

应用唑来膦酸预防实体瘤骨相关事件的疗效及生存研究

张克斌, 杜 杰, 彭 英

(水矿控股集团有限责任公司总医院肿瘤科, 贵州 六盘水 553001)

摘要:目的 探讨应用唑来膦酸(ZOL)前瞻性早期干预实体瘤骨转移、骨相关事件(SREs)的疗效,及对无骨转移、无 SREs 生存期(TTPS)、总生存期(OS)的影响。方法 选择 2016 年 1 月–2020 年 12 月 165 例在本院治疗结束的患者,按照随机 1:2 法分为观察组 55 例,为治疗结束即使用 ZOL 预防骨转移的患者,对照组 110 例为同期治疗结束的、不使用 ZOL、定期随访的患者。观察两组骨转移及 SREs 发生的比率及与生存的关系。结果 观察组骨转移 3 例(5.45%)、SREs 2 例(3.64%),分别低于对照组的 26 例(23.85%)、19 例(17.43%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 OS 和中位无进展生存期(MST)经 Log-rank 法比较无差异。观察组 1~5 年的 TTPS 和中位无骨转移生存期(MPST)分别为 87%、62%、31%、13%、0 和 29.0 个月(95%CI: 25.371~32.629),与对照组的 78%、55%、27%、2%、0 和 26.0 个月(95%CI: 21.717~30.283)比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.155, P=0.040$)。结论 尚未发生骨转移的实体瘤患者,在抗肿瘤专科治疗结束后,早期使用 ZOL 预防治疗,能使骨转移、SREs 减少, TTPS 延长。应用 ZOL 预防实体瘤骨转移、SREs 有效,对无进展生存有益。

关键词: 实体瘤; 骨转移; 唑来膦酸; 骨相关事件; 无 SREs 生存期

中图分类号: R738.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.01.018

文章编号: 1006-1959(2024)01-0109-06

Study on the Efficacy and Survival of Zoledronic Acid in Preventing Skeletal Related Events in Solid Tumors

ZHANG Ke-bin, DU Jie, PENG Ying

(Department of Oncology, General Hospital of Shuikuang Holding Group Co., Ltd., Liupanshui 553001, Guizhou, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of zoledronic acid (ZOL) for a prospective early intervention in solid tumor bone metastasis, skeletal related events (SREs), and the effects on non-metastatic, non-SREs time to progress survival (TTPS), and overall survival (OS). **Methods** A total of 165 patients who were enrolled in our hospital from January 2016 to December 2020 were randomly divided into observation group (55 patients) and control group (110 patients) by 1:2 method. The patients in the observation group were treated with ZOL to prevent bone metastasis at the end of treatment, while the patients in the control group were treated without ZOL and followed up regularly at the end of the same period. The incidence of bone metastasis and SREs in the two groups and their relationship with survival were observed. **Results** There were 3 cases (5.45%) of bone metastasis and 2 cases (3.64%) of SREs in the observation group, which were lower than 26 cases (23.85%) and 19 cases (17.43%) in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no difference in OS and median survival time (MST) between the two groups by Log-rank method. The 1–5-year TTPS and median progress survival time (MPST) were 87%, 62%, 31%, 13%, 0 and 29.0 months (95%CI: 25.371–32.629) in the observation group, and 78%, 55%, 27%, 2%, 0 and 26.0 months (95%CI: 21.717–30.283) in the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=4.155, P=0.040$). **Conclusion** For patients with solid tumors that have not yet developed bone metastases, early use of ZOL prophylaxis after the end of anti-tumor specialist treatment can reduce the incidence of bone metastases and SREs, and prolong TTPS. Therefore, the application of ZOL to prevent solid tumor bone metastasis and SREs is effective and beneficial to progression-free survival.

Key words: Solid tumor; Bone metastasis; Zoledronic acid; Skeletal related events; Non-SREs time to progress

近年来,随着恶性肿瘤,尤其实体瘤的发病率逐年增加^[1],晚期骨转移常见,导致骨相关事件(Skeletal-related events, SREs)发生。SREs 是指骨转移导致的骨并发症,如病理性骨折、脊髓压迫甚至截瘫、需行骨放射治疗、需行骨科手术以复位骨折或矫正脊柱畸形等。SREs 缩短了患者的生存期,严重影响

了患者的生活质量(quality of life, QOL)^[2],故有必要干预 SREs 的发生。唑来膦酸(Zoledronic acid, ZOL)等骨修饰剂能抑制破骨细胞活动、抑制骨重吸收、阻断破骨细胞对软骨和矿化骨的破坏、抗肿瘤、减少骨钙释放^[3],既往均在有骨转移后使用^[4],而临床研究证实 I 期实体瘤就存在微转移^[5],故可用 ZOL 早期干预治疗。本研究收集了尚未发生骨转移的实体瘤病例,对比研究预防使用 ZOL 后的疗效及与生存的关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月–2020 年 12 月在贵州水矿控股集团有限责任公司总医院治疗结束的实

基金项目: 贵州省六盘水市科技局 2019 年社会攻关项目(编号: 52020-2019-0-1-14)

作者简介: 张克斌(1968.11–),女,湖南桂阳县人,硕士,主任医师,主要从事恶性肿瘤综合治疗临床研究

体瘤患者 165 例。本研究经我院伦理委员会审批,研究对象签署知情同意书。采取简单随机 1:2 比例分组法,分为观察组 55 例和对照组 110 例。观察组给予 ZOL 预防治疗,最多使用 12 次;对照组为定期随访的不使用 ZOL 及其它骨修饰剂预防治疗的患者。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 入组标准 ①年龄 18~80 岁;②经细胞学或组织病理学证实为实体瘤,肿瘤专科治疗结束的患者;③影像检查(X 片、CT、MRI、骨扫描或 PET-CT)排除骨转移;④预期生存时间大于半年;⑤一般状况评分(PS 评分):小于 2 分;⑥无严重内科疾病,心肺等重要脏器功能基本正常;⑦肾功能基本正常:肌酐清除率 ≥ 60 ml/min 或血清肌酐小于正常值上限的 1.5 倍;⑧无齿龈及下颌骨病变,1 个月内无拔牙;⑨定期随访、依从性好、能遵守研究规定。

1.2.2 排除标准 ①对 ZOL 等双膦酸盐类及其成份过敏;②有急性感染或严重未控的内科疾病;③儿童患者;④哺乳或妊娠期妇女;⑤近期拔牙、齿龈和下颌骨病变尚未治愈;⑥研究者认为不宜参加本试验。

1.3 方法 观察组使用注射用唑来膦酸(扬子江药业股份有限公司,国药准字 H20041974,规格:4 mg/支) 4 mg,用 100 ml 0.9%氯化钠注射液稀释后,15~30 min 内静脉滴注,每 3~12 个月 1 次。对照组:定期复查。

1.4 疗效评价 通过 X 片、CT、MRI、骨扫描、PET-CT 检查,观察组未发现骨转移则视为治疗有效。生存指标:总生存时间(overall survival, OS)、中位生存期(median survival time, MST)、无骨转移进展时间(no bone metastasis of time to progress, NBMTTP)、无骨转移进展生存时间(no bone metastasis of time to progress survival, NBMTTPS)、中位进展生存期(median progress survival time, MPST)。OS 定义为从患者明确诊断开始直至死亡或末次随诊的时间。NBMTTP 指患者治疗结束时至任何有证据的骨转移进展之间的时间。如发生患者失访、原因不明的死亡,则 NBMTTP 计算到此时为止。NBMTTPS 简称 TTPS,定义为从治疗结束入组开始到肿瘤发生骨转移进展时患者的生存时间。比较两组发生骨转移、SREs 情况,分析治疗效果,并分析两组疗效与 TTPS、OS 的关系。定期门诊随访和复查,随访内容主要为有无骨转移的症状、体征,并通过相应影像资料证实或排除。患者从肿瘤专科治疗结束后,每 3 个月复查 1 次共 2 年、每半年复查 1 次共 2 年,直

至每年复查 1 次。

1.5 结果评定 比较两组发生骨转移、SREs 情况,分析治疗效果,并比较两组疗效与 TTPS、OS 的关系。

1.6 随访 定期门诊随访和复查,随访内容主要为有无骨转移的症状、体征,并相应影像资料证实或排除。患者从肿瘤专科治疗结束后,每 3 个月复查 1 次共 2 年、每半年复查 1 次共 2 年、直至每年复查 1 次。

1.7 统计学方法 用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,描述性分析法分析计数资料,比较构成比,组间比较采用 χ^2 检验;寿命表法计算 1~5 年的生存率, Kaplan-Meier 法计算中位生存期,生存曲线用 Log-rank 法并行组间比较检验;多因素预后分析用 Cox 回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例资料结果 165 例患者中男 45 例,女 120 例;年龄 26~78 岁,中位数 52.00 岁。观察组 55 例,男 11 例,女 44 例;对照组 110 例,男 34 例,女 76 例。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究可比。自 2016 年 6 月~2021 年 6 月共随访 1 年 6 个月~5 年 6 个月。其中完成随访 164 例,1 例因患者及家属不接听电话致失访,随访率 99.39%,中位随访时间 37 个月。两组病种、分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 观察组使用唑来膦酸情况 55 例观察组患者中,按计划完成用药 11 例,占 20.00%,至少完成 1 次 ZOL 预防用药 44 例。未按计划使用的原因:发热等不良反应所致共 26 例;2 例因骨转移改为治疗用药,1 例因原发灶进展(阴道流血)终止用药等,共 18 例。具体使用唑来膦酸次数见表 2。

2.3 两组发生骨转移、SREs 情况 全组 165 例患者中,可行骨转移、SREs 分析的 164 例。两组发生骨转移及 SREs 比较,差异有统计学意义($\chi^2=10.792$ 、8.284。 $P=0.005$ 、0.016),见表 3。

2.4 两组 TTPS、OS 情况比较 可评价生存的 164 例患者中,两组 TTPS 和 MPST 比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.155$, $P=0.040$),见图 1。两组 OS 和 MST 比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.347$, $P=0.246$),见图 2、表 4。

2.5 多因素分析 用 Cox 回归模型行多因素分析,年龄、性别、分期、预防用 ZOL 次数、输注 ZOL 后是否预防骨转移对 OS、TTPS 均无影响,见表 5、表 6。

表 1 两组实体瘤患者病例资料比较(n)

项目		观察组	对照组	χ^2	P	项目		观察组	对照组	χ^2	P
		($n=55$)	($n=110$)					($n=55$)	($n=110$)		
性别	男性	11	34	2.278	0.131	病种	肺癌	2	25	1.917	0.166
	女性	44	76				大肠癌	13	19		
年龄(岁)	青年(≤ 44)	9	20	4.673	0.097		宫颈癌等	20	40		
	中年(45~59)	35	52				乳腺癌	16	12		
	老年(≥ 60)	11	38				胃癌	1	5		
分期	I	12	33	5.887	0.117		食管癌	0	1		
	II	26	40				头颈部癌	2	6		
	III	16	27				膀胱癌	0	2		
	IV	1	10				胸腺瘤	1	0		

表 2 观察组使用唑来膦酸的情况[n(%)]

使用次数	理论该使 用的人数	实际使用 人数	欠缺用药 人数	用药完全 人数	使用次数	理论该使 用的人数	实际使用 人数	欠缺用药 人数	用药完全 人数
1	6(10.91)	17(30.91)	5(9.10)	6(10.91)	8	6(10.91)	0	6(10.91)	0
2	4(7.27)	13(23.64)	5(9.10)	1(1.82)	9	6(10.91)	2(3.64)	2(3.64)	2(3.64)
3	1(1.82)	11(20.00)	4(7.27)	1(1.82)	10	7(12.73)	0	1(1.82)	0
4	2(3.64)	8(14.55)	8(14.55)	0	11	3(5.45)	0	2(3.64)	0
5	7(12.73)	1(1.82)	1(1.82)	0	12	5(9.10)	0	0	0
6	5(9.10)	3(5.45)	5(9.10)	1(1.82)	合计	55例376次	55例149次	44例227次	11例35次
7	3(5.45)	0	5(9.10)	0					

表 3 两组发生骨转移、骨相关事件比较[n(%)]

组别	骨转移		骨相关事件	
	有	无	有	无
观察组	3(5.45)	52(94.55)	2(3.64)	53(96.36)
对照组	26(23.85)	83(76.15)	19(17.43)	90(82.57)
χ^2	10.792		8.284	
P	0.005		0.016	

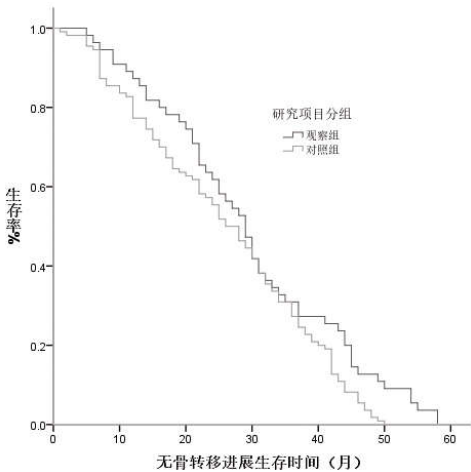


图 1 两组无骨转移进展生存曲线

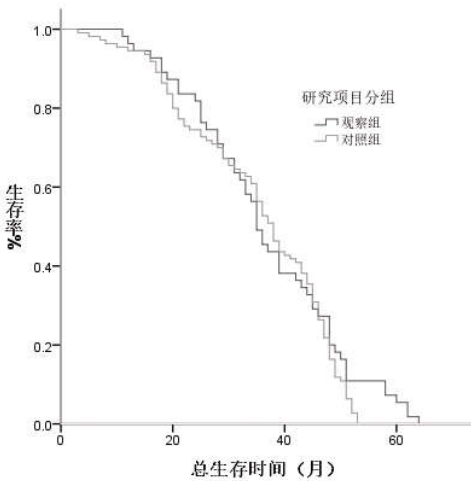


图 2 两组总生存曲线

表 4 两组总生存(OS)、肿瘤无骨转移进展生存(TTPS)比较

组别	n	MST(95%CI)月	OS(%)					χ^2	P	MPST(95%CI)月	TTPS(%)					χ^2	P
			1	2	3	4	5				1	2	3	4	5		
观察组	55	35(31.886~38.114)	96	82	45	20	5	1.347	0.246	29(25.371~32.629)	87	62	31	13	0	4.155	0.040
对照组	109	38(35.086~40.914)	95	75	53	17	0			26(21.717~30.283)	78	55	27	2	0		

表 5 影响总生存因素的 Cox 回归分析

影响因素	回归系数	wald	P	相对危险度	95%CI
性别(男 vs.女)	-0.047	0.015	0.904	0.945	0.445~2.046
年龄(青年 vs.中年 vs.老年)	0.196	0.779	0.377	1.217	0.787~1.881
分期[早期(Ⅰ+Ⅱ)vs.中晚期(Ⅲ+Ⅳ)]	-0.046	0.018	0.894	0.955	0.484~1.884
观察组骨转移(是 vs.否)	0.214	0.110	0.741	1.239	0.348~4.405
用唑来膦酸次数(少 vs.中 vs.多次)	-0.386	1.907	0.167	0.680	0.393~1.176

表 6 影响无骨转移进展生存因素的 Cox 回归分析

影响因素	回归系数	wald	P	相对危险度	95%CI
性别(男 vs.女)	-0.074	0.034	0.854	0.929	0.424~2.036
年龄(青年 vs.中年 vs.老年)	0.264	1.355	0.244	1.302	0.835~2.029
分期[早期(Ⅰ+Ⅱ)vs.中晚期(Ⅲ+Ⅳ)]	-0.036	0.010	0.919	0.964	0.478~1.946
观察组骨转移(是 vs.否)	0.526	0.618	0.432	0.591	0.159~2.195
用唑来膦酸次数(少 vs.中 vs.多次)	-0.414	2.224	0.136	0.661	0.384~1.139

3 讨论

近年来,恶性肿瘤的发病率逐年增加,骨转移、SREs 发生率也相应上升。发生 SREs 后患者预后较差,生存率下降,新发骨事件风险增高,引起骨痛等临床症状,严重影响了患者的生活质量,缩短了生存期。故有必要干预实体瘤 SREs 的发生,延长生存期,提高治疗水平。骨是实体瘤主要的血行转移部位之一^[6],其主要的转移机制是红骨髓血窦内径长且容量大,能降低血流速度,利于转移肿瘤细胞定植于内^[7],并促使破骨细胞进一步活化,引起骨吸收、骨质破坏,从而破骨细胞与成骨细胞的平衡失调,并且激活多种信号通路^[8-11],加剧骨微环境的破坏。同时肿瘤细胞及炎症细胞分泌致痛介质,刺激末梢神经,引起顽固性疼痛。骨修饰剂是能抑制破骨细胞活化、减少骨吸收、促进骨形成、重塑骨结构的药物,包括地诺单抗及双膦酸盐类如 ZOL。作为在同类药物中活性最强的第三代双膦酸盐类药物的 ZOL,对骨质中的羟基磷灰石具有高亲和力,可通过抑制甲羟戊酸途径关键酶(法尼基焦磷酸合酶)的合成^[12],诱导破骨细胞凋亡,通过核因子(NF)- κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶信号通路下调 NF- κ B 受体活

化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)的表达抑制破骨细胞活动^[13],从而使破骨细胞活动减少、骨钙释放降低,骨破坏减少。通过上调干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和白细胞介素 18 的表达促进肿瘤细胞凋亡并抑制其侵袭^[14],通过抑制静脉内皮细胞增殖和 VEGF 诱导的血管生成而抗肿瘤血管^[15],通过调节 Ca^{2+} /钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核因子信号通路和白细胞介素 2 信号通路调节免疫微环境抑制肿瘤细胞活性^[16],从而抑制肿瘤细胞释放的各种刺激因子,骨痛缓解,并且发现在体内外均具有直接抗肿瘤活性的作用等^[17]。既往的临床研究及临床应用均在有骨转移发生后使用,且发现地诺单抗在治疗骨转移、防止 SREs 发生的有效性避免肾毒性方面优于 ZOL^[18],但因前者价格较昂贵而使用受限^[19]。而恶性肿瘤可视为全身性疾病,已有研究证实在 I 期的病例中就有微转移存在,故可行早期骨修饰剂干预治疗,尽可能预防 SREs 的发生。将 ZOL 预防性用于实体瘤患者已有研究,但尚无一致结论^[20-22]。

Coleman R 等研究^[20]提示,ZOL 用于早期乳腺癌,能够降低骨转移的发生,但不能改善 OS 和无疾

病生存。徐丹等^[21]研究了发生骨转移风险较高的中晚期乳腺癌,经 ZOL 预防治疗,降低了骨转移的发生率。本研究结果显示,预防使用 ZOL 的观察组患者,与同期对照组相比,发生骨转移、SREs 明显较低,并使 TTPS 延长,OS 并无明显差异。本研究中观察组乳腺癌患者占比为 29%,约为 1/3,在一定程度上可认为结果与以上研究相似。生存研究方面略有区别之处在于,本研究中无骨转移生存指从治疗结束入组开始到肿瘤发生骨转移进展时患者的生存时间,较既往研究^[20]的无疾病进展生存内涵更具体,排除了肝转移、脑转移等其它部位转移的干扰,可以更好地体现药物的预期作用。焦咪^[22]将 ZOL 用于 III B/IV 期肺癌患者,与对照组相比,骨转移的发生时间及发生率,无进展生存、OS 均没有明显差异。本研究中观察组肺癌患者占比为 3.7%,且 IV 患者较少,占 1.8%,故尚不能认为本研究与既往研究结论不一致。

按药物说明书,ZOL 在治疗女性绝经期的骨质疏松时,可 1 年使用 1 次。当有骨转移时,ZOL 为每个月使用 1 次。治疗高钙血症时,再次治疗必须与前一次至少间隔 7~10 d。而预防用药,尚无明确的规定。Coleman R 等^[20]每 3~4 周静脉注射 4 mg/次,共 6 次,然后每 3 个月注射 8 次,随后每 6 个月注射 5 次,共治疗 5 年。徐丹等^[21]半年使用 1 次,连续使用 3 年,至少使用 1 年(2 次)。本研究将 ZOL 按随访周期间断给药,即第 1~2 年每 3 个月 1 次、第 3~4 年每半年 1 次、第 5 年后每年 1 次,至少用药 1 次。因此,患者不用单独到医院使用药物,不增加就医负担,且随着患者复发转移的风险降低逐渐减少用药频率,更为科学合理。

本研究结果显示,预防使用 ZOL 的观察组患者与同期对照组相比,发生骨转移、SREs 明显较低,TTPS 延长,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组的 OS 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。说明预防性使用 ZOL 可以使入组时无骨转移的实体瘤患者,在专科治疗结束后,发生骨转移显著减少,相应 SREs 风险降低,印证了预期假设,与文献报道一致^[12]。并延长了 TTPS,使患者得到生存获益。

但经 Cox 回归模型多因素分析,未发现年龄、性别、分期、使用 ZOL 次数、输注 ZOL 后是否预防骨转移影响 TTPS 及 OS。且观察组在观察期内发生骨转移的病例仅 3 例,病例数过少,需进一步扩大样本

量、延长观察时间,方能得出准确科学的结论。还有部分患者因各种原因 ZOL 的使用周期未严格按照计划执行,有 17 例(30.91%)使用 ZOL 仅 1 次,这可能会对预期结果研判的可靠性有一定程度的影响。同时,仅笼统比较实体瘤患者,未细分病种、分期。由以上研究可以认为,尚未发生骨转移的实体瘤患者,在针对肿瘤的专科治疗结束后,经按随访周期早期输注 ZOL 预防骨转移的发生,可使骨转移、SREs 的发生率降低,并延长了患者的无骨转移生存期。应用 ZOL 预防实体瘤骨转移、SREs 有效,对无进展生存有益。

参考文献:

- [1]曹毛毛,陈万青.GLOBOCAN2020 全球癌症统计数据解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(3):63-69.
- [2]夏晨波,沈国华,钱万锋.骨转移瘤的多学科诊疗模式探讨[J].浙江临床医学,2020,22(9):1379-1381.
- [3]张克斌,杜杰,彭英.早期应用唑来膦酸干预实体瘤骨相关事件对血清钙等生化指标的影响[J].山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报,2022,43(6):446-449.
- [4]北京医学奖励基金会肺癌青年专家委员会,中国胸外科肺癌联盟.肺癌骨转移诊疗专家共识(2019 版)[J].中国肺癌杂志,2019,22(4):187-207.
- [5]裴艳志,聂美楠,姜腾蛟,等. I 期非小细胞肺癌 SLC 及其受体 CCR7 的表达与淋巴结微转移关系 [J]. 黑龙江医药科学,2020,43(6):1-3.
- [6]Bonetto R,Tallet A,Melot A,et al.The management of bone metastasis[J].Bull Cancer,2017,104(6):585-592.
- [7]Mu LL,Ke F,Guo XL,et al.Neoplasms in the bone marrow niches: disturbance of the microecosystem [J].Int J Hematol,2017,105(5):558-565.
- [8]Zhuang XQ,Zhang H,Li XY,et al.Differential effects on lung and bone metastasis of breast cancer by Wnt signalling inhibitor DKK1[J].Nat Cell Biol,2017,19(10):1274-1285.
- [9]Grudowska A,Czaplińska D,Polom W,et al.Tetraspanin CD151 mediates communication between PC3 prostate cancer cells and osteoblasts[J].Acta Biochim Pol,2017,64(1):135-141.
- [10]Wang H,Tian L,Liu J,et al.The osteogenic Niche is a calcium reservoir of bone micrometastases and confers unexpected therapeutic vulnerability[J].Cancer Cell,2018,34(5):823-839.e7.
- [11]Esposito M,Guise T,Kang YB.The biology of bone metastasis[J].Cold Spring Harb Perspect Med,2018,8(6): a031252.
- [12]Creamers S,Drake MT,Ebetino FH,et al.Pharmacology of bisphosphonates[J].Br J Clin Pharmacol,2019,85(6):1052-1062.
- [13]Huang XL,Huang LY,Cheng YT,et al.Zoledronic acid inhibits osteoclast differentiation and function through the regula-

tion of NF κ B and JNK signalling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2019,44(2):582–592.

[14] Li Y, Du Y, Sun T, et al. PD-1 blockade in combination with zoledronic acid to enhance the antitumor efficacy in the breast cancer mouse model [J]. *BMC Cancer*, 2018,18(1):669.

[15] 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.

[16] Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: The optimize-2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017,3(7):906–912.

[17] Maurizi A, Rucci N. The Osteoclast in Bone Metastasis: Player and Target [J]. *Cancers (Basel)*, 2018,10(218):1–18.

[18] 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]. *J Clin Oncol*, 2010,28(35):5132–5139.

[19] Cristino J, Finek J, Jandova P, et al. Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid for preventing skeletal-related events in the Czech Republic [J]. *J Med Econ*, 2017,20(8):799–812.

[20] Coleman R, Cameron D, Dodwell D, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(9):997–1006.

[21] 徐丹, 冷冰. 唑来膦酸预防高危乳腺癌患者骨转移的效果观察 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2019,34(4):442–443.

[22] 焦咪. 唑来膦酸对ⅢB/IV期肺癌患者骨转移预防作用的多中心、开放、随机对照研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2017.

收稿日期: 2023-01-26; 修回日期: 2023-02-16

编辑/肖婷婷