# 中国肺癌骨转移临床诊疗指南（2024 版）

**关键词：**肺癌；骨转移；骨改良治疗；临床指南；推荐意见

**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。随着影像学和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，中国医药教育协会肺癌医学教育委员会、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。

**正文**

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%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**

中国医药教育协会肺癌医学教育委员会、北京医学奖励基金会肺癌医学青年专家委员会、中国老年保健协会肺癌专业委员会于 2023 年 4 月正式成立《中国肺癌骨转移临床诊疗指南（2024 版）》工作组，在《肺癌骨转移诊疗专家共识（2019 版）》[4]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[5]，针对肺癌骨转移多学科诊疗模式（multi-disciplinary treatment，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-κB受体活化因子配体（receptor activator for nuclear factor-κB ligand，RANKL），RANKL与核因子-κB受体活化因子受体（receptor activator for nuclear factor-κB，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[6]。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[6-7]。

**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），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）（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 99mTc-MDP）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[8]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[9]。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[10]；18 F-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[4]。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[4]。对于部分成骨

性转移的鉴别，有文献[14-15]报道使用能谱 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[4]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 等均是重要的影像学检查手段。目前尚无统一的疗效评价标准，RECIST 1.1 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。

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≥50% |
| | X 线、CT 或 MRI 不可测量病灶主观缩小≥50% |
| | 骨显像示踪剂摄取主观减少≥50% |
| 进展（PD） | X 线、CT 或 MRI 可测量病灶大小增加≥25% |
| | X 线、CT 或 MRI 上，不可测量病灶的大小增加≥25% |
| | 骨显像示踪剂摄取主观增加≥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；MRI：磁共振成像

### 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[4]。

穿刺活检是一种很好的获取足够组织的方法，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[4]。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详见《肺癌骨转移诊疗专家共识（2019 版）》[4]。

### 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。

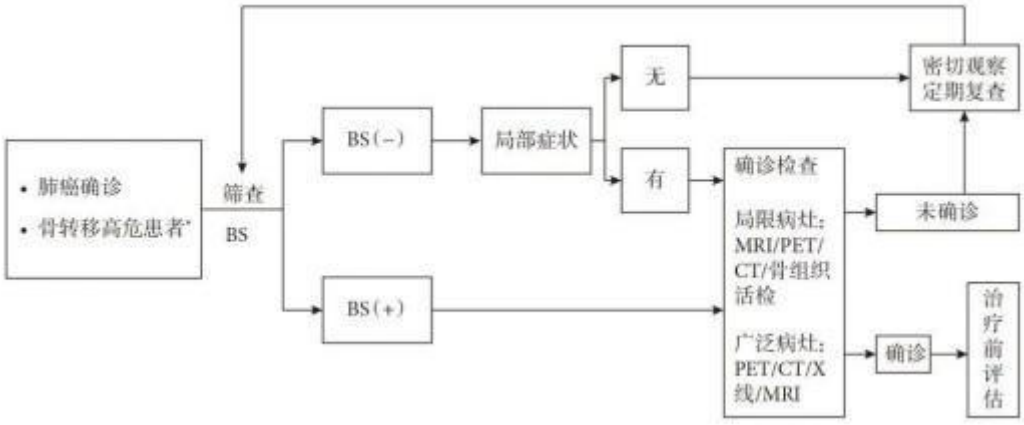



**图 1 肺癌骨转移的诊断流程**

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；*高危患者指骨痛、高钙血症、高碱性磷酸酶、脊髓压迫症状等

### 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

**以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。**

**如要下载或阅读全文，请访问：**

https://d.book118.com/515314143000012043