

胃癌骨转移的临床研究进展

徐 亭, 张艳桥

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:骨是恶性肿瘤常见的转移部位之一,多见于乳腺癌、前列腺癌及肺癌。胃癌骨转移发生率较低,临床上比较少见。近年来关于胃癌骨转移的临床研究逐渐增多。全文旨在从转移机制、高危因素、临床表现、病理特征及预后因素等方面总结胃癌骨转移的临床研究现状及研究进展,以期胃癌骨转移的临床及科研工作提供参考。

关键词:胃癌;骨转移;高危因素;预后因素

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2016)08-0628-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A010

Research Progress in Bone Metastasis from Gastric Cancer

XU Ting, ZHANG Yan-qiao

(Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Bone is one of the most common metastatic sites of malignant tumors, which is commonly observed in breast cancer, prostate cancer and lung cancer, while it is extremely rare in gastric cancer. The clinical study on bone metastasis from gastric cancer is gradually increasing in recent years. This article aims to summarize the clinical research status and progress of gastric cancer with bone metastasis from mechanisms of bone metastasis, risk factors, clinical manifestations, pathological features and prognostic factors, providing reference for clinical and research work for bone metastasis of gastric carcinoma.

Key words: gastric cancer; bone metastasis; risk factors; prognostic factors

胃癌是常见的恶性肿瘤之一,全球范围内男性胃癌发病率位居第四位,死亡率位居第三位,女性胃癌发病率及死亡率均位居第五位^[1]。晚期胃癌复发和转移是造成患者死亡的主要原因,其常见的转移部位为腹膜、肝及淋巴结,骨转移比较少见^[2]。然而,一旦胃癌发生骨转移,其预后极差。近年来,关于胃癌骨转移的临床研究逐渐增多。本文就胃癌骨转移的临床研究进行归纳总结。

1 胃癌骨转移流行病学

临床资料中报道胃癌骨转移发生率为 0.9%~

10%,胃癌术后骨转移发生率,仅占 0.9%~1.8%^[3-7]。尸检中的结果比临床中略高,为 13.4%^[8]。因少有临床指南推荐胃癌患者常规行骨转移筛查,无症状胃癌骨转移发生率可能被低估,临床病例中骨转移发生率可能比报道的更高。值得注意的是,日本两项研究中通过行骨扫描筛查胃癌患者,高达 25%~45.3%患者可疑发生骨转移^[9,10]。因此,临床中不明原因的腰背部等疼痛的胃癌患者应警惕骨转移的可能,及时行骨扫描、CT 或 MR 明确诊断。

2 胃癌骨转移高危因素

胃癌骨转移的高危因素主要与原发病灶的临床病理特点有关。Park 等^[5]发现病理分化较差、胃壁浸

收稿日期:2015-10-22;修回日期:2015-12-22

通讯作者:张艳桥, E-mail: yanqiaozhang@126.com

润较深、淋巴结转移数目较多及胃体部的胃癌患者更易发生骨转移,多因素分析显示淋巴结转移分期及肿瘤浸润深度与骨转移发生密切相关,其中淋巴结分期较晚是骨转移发生最显著的高危因素(N_2/N_3 vs N_0/N_1 , $HR=1.440$, $P<0.001$),胃癌术后患者淋巴结转移分期分别为 N_0 、 N_1 、 N_2 、 N_3 ,骨转移发生率逐渐升高,依次为 0.5%、1.1%、5.7%、20.6%,浸润深度也与骨转移发生相关($T_2/T_3/T_4$ vs T_1 , $HR=1.151$, $P=0.008$)。另外,也有两项临床研究支持淋巴结转移数目与胃癌骨转移发生相关,转移淋巴结数目大于 16 个的胃癌患者发生骨转移风险显著性增加^[11,12]。

胃癌骨转移发生与胃癌病理分化程度是否相关目前尚有争议。多篇文献报道病理分化较差的胃癌如印戒细胞癌、低分化腺癌及未分化癌更容易出现骨转移和骨髓转移^[13-15],Kim 等^[16]研究发现 86%胃癌早期骨转移患者肿瘤分化较差,超过一半的患者伴印戒细胞癌,与无骨转移的胃癌对照组显著性不同。而另一些研究认为骨转移与胃癌病理分化程度无明显关系^[10,17]。病理分化越差的胃癌更易发生远处转移,但是否与骨转移发生相关需要更多临床研究证实。

3 胃癌骨转移发生可能途径及假说

3.1 血源性转移

一般认为大部分胃癌转移先以局部开始,逐渐向远处扩散。胃部肿瘤细胞先通过门静脉转移至肝,进入肺循环后扩散至肺,进而转移至全身。有研究^[18]分析认为胃癌血行转移的途径可能包括:(1)门静脉径路:胃周静脉汇入门静脉,经肝、肺循环后进入人体循环;(2)淋巴径路:胃周区域淋巴引流汇至胸导管进入人体循环;(3)门—奇—椎静脉径路:门静脉与奇静脉存在交通支,而奇静脉与椎静脉之间又有丰富的交通支相通,所以胃癌骨转移常发生在脊椎。Turkoz 等^[6]认为离脊柱较近的椎旁静脉丛可能是最主要的骨转移途径。

3.2 骨髓转移

临床中没有明显肝或肺转移的胃癌患者也会发生骨转移,而依序转移的血源性转移途径无法解释这一现象。Weiss 等^[19]认为骨转移可能起源于骨髓,骨髓中的肿瘤细胞可能在休眠终止之后通过循环系统逆行转移至骨或者其他脏器。胃癌骨转移最常见

的部位是中轴骨架,如脊柱、骨盆骨或胸骨,而这些部位正好是成人骨髓造血的区域。因此,骨转移的目标很可能是骨髓,而不是骨组织本身。

3.3 肿瘤休眠学说

另一种胃癌骨转移可能的解释是肿瘤细胞“休眠”学说,即肿瘤细胞存在于正常组织的瘤宿主中并与机体持续很长一段时间的共存状态^[20,21]。胃癌术后的患者间隔数月甚至数年才出现骨转移可能与肿瘤细胞休眠有关。胃癌发生骨转移之前可能存在隐匿的血管或骨髓微转移,肿瘤细胞处于休眠状态,在某些条件比如感染或免疫抑制剂的作用下^[22],血液及骨髓中各种细胞因子,如组织因子^[23]、肿瘤坏死因子 α ^[24]、血管内皮生长因子^[24-27]、表皮生长因子^[25,26]、白细胞介素-1^[28]、转化生长因子 $\beta 1$ ^[29,30]及转化生长因子 $\beta 2$ ^[31]等,被活化并在一定时间激活肿瘤细胞并发生骨转移。

4 胃癌骨转移临床病理及影像学表现

4.1 胃癌骨转移的临床表现

骨转移多发生在胃癌术后 1~2 年内^[5,6,17],晚期胃癌患者诊断骨转移的中位间隔时间为 8.2~8.7 个月^[6,16]。近一半胃癌患者首次诊断骨转移时伴骨痛症状^[4]。胃癌骨转移的骨相关事件(skeletal related events, SREs)发生率为 37%~84%^[3,4,6]。意大利一项临床研究^[7]报道 31%的胃癌骨转移患者经历过至少一次 SREs,2%~3%的患者分别经历 2 次、3 次甚至更多 SREs,其中最常见 SREs 事件是放疗(47.1%),其次是病理性骨折(22.4%),骨转移外科手术治疗(15.3%)和脊髓压迫(10.6%),只有 4.7%的高钙血症。

4.2 胃癌骨转移的病理特征

骨转移的胃癌大体类型以 Borrmann III 型多见,多位于非贲门部,其中以胃窦部最为多见,以低分化腺癌或印戒细胞癌多见^[3]。Park 等^[5]报道骨转移的胃癌术后患者原发病灶最大径平均值约 4cm,局部癌肿浸润大多较深,淋巴结转移分期以 N_2 及 N_3 多见。胃癌早期发生骨转移的很多特征,如发病年龄相对早、胃壁弥漫性浸润及大体形态多为 Borrmann IV 型,与印戒细胞癌患者的临床病理学特征相似,研究者考虑可能与胃癌早期骨转移组患者的病理成分多

含印戒细胞癌有关^[16]。

4.3 胃癌骨转移的影像学特征

胃癌骨转移患者以多发骨转移多见,少数患者为单发骨转移,最常见的骨转移部位依次是脊柱、骨盆和肋骨^[3,5]。但是也有研究^[7]显示长骨是骨转移最常见的部位,达到 52%,其次才是髋关节和脊柱,同时,该研究也发现一半以上的胃癌骨转移为溶骨性改变,成骨性改变及混合型各占四分之一。日本一项临床研究^[17]认为胃癌骨转移溶骨性病变可能与胃癌 Lauren 分型有关,弥漫型胃癌较肠型胃癌更易出现溶骨性病变。胃癌骨转移的部位及数量可能与骨转移的机制有关,血源性转移易出现骨多发转移,骨转移的部位可能亦与骨髓分布有关。

少数胃癌骨转移患者远处转移仅限于骨,大部分患者多合并骨外转移^[3,5,6]。最常见的骨外转移病灶依次为远处淋巴结、腹膜、肝、肺、卵巢、肾上腺和脑,少数患者行骨髓活检病理证实肿瘤细胞转移到骨髓^[3,5]。但也有文献报道骨以外最常见的转移部位是肝(42.3%)、肺(23.9%)、腹膜(19.6%)^[6]。需要注意的是,很多胃癌骨转移的患者在疾病后期常出现骨髓造血功能障碍甚至 DIC,可能与胃癌骨髓浸润或者化疗导致的骨髓抑制有关,而临床工作中胃癌骨转移患者很少行骨髓穿刺活检,因此骨髓转移诊断率可能比实际发生的偏低。

5 胃癌骨转移的治疗策略

5.1 化疗

胃癌发生骨转移时已属晚期,姑息化疗为其主要治疗手段之一。多项临床研究^[4,6]认为化疗能有效改善胃癌骨转移患者的预后。最近一项临床研究^[16]分析认为无论患者 ECOG 评分如何,化疗均可显著性延长患者中位总生存期(overall survival,OS)(6.9 个月 vs 2.1 个月, $P<0.001$),同时能有效改善患者 ECOG 评分、造血功能障碍以及 ALP 水平。而另一个临床研究根据胃癌骨转移的独立不良预后因素(ECOG 评分 3~4 分、多发骨转移及癌胚抗原升高)将患者进行风险分层,发现存在 0~2 个不良因素的患者可以从姑息化疗中获益(175 天 vs 43 天; $P<0.0001$),而具有 3 个或 3 个不良因素以上的胃癌骨转移患者接受化疗与单纯放疗或最佳支持治疗相比

生存时间无统计学差异^[3]。因此,研究者认为低风险的患者可以从全身化疗中获益,而对于高风险的患者,支持对症治疗应该是一个更理想的选择。

5.2 放射治疗

胃癌骨转移患者在接受姑息化疗或支持治疗时常联合局部骨放射治疗。意大利的一项临床研究分析了 31 例接受单纯骨转移放疗的胃癌患者及 52 例接受最佳支持治疗的患者,两组患者骨转移之后中位生存期分别为 59 天和 39 天,单纯放疗组的 OS-BM 虽略长于最佳支持对症组,但差异无统计学意义^[7]。因此,单纯放疗对胃癌骨转移患者的预后影响尚未明确,但放疗能有效缓解骨痛,是胃癌骨转移一种重要的局部治疗手段。

5.3 双膦酸盐类药物

双膦酸盐类药物(如唑来膦酸、帕米膦酸二钠等)能阻止破骨细胞介导骨溶解,减少 SREs 的发生,已广泛应用于实体瘤的骨转移治疗。目前也有临床研究^[6]认为唑来膦酸为胃癌骨转移患者的独立预后因素,延长了胃癌骨转移患者 OS-BM(10.1 个月 vs 1.8 个月; $P<0.001$)。另一项临床研究^[7]发现唑来膦酸不仅能延长胃癌骨转移患者的 OS-BM,也能有效推迟首次 SREs 的发生时间(7 个月 vs 4 个月; $P=0.0005$)。

5.4 骨转移分子靶向治疗

地诺单抗(Denosumab)是一种特异性靶向核因子- κ B 受体活化因子配体(ligand of receptor activator of NF- κ B,RANKL)完全人源化的单克隆抗体(IgG₂单抗),可阻止 RANKL 和其受体物质结合,抑制破骨细胞活化和发展,减少骨吸收,增加骨密度。2015 年澳大利亚一项前瞻性临床研究^[32]表明地诺单抗能延缓乳腺癌骨转移患者首次病理性骨折的发生(HR=0.50; $P<0.0001$),Stopeck 等^[33]及 Fizazi 等^[34]也分别证实地诺单抗在乳腺癌及前列腺癌骨转移中推迟首次 SREs 发生的作用优于唑来膦酸。另一项临床研究^[35]发现在除乳腺癌及前列腺癌之外的实体瘤骨转移患者中,地诺单抗组较唑来膦酸组不仅能有效推迟首次 SREs 的发生(HR=0.81, $P=0.017$),同时也延长了中重度骨痛出现的间隔时间(HR=0.81, $P=0.050$)。

还有临床研究认为 Src 激酶抑制剂^[36,37]、组织蛋白酶 K 抑制剂^[38,39]、甲状旁腺激素相关肽^[40]可能是治疗骨转移的新靶点药物,但需要大型临床研究证实。

6 影响胃癌骨转移的预后因素

韩国一项临床研究表明骨转移是胃癌的独立不良预后因素^[42]。晚期胃癌骨转移的患者预后极差,中位 OS 13.8~14 个月^[6,7]。Park 等^[5]报道胃癌术后骨转移 OS 为 35 个月。然而,一旦胃癌出现骨转移,骨转移之后的中位生存时间(OS-BM)明显缩短,仅为 2~6 个月^[3,5-7,17]。胃癌骨转移的预后可能与以下因素有关。

6.1 胃癌骨转移时间

多篇文献报道胃癌同时性骨转移及异时性骨转移预后无统计学差异^[3,6,7]。然而, Kim 等^[11]将诊断胃癌之后 1 月之内发现骨转移患者定义为胃癌早期骨转移组,而 1 月之后视为后期骨转移,同时纳入无骨转移的晚期胃癌对照组,经统计分析发现早期骨转移的 OS-BM 虽比后期骨转移的 OS-BM 略长(4.8 个月 vs 3.0 个月, $P=0.002$),但胃癌早期骨转移组 OS 显著性短于胃癌后期骨转移组(5.0 个月 vs 12.2 个月, $P<0.001$),胃癌后期骨转移组与无骨转移的晚期胃癌对照组 OS 无统计学差异。这个研究表明胃癌后期骨转移可能是晚期胃癌疾病进展的某个阶段,后期骨转移并不影响胃癌整体预后,而与后两组相比,胃癌早期骨转移是一组预后更差的疾病。

6.2 骨转移数量及是否伴发骨外转移

有研究^[16]认为仅有骨转移的胃癌患者 OS 及 OS-BM 比伴骨外转移的患者更长,但该研究入组的胃癌骨转移患者仅 30 例。另外两项临床研究^[3,7]分别分析了近 200 例胃癌骨转移患者,认为无论是否伴发骨外脏器转移,两组生存期无统计学差异,伴有骨外转移与胃癌骨转移患者的预后无关。

多数研究报道胃癌单发骨转移与多发骨转移之间的 OS-BM 相似^[7,8],但 Park 等^[5]认为多发骨转移($HR=2.59$, $P=0.002$)是胃癌骨转移不良的预后因素,死亡风险较单发骨转移显著升高。

6.3 临床病理因素

多项临床研究表明 ECOG 体力评分较差、CEA 升高是胃癌骨转移患者独立的不良预后因素^[3,6,7]。也有研究等认为血小板减低、碱性磷酸酶升高、高钙血症与胃癌骨转移预后不良有关^[16]。但 Nishidoi 等^[8]却认为高钙血症、碱性磷酸酶水平对 OS-BM 影响不大,并发现吸烟、碱性磷酸酶及糖类抗原 19-9 升高

的胃癌骨转移患者预后更差。

胃癌骨转移的患者 T 分期、Lauren 分型及病理分级与胃癌骨转移患者的预后相关^[7],原发病灶侵犯胃壁超过 2/3、印戒细胞癌的胃癌骨转移患者预后更差^[16]。Turkoz 等^[6]发现分化较好的胃癌骨转移患者的中位 OS-BM 19.3 个月,分化较差的仅 4 个月,Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期胃癌骨转移患者的 2 年 OS 率分别是 31%、21%和 3%。Park 等^[5]报道的早期胃癌的中位 OS 几乎是 T₂~T₄ 期胃癌的 2 倍(51 个月 vs 24 个月; $P<0.01$)。很多文献报道胃癌淋巴结清扫数量是胃癌预后的有利因素^[42,43],少有文献报道淋巴结清扫数量越多对肿瘤患者预后不良。然而,意大利一篇临床研究^[7]通过多因素分析发现 D2 淋巴结清扫术($HR=2.708$, $P=0.013$)是 OS-BM 的独立不良预后因素,而淋巴结分期与 OS-BM 无关。研究者猜测可能是 D2 淋巴结清扫术触发了潜在的肿瘤细胞“骨转移效应”。

7 小 结

胃癌骨转移发病率远比预期的高,可达 10%左右,多见于病理分化较差、淋巴结转移数目较多、T 分期较晚的胃癌患者。一旦发生骨转移,生存期不足半年,预后极差。因此,对这部分高危患者进行密切随访,提前预防有助于降低胃癌骨转移的发生率,改善患者的预后。胃癌骨转移的患者除化疗及放疗外也可联合其他治疗,比如:靶向治疗、生物治疗及免疫治疗等,根据患者实际情况制定个体化治疗方案。同时,也需要更多这方面的临床研究来指导临床实践,给胃癌骨转移的患者治疗带来更广阔的前景。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2004, 240(5): 808-816.
- [3] Park HS, Rha SY, Kim HS, et al. A prognostic model to predict clinical outcome in gastric cancer patients with bone metastasis[J]. Oncology, 2011, 80(1-2): 142-150.
- [4] Ahn JB, Ha TK, Kwon SJ. Bone metastasis in gastric cancer patients[J]. J Gastric Cancer, 2011, 11(1): 38-45.

- [5] Park JM, Song KY, O JH, et al. Bone recurrence after curative resection of gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(3):362–369.
- [6] Turkoz FP, Solak M, Kilickap S, et al. Bone metastasis from gastric cancer; the incidence, clinicopathological features, and influence on survival [J]. *J Gastric Cancer*, 2014, 14(3):164–172.
- [7] Silvestris N, Pantano F, Ibrahim T, et al. Natural history of malignant bone disease in gastric cancer; final results of a multicenter bone metastasis survey [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e74402.
- [8] Nishidoi H, Koga S. Clinicopathological study of gastric cancer with bone metastasis [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1987, 14(5 Pt 2):1717–1722.
- [9] Seto M, Tonami N, Koizumi K, et al. Bone metastasis in gastric cancer—clinical evaluation of bone scintigrams[J]. *Kaku Igaku*, 1983, 20(6):795–801.
- [10] Choi CW, Lee DS, Chung JK, et al. Evaluation of bone metastases by Tc-99m MDP imaging in patients with stomach cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 1995, 20(4):310–314.
- [11] Gunji Y, Suzuki T, Hori S, et al. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in early gastric cancer[J]. *Dig Surg*, 2003, 20(2):148–153.
- [12] Koda Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. The number of metastatic lymph nodes is a significant risk factor for bone metastasis and poor outcome after surgery for linitis plastica-type gastric carcinoma [J]. *World J Surg*, 2008, 32(9):2015–2020.
- [13] Ekinci AS, Bal O, Ozatlı T, et al. Gastric carcinoma with bone marrow metastasis; a case series [J]. *J Gastric Cancer*, 2014, 14(1):54–57.
- [14] Dittus C, Mathew H, Malek A, et al. Bone marrow infiltration as the initial presentation of gastric signet ring cell adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2014, 5(6):E113–E116.
- [15] Ermis F, Erkan ME, Besir FH, et al. Osteoblastic metastasis from signet ring cell gastric cancer in a young male[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2014, 25(Suppl 1):284–286.
- [16] Kim YJ, Kim SH, Kim JW, et al. Gastric cancer with initial bone metastasis; a distinct group of diseases with poor prognosis[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(16):2810–2821.
- [17] Nakanishi H, Araki N, Kuratsu S, et al. Skeletal metastasis in patients with gastric cancer [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004, (423):208–212.
- [18] Kobayashi M, Okabayashi T, Sano T, et al. Metastatic bone cancer as a recurrence of early gastric cancer—characteristics and possible mechanisms [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(9):5587–5591.
- [19] Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma; an analysis of 1541 necropsies[J]. *J Pathol*, 1986, 150(3):195–203.
- [20] Yumoto K, Eber MR, Berry JE, et al. Molecular pathways: niches in metastatic dormancy[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13):3384–3389.
- [21] Demicheli R, Terenziani M, Valagussa P, et al. Local recurrences following mastectomy; support for the concept of tumor dormancy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86(1):45–48.
- [22] Braun S, Pantel K. Micrometastatic bone marrow involvement; detection and prognostic significance[J]. *Med Oncol*, 1999, 16(3):154–165.
- [23] Versteeg HH. Tissue factor; old and new links with cancer biology[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(7):747–755.
- [24] Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases; balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression [J]. *Nat Med*, 1995, 1(2):149–153.
- [25] Kosaka Y, Mimori K, Fukagawa T, et al. Identification of the high-risk group for metastasis of gastric cancer cases by vascular endothelial growth factor receptor-1 over expression in peripheral blood[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(11):1723–1728.
- [26] Mimori K, Fukagawa T, Kosaka Y, et al. Hematogenous metastasis in gastric cancer requires isolated tumor cells and expression of vascular endothelial growth factor receptor-1[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9):2609–2616.
- [27] Indraco S. Insights into the regulation of tumor dormancy by angiogenesis in experimental tumors [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 734:37–52.
- [28] Arguello F, Baggs RB, Graves BT, et al. Effect of IL-1 on experimental bone/bone-marrow metastases [J]. *Int J Cancer*, 1992, 52(5):802–807.
- [29] Ghajar CM, Peinado H, Mori H, et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(7):807–817.
- [30] Chiovaro F, Martina E, Bottos A, et al. Transcriptional regulation of tenascin-W by TGF-beta signaling in the bone metastatic niche of breast cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(8):1842–1854.
- [31] Ruppender N, Larson S, Lakely B, et al. Cellular adhesion promotes prostate cancer cells escape from dormancy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130565.
- [32] Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18); a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9992):433–443.
- [33] 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.
- [34] 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 [J]. Lancet,2011,377(9768):813-822.
- [35] 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[J]. Support Care Cancer,2014,22(3):679-687.
- [36] Makras P,Delaroudis S,Anastasilakis AD. Novel therapies for osteoporosis[J]. Metabolism,2015,64(10):1199-1214.
- [37] He YX,Liu J,Guo B,et al. Src inhibitor reduces permeability without disturbing vascularization and prevents bone destruction in steroid-associated osteonecrotic lesions in rabbits[J]. Sci Rep,2015,5:8856.
- [38] Ren ZY,Machuca-Gayet I,Domengot C,et al. Azanitrile cathepsin K inhibitors:effects on cell toxicity,osteoblast-induced mineralization and osteoclast-mediated bone resorption[J]. PLoS One,2015,10(7):e0132513.
- [39] Suzuki N,Takimoto K,Kawashima N. Cathepsin K inhibitor regulates inflammation and bone destruction in experimentally induced rat periapical lesions [J]. J Endod,2015,41(9):1474-1479.
- [40] Hsu YL,Tsai EM,Hou MF,et al. Obtusifolin suppresses phthalate esters-induced breast cancer bone metastasis by targeting parathyroid hormone-related protein [J]. J Agric Food Chem,2014,62(49):11933-11940.
- [41] Lee J,Lim T,Uhm JE,et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma[J]. Ann Oncol,2007,18(5):886-891.
- [42] Biondi A,D'Ugo D,Cananzi FC,et al. Does a minimum number of 16 retrieved nodes affect survival in curatively resected gastric cancer?[J]. Eur J Surg Oncol,2015,41(6):779-786.
- [43] Tang X,Lan Z,Chen Y,et al. The 7th AJCC/UICC TNM staging system may be not suitable in predicting prognosis of synchronous multiple gastric carcinoma patients with D2 gastrectomy[J]. Tumour Biol,2015,36(5):3653-3659.

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。