

地舒单抗对比唑来膦酸治疗前列腺癌骨转移

张同松*, 王倩, 谷勤勤, 宋海平#

青岛大学附属青岛市中心医院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月7日; 录用日期: 2023年4月1日; 发布日期: 2023年4月11日

摘要

目的: 分析地舒单抗对比唑来膦酸治疗前列腺癌骨转移的临床疗效以及不良反应。方法: 收集2020年8月至2022年1月期间, 在青岛大学附属中心医院、青岛大学附属医院、青岛市立医院治疗的前列腺癌骨转移患者病历资料, 按治疗药物分为地舒单抗组和唑来膦酸组, 对两组患者治疗前及治疗12周后的骨痛加剧次数、骨痛加重时间、中重度骨痛出现时间、血清碱性磷酸酶(ALP)、不良反应进行评估分析。结果: 经两组药物治疗12周后, 地舒单抗组的骨痛加剧次数、血清ALP水平明显小于唑来膦酸组。地舒单抗组较唑来膦酸组延缓中重度骨痛发生1.6月, 延缓骨痛加重时间3.3个月。两组治疗相关不良反应多为1~2级, 安全性整体可控。结论: 地舒单抗较唑来膦酸在治疗前列腺癌骨转移可取得更好的临床疗效, 安全性整体可控。

关键词

地舒单抗, 唑来膦酸, 前列腺癌, 骨转移

Denosumab versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Prostate Cancer

Tongsong Zhang*, Qian Wang, Qinqin Gu, Haiping Song#

The Affiliated Qingdao Central Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 7th, 2023; accepted: Apr. 1st, 2023; published: Apr. 11th, 2023

Abstract

Objective: To analyze the clinical efficacy and adverse reactions of denosumab and zoledronic acid

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张同松, 王倩, 谷勤勤, 宋海平. 地舒单抗对比唑来膦酸治疗前列腺癌骨转移[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5297-5304. DOI: 10.12677/acm.2023.134750

in the treatment of prostate cancer with bone metastases. Method: The medical records of prostate cancer patients with bone metastasis treated in the Affiliated Central Hospital of Qingdao University, the Affiliated Hospital of Qingdao University and Qingdao Municipal Hospital from August 2020 to January 2022 were collected. According to the treatment drugs, the patients were divided into denosumab group and zoledronic acid group. The aggravation times of bone pain, aggravation time of bone pain, occurrence time of moderate and severe bone pain, serum alkaline phosphatase (ALP) and adverse reactions of the two groups were evaluated before treatment and 12 weeks after treatment. **Results:** After 12 weeks of drug treatment in both groups, the frequency of bone pain intensification and serum ALP level in the denosumab group were significantly lower than those in the zoledronic acid group. Compared with zoledronic acid group, the occurrence of moderate and severe bone pain was delayed for 1.6 months and the aggravation time of bone pain was delayed for 3.3 months in the denosumab group. Most of the treatment-related adverse reactions in the two groups were grade 1~2, with overall controllable safety. **Conclusions:** Denosumab has better clinical efficacy than zoledronic acid in the treatment of bone metastasis of prostate cancer, and the safety is controllable overall.

Keywords

Denosumab, Zoledronic Acid, Prostate Cancer, Bone Metastasis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来前列腺癌在我国的发病率逐年上升，占男性新发恶性肿瘤的第六位[1]。是全球男性第五大癌症死亡原因[2]。临床中大部分前列腺癌患者初次就诊就已经达到中晚期，局部早期仅占 30% [3]，多数前列腺癌患者以首发骨转移症状就诊，超过 70%的晚期前列腺癌患者发生骨转移，骨转移患者因产生剧烈骨痛，甚至产生脊髓压迫、病理性骨折等骨相关事件(skeletal-related events, SREs)严重影响患者生活质量[4]。中晚期前列腺癌患者首选治疗方案为雄激素剥夺治疗(androgen de-privationtherapy, ADT)，但几乎所有患者经 ADT 治疗 18~36 个月后会 出现药物抵抗[5] [6]，随着疾病进展，常发生骨转移。骨骼是前列腺癌患者主要的转移部位，并可能为唯一转移器官。对于实体瘤骨转移的治疗，目前主要有双磷酸盐以及- κ B 受体活化因子配体(RANKL)的 IgG2 单克隆抗体地舒单抗，本研究对唑来膦酸以及地舒单抗治疗前列腺癌骨转移的疗效及毒副作用进行分析，报道如下。

2. 对象与方法

2.1 病例选择

2.1.1. 一般资料

收集 2020 年 8 月 1 日至 2022 年 1 月 1 日期间，在青岛大学附属中心医院、青岛大学附属医院、青岛市立医院治疗的前列腺癌骨转移患者。共 104 例，均为男性，汉族 101 例，朝鲜族 2 例，回族 1 例。前列腺根治术 23 例，前列腺穿刺活检 77 例，骨穿刺活检 4 例。Gleason 评分 6~10 分。应用地舒单抗 48 例，同期治疗应用唑来膦酸 56 例。临床资料见表 1。

Table 1. Baseline patient demographic and clinical characteristics (n = 104)**表 1.** 患者基线统计和临床特征(n = 104)

	Denosumab (n = 48)	Zoledronic acid (n = 56)
Median age (years)	65.3 (51~79)	63.1 (55~78)
Pathological method		
Radical prostatectomy	10	13
Prostatic puncture	36	41
Bone puncture	2	2
Gleason score		
6	4	6
7	8	10
8	8	10
9	14	14
10	14	16
Bone metastasis at first Diagnosis	30	36
Hormone resistance	18	21
Site of bone metastasis		
Quadrilateral bone	12	13
Spine	16	19
Multiple bone metastases	20	24
Abnormal renal function	5	6
Spinal cord compression	5	5
Concomitant therapy		
Endocrine therapy	42	50
Chemotherapy	10	12
Bone operation	3	2
Radiotherapy		
Bone metastasis	15	17
Prostate	18	23
PSA (ug/L)	18 (6.7~55)	16 (7~49)
Basal bone pain (NRS score)		
≤3	33	39
4~6	10	7
7~10	5	7
Median duration of medication (month)	12 (8~24)	13 (10~27)

2.1.2. 纳入及排除标准

纳入标准：经活检或手术标本病理诊断前列腺癌；骨转移灶均经骨显像、CT/MRI/X线确诊。生存期预计 > 3 个月，PS (ECOG)评分 ≤ 2 分，愿意接受随访。排除标准：有严重心脑血管疾病者；有严重肝肾功能不全者；PS 评分 > 2 分，骨髓炎或颌骨骨坏死；有未经控制的精神疾病，不能配合治疗。

2.2. 治疗方案

有龋齿及口腔科疾病，经局部处理后，再开始治疗。基线治疗前均查血常规、肝功、肾功、血清 PSA。两组病人的其他抗肿瘤治疗及伴随治疗，按照临床需求进行(见表 1)。同时给予钙剂 1000 mg/日，维生素 D800 IU/日。

唑来膦酸组：唑来膦酸注射液(正大天晴药业，国药准字 H20041346)，用法用量：4 mg + 0.9%NS100ml 静脉滴注 > 15 分钟 q21~28d。地舒单抗组：地舒单抗注射液(百济神州药业，进口注册标准编号：JS20190004，S20190025)，用法用量：120 mg，皮下注射 q28d。

2.3. 观察指标及评价标准

每位患者最少治疗 3 个月，给予随访，随访截止时间：2022 年 10 月 1 日。观察指标：1) 骨痛加剧次数：每月出现需要增加阿片类药物镇痛的骨痛次数；2) 从开始治疗至出现疼痛加重时间(NRS 评分增加 > 2 分)；3) 血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)；4) 中重度骨痛发生时间；5) 不良反应。

2.4. 统计学方法

运用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据，计数资料用[n(%)]表示，计量资料用均数 ± 标准差(x ± s)表示，行 t 检验，P < 0.05 表示差异有统计学意义。使用 Kaplan-Meier 方法来估计中位时间和相关的 95% CI。

3. 结果

3.1. 疗效比较

3.1.1. 两组治疗前后骨痛加剧次数比较

治疗前，两组骨痛加剧次数比较，差异无统计学意义(P > 0.05)；治疗 12 周后，地舒单抗组的骨痛加剧次数明显小于唑来膦酸组，差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 2。

Table 2. Aggravation times of bone pain before and after treatment (times, x ± s)
表 2. 治疗前后骨痛加剧次数(次, x ± s)

Group	N	Pre-treatment	After 12 weeks of treatment
Zoledronic acid	56	3.982 ± 1.0701	2.143 ± 0.9031
Denosumab	48	4.104 ± 1.0156	1.417 ± 0.7390
t		0.593	-4.44
P		0.554	0.000023

3.1.2. 两组治疗前后血清碱性磷酸酶(ALP)水平比较

治疗前，两组的血清 ALP 水平比较，差异无统计学意义(P > 0.05)；治疗 12 周后，地舒单抗组的血清 ALP 水平明显小于唑来膦酸组，差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 3。

Table 3. Serum ALP levels before and after treatment (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)**表 3.** 治疗前后血清 ALP 水平(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Group	N	Pre-treatment	After 12 weeks of treatment
Zoledronic acid	56	184.2268 \pm 24.38384	102.9268 \pm 14.78016
Denosumab	48	185.9036 \pm 19.33483	94.6521 \pm 10.43113
t		0.385	-3.246
P		0.701	0.002

3.1.3. 两组疼痛加重时间及中重度骨痛出现时间

从开始治疗至疼痛加重时间(NRS 评分增加 > 2 分), 唑来膦酸 7.1 个月, 地舒单抗 10.4 个月, $P = 0.004$ 。延缓疼痛加重时间 3.3 个月。从开始治疗至中重度骨痛出现时间(疼痛评分 ≥ 4)唑来膦酸 4.8 月, 地舒单抗 6.4 月, $P = 0.038$ 。见表 4。

Table 4. Clinical effect**表 4.** 临床疗效

	Zoledronic acid	Denosumab	χ^2	P
Median pain increase time (month) (pain score increase ≥ 2 points) (95%, CI)	7.1 (6.278~7.922)	10.4 (8.541~12.259)	8.33	0.004
Onset time of moderate to severe pain (month) (pain score ≥ 4 points) (95%, CI)	4.8 (3.926~5.674)	6.4 (5.732~7.068)	4.31	0.038

3.2. 不良反应

两组患者常见不良反应为恶心/呕吐, 腹泻, 疲乏, 贫血, 多为 1~2 级, 两组均无下颌骨坏死、骨髓炎及呼吸困难。不良反应差异无统计学意义。见表 5。

Table 5. Adverse events (n = 104)**表 5.** 不良反应(n = 104)

	Denosumab (n = 48)		Zoledronic acid (n = 56)	
	1~2 Grade	3~4 Grade	1~2 Grade	3~4 Grade
Nausea/vomiting	11 (22.9%)	2 (4.2%)	14 (25%)	3 (5.4%)
Diarrhea	3 (6.25%)	2 (4.2%)	5 (8.9%)	1 (1.8%)
Constipation	10 (20.1%)	0	11 (19.6%)	1 (1.8%)
Renal injury	2 (4.2)	0	4 (7.1%)	1 (1.8%)
Urinary tract infection	3 (6.25%)	0	4 (7.1%)	0
Fever	3 (6.25%)	0	10 (17.9%)	1 (1.8%)
Flu-like symptoms	2 (4.2%)	0	12 (21.4%)	0
Fatigue	10 (20.8%)	1 (2.1%)	9 (16.1%)	2 (3.6%)
Hypocalcemia	3 (6.25%)	0	2 (3.6%)	0
Anemia	12 (25%)	2 (4.2%)	14 (25%)	2 (3.6%)

4. 讨论

根据 2022 年中国癌症报告[7], 2016 年中国新发前列腺癌 7.83 万人, 因前列腺癌死亡 4.98 万人。骨转移是前列腺癌最重要的转移部位[4]。随着外科手术、放疗、内分泌、靶向、免疫治疗的进展, 前列腺癌患者存活时间延长, 骨转移风险随之升高。73% 的前列腺癌骨转移患者在确诊时已出现较严重的骨痛[8]。有研究表明前列腺癌骨转移死亡风险增加 5.5 倍, 合并骨事件(skeletal-related events, SREs) (病理性骨折、需手术或放射治疗的骨并发症、骨痛、脊髓压迫症等)的死亡风险增加 9.2 倍[9] [10]。而且一旦出现骨转移, 后续骨并发症的发生风险显著增加。因此对于前列腺癌骨转移患者, 除了原发灶的治疗, 降低骨转移引起的骨事件, 是提高晚期前列腺癌患者生活质量、延长生存的关键。

目前前列腺癌治疗指南推荐, 一旦确诊骨转移, 即开始抗骨转移治疗[11]。无骨痛等临床症状、但已确诊骨转移的患者, 仍然建议常规使用骨改良治疗。唑来膦酸及地舒单抗均为前列腺癌骨转移治疗的一级推荐。第三代双磷酸盐类唑来膦酸上市以来, 在实体瘤骨转移治疗中应用多年, 成为抗骨转移治疗新药的主要对照药物[12]。地舒单抗(商品名安加维)是一种全人源化 IgG2 单克隆抗体, 于 2019 年 5 月在中国获批上市, 用于治疗骨巨细胞瘤。2020 年 11 月获批实体瘤预防和治疗骨转移适应症, 目前在国内得到广泛应用。恶性肿瘤骨转移的发展过程中存在 4 个基本要素: 癌细胞, 成骨细胞, 破骨细胞以及提供癌细胞生长的骨基质。转移性癌细胞不能直接破坏骨质, 其发生转移首先要激活破骨细胞, 使其分化成熟, 再由破骨细胞介导骨质吸收, 造成肿瘤性骨质破坏, 并在局部种植生长。此时涉及一个重要的信号转导通路, 即 RANK/RANKL/OPG 轴。核因子 κ B 受体活化因子/核因子 κ B 受体活化因子配体/骨保护素(RANK/RANKL/OPG)信号通路是成骨细胞与破骨细胞之间通讯的重要信号通路[13]。RANK 是一种 I 型跨膜蛋白, 属于肿瘤坏死因子受体家族(tumor necrosis factor, TNF), 表达于多种细胞表面, 包括破骨细胞前体, 成熟的破骨细胞等。RANKL 主要由成骨细胞和骨基质细胞分泌, 是 RANK 的配体, 通过与破骨细胞上的受体 RANK 结合, 促进破骨细胞前体细胞分化, 增加成熟破骨细胞的活性并延长其存活。OPG 由成骨细胞和骨髓间充质干细胞分泌, 是 RANKL 的诱骗受体, 是生理性 RANKL 抑制剂。通过高亲和力与 RANKL 结合, 抑制 RANKL 与 RANK 的结合, 抑制破骨细胞的分化、激活、成熟, 从而抑制骨的吸收。地舒单抗作为一种靶向 RANKL 的单克隆抗体, 其与 RANKL 结合, 阻止 RANKL 与 RANK 的结合, 抑制破骨细胞的形成及存活, 从而降低骨吸收, 发挥抗骨转移作用[14]。同时 RANK 还表达于乳腺癌、前列腺癌等肿瘤细胞上, 地舒单抗可以与肿瘤细胞上的 RANK 受体结合, 抑制肿瘤的发生与转移, 具有直接杀伤肿瘤细胞的作用[15]。在一项临床研究中, 也验证了该结果, 在去势耐药前列腺癌患者中, 地舒单抗与安慰剂相比, 地舒单抗显著延迟了首次骨转移的时间(33.2 个月 vs. 29.5 个月) [16]。因此在前列腺癌的治疗中地舒单抗更有优势。此外, 地舒单抗与抗肿瘤免疫治疗具有协同作用[17]。地舒单抗可增加肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)水平, 使“冷肿瘤”变为“热肿瘤”增加免疫药物疗效[18]。前列腺癌骨转移大多为成骨型病变, 病理骨的脆性大, 易发生骨折[19], 若未接受骨保护药物治疗, 约 1/3 前列腺癌骨转移患者在确诊后 1 年内发生 SREs [20]。41.9% 的前列腺癌骨转移患者会在 2 年内发生骨相关事件[21]。2020 版《中国乳腺癌骨转移诊疗专家共识》[22]指出, 地舒单抗为骨转移患者提供了一种新的治疗选择。与唑来膦酸相比, 地舒单抗延缓了中重度疼痛得发生, 降低了进展为使用强阿片类药物患者的比例, 降低了强阿片类药物剂量增加幅度[23]。在一项对比唑来膦酸与地舒单抗预防 CRPC 骨转移患者发生 SREs 的作用研究中, 虽然地舒单抗没有显著改善 OS, 但是较唑来膦酸组显著推迟了首次 SREs 的发生时间(20.7 个月 vs. 17.1 个月, $P = 0.008$) [23]。

在本研究中, 我们对比了应用地舒单抗和唑来膦酸患者治疗前后骨痛加重次数、血清 ALP 水平、疼痛加重时间、中重度骨痛出现时间以及用药过程中的不良反应。在控制骨痛加重次数方面, 地舒单抗

组较唑来膦酸组患者明显获益,与 Karim Fizazi 等人研究结果相一致[22]。在发生前列腺癌骨转移后,地舒单抗能够更好地控制患者骨痛加重的次数,使患者的生活质量得到了明显的改善,也会为患者后续的抗肿瘤治疗树立信心。碱性磷酸酶(ALP)主要是有成骨细胞分泌,当发生骨继发肿瘤时,骨质被破坏后,成骨细胞功能活跃,增加分泌 ALP,以促进磷酸盐沉积,加速骨骼修复[24]。因此,血清 ALP 是反应前列腺癌骨转移病情的重要指标。在本研究中,应用地舒单抗组的患者较应用唑来膦酸患者,血清 ALP 水平得到显著改善,表明地舒单抗对于前列腺癌骨转移病情控制方面发挥重要作用。同时对于延缓患者疼痛加重时间级中重度骨痛出现时间方面,在本研究中地舒单抗也表现出了显著优势,地舒单抗组较唑来膦酸组延缓疼痛加重时间 3.3 个月,延缓中重度骨痛发生 1.6 个月。两组患者常见不良反应为恶心/呕吐,腹泻,疲乏,贫血,多为 1~2 级,经对症治疗后好转。出现 III 度以上恶心/呕吐、便秘及贫血的患者,多合并化疗及广泛骨转移未能控制。晚期前列腺癌患者因侵犯膀胱、尿路梗阻等原因,往往合并肾功能损害。随着疾病进展,及抗肿瘤药物应用,肾功能异常病人较其他实体瘤更常见。地舒单抗不经肾脏排泄[25],较唑来膦酸肾毒性更低,适合联合化疗应用。为避免治疗期间承重骨折及脊髓压迫,本研究地舒单抗组预防性放疗 15 例,唑来膦酸组预防性放疗 17 例,两组患者均无新发脊髓压迫、无病理性骨折。本研究患者低钙血症发生率低于既往报道[23],分析认为,这与患者预防性补充钙剂及维生素 D 有关[26]。5 例患者在应用唑来膦酸后,转地舒单抗治疗。其中 1 例因 III 度发热,1 例因 III 度肾功能损伤,3 例为骨转移进展。改用地舒单抗后患者原有不良反应未再出现。对于骨转移稳定的患者,唑来膦酸应用 2 年后,可延长用药时间每 3 月用药一次[11]。地舒单抗尚无最佳用药时间的指南推荐,仅建议因各种原因停用地舒单抗,应转换成其他抗骨吸收药物,以减少骨密度下降及新发骨折风险。目前仍需更大的样本量及更长时间的临床试验验证地舒单抗长期应用的疗效和毒副作用。

本研究仍存在不足,入组患者数较少,未观察到罕见的下颌骨坏死、骨髓炎、非典型股骨骨折等严重不良反应,患者用药时间短,未能观察对生存的影响。

综上所述,地舒单抗较唑来膦酸治疗骨转移,降低骨剧痛发生,延缓强阿片类药物的应用和加量,不良反应轻,耐受性好,是前列腺癌骨转移治疗的新选择。

基金项目

希思科 - 百时美施贵宝肿瘤免疫治疗研究基金(Y-BMS2019-035)。

参考文献

- [1] Liu, X., Yu, C., Bi, Y. and Zhang, Z.J. (2019) Trends and Age-Period-Cohort Effect on Incidence and Mortality of Prostate Cancer from 1990 to 2017 in China. *Public Health*, **172**, 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2019.04.016>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会前列腺癌学组. 前列腺癌骨转移多学科诊疗专家共识(2020 版) [J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(7): 479-486.
- [4] Zhong, Y., Valderrama, A., Yao, J., Donga, P., Bilir, P. and Neumann, P.J. (2018) Economic Evaluation of Treating Skeletal-Related Events among Prostate Cancer Patients. *Value in Health*, **21**, 304-309. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.02.008>
- [5] 曾浩, 种铁, 贺大林, 等. 去势抵抗性前列腺癌最新指南解读——暨中国西部专家共识[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(2): 85-94.
- [6] Cattrini, C., Castro, E., Lozano, R., et al. (2019) Current Treatment Options for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Cancers*, **11**, Article No. 1355. <https://doi.org/10.3390/cancers11091355>
- [7] Zheng, R., Zhang, S., Zeng, H., et al. (2022) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>

- [8] Body, J.-J., von Moos, R., Rider, A., *et al.* (2019) A Real-World Study Assessing the Use of Bone-Targeted Agents and Their Impact on Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer Treated in Clinical Practice in Europe. *Journal of Bone Oncology*, **14**, Article ID: 100212. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.100212>
- [9] Wong, K.W., Ma, W.K., Wong, C.W., *et al.* (2016) Impact of Skeletal-Related Events on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer Prescribed Androgen Deprivation Therapy. *Hong Kong Medical Journal*, **22**, 106-115. <https://doi.org/10.12809/hkmj144449>
- [10] Coleman, R., Body, J.J., Aapro, M., Hadji, P. and Herrstedt, J. (2014) Bone Health in Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, **25**, III124-III137. <https://doi.org/10.1093/annonc/ndu103>
- [11] Coleman, R., Hadji, P., Body, J.J., *et al.* (2020) Bone Health in Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, **31**, 1650-1663. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>
- [12] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会. 地舒单抗在前列腺癌骨转移患者中的临床应用规范[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(3): 17-21.
- [13] Boyce, B.F. and Xing, L. (2007) Biology of RANK, RANKL, and Osteoprotegerin. *Arthritis Research & Therapy*, **9**, Article No. S1. <https://doi.org/10.1186/ar2165>
- [14] Baron, R., Ferrari, S. and Russell, R.G. (2011) Denosumab and Bisphosphonates: Different Mechanisms of Action and Effects. *Bone*, **48**, 677-692. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>
- [15] de Groot, A.F., Appelman-Dijkstra, N.M., van der Burg, S.H. and Kroep, J.R. (2018) The Anti-Tumor Effect of RANKL Inhibition in Malignant Solid Tumors—A Systematic Review. *Cancer Treatment Reviews*, **62**, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.010>
- [16] Smith, M.R., Saad, F., Coleman, R., *et al.* (2012) Denosumab and Bone-Metastasis-Free Survival in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of a Phase 3, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*, **379**, 39-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61226-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61226-9)
- [17] Ahern, E., Smyth, M.J., Dougall, W.C. and Teng, M.W.L. (2018) Roles of the RANKL-RANK Axis in Antitumour Immunity—Implications for Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 676-693. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0095-y>
- [18] Gómez-Aleza, C., Nguyen, B., Yoldi, G., *et al.* (2020) Inhibition of RANK Signaling in Breast Cancer Induces an Anti-Tumor Immune Response Orchestrated by CD8+ T Cells. *Nature Communications*, **11**, Article No. 6335. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20138-8>
- [19] Zhang, X. (2019) Interactions between Cancer Cells and Bone Microenvironment Promote Bone Metastasis in Prostate Cancer. *Cancer Communications*, **39**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0425-1>
- [20] Bhowmik, D., Song, X., Intorcchia, M., Gray, S. and Shi, N. (2019) Examination of Burden of Skeletal-Related Events in Patients Naive to Denosumab and Intravenous Bisphosphonate Therapy in Bone Metastases from Solid Tumors Population. *Current Medical Research and Opinion*, **35**, 513-523. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1532884>
- [21] 中国抗癌协会泌尿男生殖系统肿瘤专业委员会. 前列腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识(2021 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(10): 1016-1026.
- [22] 郭卫. 乳腺癌骨转移临床诊疗专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(13): 660-669.
- [23] Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., *et al.* (2011) Denosumab versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study. *Lancet*, **377**, 813-822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
- [24] Zhao, H., Han, K.-L., Wang, Z.-Y., *et al.* (2011) Value of C-Telopeptide-Cross-Linked Type I Collagen, Osteocalcin, Bone-Specific Alkaline Phosphatase and Procollagen Type I N-Terminal Propeptide in the Diagnosis and Prognosis of Bone Metastasis in Patients with Malignant Tumors. *Medical Science Monitor*, **17**, CR626-CR633. <https://doi.org/10.12659/MSM.882047>
- [25] Gibiansky, L., Sutjandra, L., Doshi, S., *et al.* (2012) Population Pharmacokinetic Analysis of Denosumab in Patients with Bone Metastases from Solid Tumours. *Clinical Pharmacokinetics*, **51**, 247-260. <https://doi.org/10.2165/11598090-000000000-00000>
- [26] 夏维波, 廖二元, 章振林, 等. 补钙和维生素 D 对骨骼健康的必要性[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(1): 1674-2591.