长骨转移瘤的手术方式应进行个体化选择^[63]。若其他治疗方式仍无法控制骨破坏,患者存在顽固性疼痛,主要血管、神经受累,广泛软组织侵犯,为提高生存质量可采用截肢手术^[60]。

4.5.4.2 脊柱转移 肺癌脊柱转移瘤手术以姑息性手术为主,手术旨在对脊髓和神经根减压以及重建脊柱稳定,从而减轻症状,提高生活质量,主要分为减压手术和减瘤手术,具体包括椎板切除减压术、经瘤椎体切除术、分离手术以及微创经皮椎体成形术等^[64-65]。但应避免单纯后路椎板减压术,防止加重脊柱不稳定。

4.5.4.3 骨盆转移 肺癌骨盆转移瘤以姑息性治疗为主,手术主要目的为最大可能切除肿瘤,减轻疼痛,恢复行走能力,提高生活质量。手术方式多选择去除肿瘤转移灶后用甲基丙烯酸甲酯(PMMA,又称骨水泥)成形。对于尚未累及髌臼的病变,可以选择植入物或骨水泥强化应力传导区;累及髌臼者,则可以考虑行全髌关节置换术;对于病变位于耻骨、坐骨等非应力传导区的病变,可行单纯切除术。

4.6 介入治疗

症状性肺癌骨转移瘤患者在接受外照射、外科、药物镇痛治疗后,仍会有部分患者疼痛并未缓

解或缓解不充分;或患者的期望寿命有限不适宜外科等综合治疗,骨转移瘤局部介入治疗可有效控制这类患者的局部症状,成为系统治疗的有力补充。各类介入治疗的适应证和禁忌证等见文献^[10]报道。

4.6.1 消融治疗 临床上常用的消融治疗包括射频消融、冷冻消融以及聚焦超声。消融治疗无外科手术指证的骨转移瘤安全、有效,可显著缓解疼痛、预防SREs发生,并可持久控制局部肿瘤^[66-68]。消融常用于治疗肺癌已经进展的骨转移患者;拒绝放疗或者放疗后仍有疼痛的患者。在美国国家综合癌症网络(NCCN)癌痛指南中,局部消融现已成为无骨科急症时转移性骨痛的推荐治疗。此外,姑息性治疗中也可使用骨转移瘤消融治疗代替手术,以保留承重骨的功能或防止其发生病理性骨折。

4.6.2 经皮骨成形术 既往,经皮骨水泥成形术仅用于不适合开放手术的患者,但最近影像学引导下的微创技术兴起,拓宽了经皮骨水泥成形术的应用范围,常与局部消融治疗联合,作为外科手术的替代方案之一^[69],适用于各种溶骨性骨原发肿瘤或骨转移瘤^[60]。消融治疗使病灶局部凝固性坏死,后续对消融区域进行骨水泥填充,加强了转移骨(特别是承重骨如椎体)的稳定性和支撑力。经皮骨水泥成形术降低了髌臼周围骨盆和股骨近端的骨转移灶的处理难度;在控制疼痛的同时,恢复转移骨的完整性,是预防SREs的有效方法^[70-71]。

4.6.3 近距离治疗 近距离放疗是将放射源置于需治疗区域内部或附近。发出的辐射通常仅在相对较短的距离内有活性,其优点在于可对肿瘤予以大剂量照射,同时减少周围正常组织的照射剂量。近距离治疗可用于缓解常规治疗失败或抵抗后的骨转移疼痛,可改善疼痛症状,肿瘤局部控制良好^[72],因其为微创操作,并发症可控;在临床中可与骨水泥治疗协同应用。我国用于肺癌骨转移的放射源一般为碘-125。需要注意的是,近距离治疗需要侵入性操作,因此必须权衡治疗益处与可能产生的并发症。

4.7 心理支持治疗

肺癌患者抑郁患病率是所有恶性肿瘤中发病率最高的^[10],因此,有效的心理支持对于肺癌骨转移综合干预也是必要的。心理支持主要为心理-社会干预,包括认知-行为学、家庭支持以及CALM(managing cancer and living meaningfully)治疗,这些已被证实是缓解痛苦、改善生活质量的有效措施之一。如患者合并焦虑抑郁障碍,可联合精神药物

治疗,特别是重度焦虑抑郁障碍患者。

利益冲突:无。

《中国肺癌骨转移临床诊疗指南(2024年版)》编写委员会名单

主编:支修益(首都医科大学宣武医院胸外科),王洁(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科)

执笔:赵军(北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室胸部肿瘤内一科)

成员(按姓氏汉语拼音排序)

曹宝山(北京大学第三医院肿瘤化疗与放射病科),陈麦林(北京肿瘤医院医学影像科),段建春(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科/中国医学科学院肿瘤医院山西医院内科),冀敬(复旦大学肿瘤医院影像科),郭锐(北京肿瘤医院核医学科),胡牧(首都医科大学附属北京友谊医院胸外科),胡攀攀(北京大学第三医院骨科),李东(北京京西肿瘤医院影像介入诊疗中心),李琳(北京医院肿瘤内科),李因(北京肿瘤医院核医学科),李晓燕(首都医科大学附属北京天坛医院肿瘤内科),刘玉良(北京大学肿瘤医院影像科),柳晨(北京大学肿瘤医院介入科),牛晓辉(北京积水潭医院骨肿瘤科),潘峰(北京大学人民医院影像科),石安辉(北京肿瘤医院放射治疗科),孙昆昆(北京大学人民医院病理科),唐丽丽(北京肿瘤医院康复科),唐威(中国医学科学院肿瘤医院影像诊断科),万蕊(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科),王静静(北京肿瘤医院胸部肿瘤内科),王娟(北京大学首钢医院影像科),韦峰(北京大学第三医院骨科),徐蔚然(首都医科大学附属北京天坛医院肿瘤内科),易福梅(北京大学第三医院肿瘤化疗与放射科),张建新(中国医学科学院肿瘤医院山西医院/山西省肿瘤医院医学影像科),周舒畅(华中科技大学附属同济医院放射科),周永(新疆医科大学附属肿瘤医院影像诊断中心),朱翔(北京大学医学部病理学系/北京大学第三医院病理科)

参考文献

- Hong S, Youk T, Lee SJ, *et al.* Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: A Korean nationwide health insurance database study. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0234927.
- Guo X, Ma W, Wu H, *et al.* Synchronous bone metastasis in lung cancer: Retrospective study of a single center of 15, 716 patients from Tianjin, China. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 613.
- Nakahara Y, Hosomi Y, Shibuya M, *et al.* Multicenter study of zoledronic acid administration in non-small-cell lung cancer patients with bone metastasis: Thoracic oncology research group (TORG) 1017. *Mol Clin Oncol*, 2019, 11(4): 349-353.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- Okamoto K. Role of RANKL in cancer development and metastasis. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 71-81.
- Li B, Wang P, Jiao J, *et al.* Roles of the RANKL-RANK axis in immunity-implications for pathogenesis and treatment of bone metastasis. *Front Immunol*, 2022, 13: 824117.
- Qu X, Huang X, Yan W, *et al.* A meta-analysis of 18FDG-PET-CT, 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*, 2012, 81(5): 1007-1015.
- D'Addario G, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2009, 20 Suppl 4: 68-70.
- Liu T, Cheng T, Xu W, *et al.* A meta-analysis of 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with breast cancer. *Skeletal Radiol*, 2011, 40(5): 523-531.
- 董智, 赵军, 柳晨, 等. 肺癌骨转移诊疗专家共识(2019版). *中国肺癌杂志*, 2019, 22(4): 187-207.
- Zhi XY, Wu YL, Bu H, *et al.* Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2011). *J Thorac Dis*, 2012, 4(1): 88-101.
- 江泽飞, 宋三泰, 于世英, 等. 乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识(2008版). *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(2): 156-159.
- Yang HL, Liu T, Wang XM, *et al.* Diagnosis of bone metastases: A meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol*, 2011, 21(12): 2604-2617.
- Dong Y, Zheng S, Machida H, *et al.* Differential diagnosis of osteoblastic metastases from bone islands in patients with lung cancer by single-source dual-energy CT: Advantages of spectral CT imaging. *Eur J Radiol*, 2015, 84(5): 901-907.
- Luo H, Zou L, Yang Q, *et al.* Spectral CT assists differentiation of osteoblastic bone metastasis from bone island in newly diagnosed cancer patients. *Eur Radiol*, 2024, 34(1): 60-68.
- Shao G, Gu W, Guo M, *et al.* Clinical study of 99mTc-3P-RGD2 peptide imaging in osteolytic bone metastasis. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 75587-75596.
- Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, *et al.* Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 177(1): 229-236.
- Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, *et al.* Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2942-2953.
- Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, *et al.* Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol*, 2005, 55(1): 33-40.
- Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: A new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther*, 2003, 25(11): 2669-2708.
- Lopez-Olivo MA, Shah NA, Pratt G, *et al.* Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*, 2012, 20(11): 2985-2998.
- Saba N, Khuri F. The role of bisphosphonates in the management of advanced cancer with a focus on non-small-cell lung cancer. Part 1: Mechanisms of action, role of biomarkers and preclinical applications. *Oncol*, 2005, 68(1): 10-17.

- 23 游如旭,张聪,张玉. 骨质疏松症治疗药物合理应用专家共识(2023). 中国医院药学杂志, 2024, URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20240226.0954.006.html>.
- 24 Jiang Z, Shao Z, Zhang Q, *et al.* Efficacy and safety of denosumab from a phase III, randomized, active-controlled study compared with zoledronic acid in patients of asian ancestry with bone metastases from solid tumors. *JCO*, 2016, 34(15_suppl): 10116-10116.
- 25 李中梨,王剑锋,张文学. 因卡膦酸钠与唑来膦酸治疗癌性骨转移性疼痛的疗效比较. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(1): 115-117.
- 26 中国抗癌协会泌尿男生殖系统肿瘤专业委员会. 肾癌骨转移临床诊疗专家共识(2021版). *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(10): 1007-1015.
- 27 Henry DH, Costa L, Goldwasser F, *et al.* Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *JCO*, 2011, 29(9): 1125-1132.
- 28 Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, *et al.* Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: An analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer*, 2014, 22(3): 679-687.
- 29 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. *Eur J Cancer*, 2012, 48(16): 3082-3092.
- 30 Fizazi K, Lipton A, Mariette X, *et al.* Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol*, 2009, 27(10): 1564-1571.
- 31 Martin M, Bell R, Bourgeois H, *et al.* Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: Results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(17): 4841-4849.
- 32 Niu X, Wei F, Tu C, *et al.* Efficacy and safety of JMT103 in patients with giant cell tumor of bone: A multicenter, single-arm, open-label, phase I b/II study. *JCO*, 2021, 39(15_suppl): 11526-11526.
- 33 Mancini I, Dumon JC, Body JJ. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: A pilot study. *J Clin Oncol*, 2004, 22(17): 3587-3592.
- 34 Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, *et al.* Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ*, 2003, 327(7413): 469.
- 35 Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK, *et al.* Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases: A systematic review. *Support Care Cancer*, 2021, 29(2): 925-943.
- 36 Anderson K, Ismaila N, Kyle RA. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update summary. *JOP*, 2018, 14(4): 266-269.
- 37 Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, *et al.* Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35): 5132-5139.
- 38 Fizazi K, Carducci M, Smith M, *et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet*, 2011, 377(9768): 813-822.
- 39 Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, *et al.* Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res*, 2015, 94(4): 534-539.
- 40 Bamias A, Kastiris E, Bama C, *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34): 8580-8587.
- 41 Van Poznak CH, Unger JM, Darke AK, *et al.* Association of osteonecrosis of the jaw with zoledronic acid treatment for bone metastases in patients with cancer. *JAMA Oncol*, 2021, 7(2): 246-254.
- 42 Zuradelli M, Masci G, Biancofiore G, *et al.* High incidence of hypocalcemia and serum creatinine increase in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Oncologist*, 2009, 14(5): 548-556.
- 43 Body JJ, Bone HG, de Boer RH, *et al.* Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer*, 2015, 51(13): 1812-1821.
- 44 Nistor CE, Ciuche A, Cucu AP, *et al.* Management of lung cancer presenting with solitary bone metastasis. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(10): 1463.
- 45 Landi L, D'Inca F, Gelibter A, *et al.* Bone metastases and immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 316.
- 46 Huang Y, Zhu L, Guo T, *et al.* Metastatic sites as predictors in advanced NSCLC treated with PD-1 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(5): 1278-1287.
- 47 Li X, Wang L, Chen S, *et al.* Adverse impact of bone metastases on clinical outcomes of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Thorac Cancer*, 2020, 11(10): 2812-2819.
- 48 Baschuk N, Rautela J, Parker BS. Bone specific immunity and its impact on metastasis. *Bonekey Rep*, 2015, 4: 665.
- 49 Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*, 2004, 350(16): 1655-1664.
- 50 Pontarollo G, Confavreux CB, Pialat JB, *et al.* Bone decalcification to assess programmed cell death ligand 1 expression in bone metastases of non-small cell lung cancers. *J Bone Oncol*, 2020, 21: 100275.
- 51 Kimachi K, Kajiya H, Nakayama S, *et al.* Zoledronic acid inhibits RANK expression and migration of osteoclast precursors during osteoclastogenesis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2011, 383(3): 297-308.
- 52 Portenoy RK. Tolerance to opioid analgesics: Clinical aspects. *Cancer Surv*, 1994, 21: 49-65.
- 53 Sgalambro F, Zugaro L, Bruno F, *et al.* Interventional radiology in the management of metastases and bone tumors. *J Clin Med*, 2022, 11(12): 3265.
- 54 Filippiadis DK, Yevich S, Deschamps F, *et al.* The role of ablation in cancer pain relief. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(12): 105.
- 55 国家中医药局办公室, 国家卫生健康委办公厅. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版). *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(10): 937-944.
- 56 Colosia A, Njue A, Bajwa Z, *et al.* The burden of metastatic cancer-induced bone pain: A narrative review. *J Pain Res*, 2022, 15: 3399-3412.
- 57 Coleman R, Hadji P, Body JJ, *et al.* Bone health in cancer: ESMO

- clinical practice guidelines. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1650-1663.
- 58 Guzik G. Quality of life of patients after surgical treatment of cervical spine metastases. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17: 315.
- 59 Fan Y, Zhou X, Wang H, *et al*. The timing of surgical intervention in the treatment of complete motor paralysis in patients with spinal metastasis. *Eur Spine J*, 2016, 25(12): 4060-4066.
- 60 Malviya A, Gerrand C. Evidence for orthopaedic surgery in the treatment of metastatic bone disease of the extremities: A review article. *Palliat Med*, 2012, 26(6): 788-796.
- 61 Hirota R, Teramoto A, Iesato N, *et al*. Ten-year trends in the treatment and intervention timing for patients with metastatic spinal tumors: A retrospective observational study. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 26.
- 62 Szendrői M, Antal I, Szendrői A, *et al*. Diagnostic algorithm, prognostic factors and surgical treatment of metastatic cancer diseases of the long bones and spine. *EFORT Open Rev*, 2017, 2(9): 372-381.
- 63 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组. 四肢骨转移瘤外科治疗指南. *中华骨科杂志*, 2019, 39(24): 1485-1495.
- 64 Park SJ, Lee CS, Chung SS. Surgical results of metastatic spinal cord compression (MSCC) from non-small cell lung cancer (NSCLC): Analysis of functional outcome, survival time, and complication. *Spine J*, 2016, 16(3): 322-328.
- 65 Bate BG, Khan NR, Kimball BY, *et al*. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases with or without separation surgery. *SPI*, 2015, 22(4): 409-415.
- 66 Pusceddu C, Dessì G, Melis L, *et al*. Combined microwave ablation and osteosynthesis for long bone metastases. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(8): 825.
- 67 Colonna S, Bianconi A, Cofano F, *et al*. Radiofrequency ablation in vertebral body metastasis with and without percutaneous cement augmentation: A systematic review addressing the need for SPINE stability evaluation. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(6): 1164.
- 68 Moynagh MR, Kurup AN, Callstrom MR. Thermal ablation of bone metastases. *Semin Intervent Radiol*, 2018, 35(4): 299-308.
- 69 Sayed D, Jacobs D, Sowder T, *et al*. Spinal radiofrequency ablation combined with cement augmentation for painful spinal vertebral metastasis: A single-center prospective study. *Pain Physician*, 2019, 22(5): E441-E449.
- 70 Sas A, Van Camp D, Lauwers B, *et al*. Cement augmentation of metastatic lesions in the proximal femur can improve bone strength. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2020, 104: 103648.
- 71 Buy X, Catena V, Roubaud G, *et al*. Image-guided bone consolidation in oncology. *Semin Intervent Radiol*, 2018, 35(4): 221-228.
- 72 Yao Y, Li Z, Jiao D, *et al*. Palliative local treatment of bone metastases by 125I seed brachytherapy under DynaCT guidance: Single-center experience. *Diagn Interv Radiol*, 2021, 27(4): 558-563.

收稿日期: 2024-02-24 修回日期: 2024-03-27
本文编辑: 刘雪梅