

主编 / 刘耀升 刘蜀彬

肿瘤骨转移 与脊柱转移瘤

ZHONGLIU GUZHUANYI
YU JIZHU ZHUANYILIU



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

肿瘤骨转移与脊柱转移瘤

ZHONGLIU GUZHUANYI YU JIZHU ZHUANYILIU

主 编 刘耀升 刘蜀彬

编 委 雷明星 蒋伟刚 王 铖

汪 亮 曹叙勇 杨宾宾



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤骨转移与脊柱转移瘤/刘耀升,刘蜀彬主编. —北京:人民军医出版社,2016.4
ISBN 978-7-5091-9108-8

I. ①肿… II. ①刘…②刘… III. ①骨肿瘤—肿瘤转移—诊疗 IV. ①R738.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 047612 号

策划编辑:李 玫 文字编辑:王 丽 郝静静 责任审读:王三荣

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8226

网址:www.pmmp.com.cn

印、装:京南印刷厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:19 字数:380 千字

版、印次:2016 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—1020

定价:48.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

本书分 3 篇。第一篇为骨转移瘤的基础研究,介绍骨转移瘤发病的机制、靶点、标志物、基因多态性研究进展和相关临床运用。第二篇为骨转移瘤的诊治,介绍不同部位和不同临床特征的骨转移瘤诊治的相关策略和一般原则,包括各类长骨、骨盆,以及疼痛性骨转移瘤的诊治。第三篇为脊柱转移瘤的诊治,包括脊柱转移瘤预后预测、影像学研究、术前动脉栓塞、放疗、外科手术和系统性内科治疗,以及脊柱不稳、颈椎转移瘤、骶骨转移瘤、脊髓受压和脊髓髓内转移的诊治进展。书中配有大量原创性图片,图文并茂。本书可作为临床医师研究、治疗的参考用书。

序

随着恶性肿瘤诊治水平的提高,恶性肿瘤的转移及并发症日益增加。多数情况下,恶性肿瘤患者死亡的发生是由于转移和并发症而不是原发肿瘤本身。传统认为,肿瘤最常见的转移部位是肝脏,其次是肺和骨骼。然而近年研究发现,骨骼已成为肺癌转移最易侵犯的系统之一。同时,有症状的骨转移瘤与脊柱转移瘤越来越常见。既往医疗实践中,一些医生尤其是肿瘤内科医生对骨转移瘤与脊柱转移瘤的治疗持悲观态度,多数建议采用消极的内科治疗。同时,一些外科医生由于缺乏恶性肿瘤骨转移综合治疗的专业知识以及对疾病缺乏科学的预后判断而盲目手术,不仅增加患者的痛苦及风险,也给患者家庭和社会造成沉重的负担。应该强调的是,骨转移瘤与脊柱转移瘤的治疗不但需要系统内科治疗,而且需要外科先进技术和方法,需要肿瘤学相关学科新知识、新理念的相互交叉和融汇。令人可喜的是,军事医学科学院附属医院骨科立足于医院长期以来形成的在肿瘤诊治领域的雄厚基础,以脊柱转移瘤的综合治疗为学科主攻方向,强调对骨转移瘤与脊柱转移瘤多学科协作和综合治疗,从而明显提高了骨转移瘤与脊柱转移瘤治疗的成功率,延长了患者的生存期,取得了良好的社会效益。以本书主编及编者为代表的一批中青年学者,经过多年的奋发努力和辛勤耕耘,促成了军事医学科学院附属医院骨转移瘤与脊柱转移瘤骨外科的崛起与快速发展。刘耀升博士所提出的骨转移瘤与脊柱转移瘤综合内科治疗与精准手术相结合的观点受到同道们的赞许和认可,其团队建立的“脊柱转移瘤 MSCC 术后生存期与功能预后预测模型”已由 BMC Cancer、Spine、Eur Spine J、Eur J SurgOncol 等国际著名杂志发表。

作为一名在肿瘤基础与临床研究领域奋战多年的“老战士”,我欣喜地看到这部关于肿瘤骨转移与脊柱转移瘤新概念与新技术专著的出版。令我欣慰的是,这部专著不仅首次在肿瘤学科与骨科之间架起一座沟通的桥梁,同时也为该领域基础研究与临床工作提供重要参考资料。肿瘤内科医生可从本书学习到肿瘤各部位骨转移与脊柱转移的临床表现与危害,了解骨科治疗的适应症、方法与独到价值;骨外科医生则可从本书明确各种肿瘤治疗手段在骨转移瘤与脊柱转移瘤中运用的机理和意义,知晓综合内科治疗的方法和必要性。同时,基础与临床两个领域的交叉融合,必将为骨转移瘤与脊柱转移瘤的治疗带来新的思路。

知之愈明,则行之愈笃。展望未来,任重道远。希望刘耀升博士及其团队再接再厉,为我国骨转移与脊柱转移瘤的基础研究与临床治疗增添新的活力!

刘耀升

军事医学科学院附属医院

2016年3月

前言

骨骼是恶性肿瘤最常见的转移部位之一。骨转移瘤发病率高,转移部位以脊柱最为常见。骨转移瘤涉及骨质破坏“恶性循环”,可引发一系列骨相关事件,癌性疼痛、病理性骨折、高钙血症以及脊髓受压,进而导致机体病残和大小便功能障碍,明显降低患者生存质量,严重威胁患者生命。

随着恶性肿瘤诊断水平的不断提高,肿瘤系统性内科治疗更加精湛,患者带瘤生存时间逐渐延长,骨转移瘤发病率明显上升。同时,患者出现病理性骨折和脊髓受压等骨相关事件的发生率也相应增高,这给这部分肿瘤患者生存质量带来极大挑战。然而,在个体化“精准医疗”和多学科联合医疗的当代,“晚期护理”早已不再是骨转移瘤患者的唯一选择。骨转移瘤的治疗必须应该联合外科手术学、肿瘤内科学、肿瘤放疗学、神经外科学、药理学、介入医学和康复医学等多学科团队合作。骨科医师甚至可以在团队中扮演总协调者角色,联合各领域专家共同会诊为患者制定个体化治疗方案。

近 10 年来,骨转移瘤领域已取得明显进步。基础医学方面,各类原发肿瘤骨转移机制的不断深入,骨转移瘤骨骼微环境成骨与破骨“恶性循环”特性的阐明,机体免疫、单核苷酸多态性和 MicroRNA 等影响骨转移瘤的探究,促使以“狄诺塞麦”为代表的一批靶向药物逐步进入临床或临床试验阶段;临床医学方面,各类系统内科疗法(“精准”化疗、立体定向放疗和激素疗法)的合理运用,各类椎体增强技术和内镜技术等微创治疗的兴起,各类肿瘤假体设计和材料的进一步完善,必将使骨转移瘤和脊柱转移瘤的临床疗效明显提高,患者生存质量大幅改善。上述成果均反映在本书各章节中,以便推广应用。

本书图文并茂,既能反映国内外有关研究的最新成就,又能达到精练启迪的目的。然而,由于我们水平有限,术中难免存在不妥之处,希望得到同道的批评指正。

刘耀升

军事医学科学院附属医院

2016 年 3 月

目 录

第一篇 骨转移瘤的基础研究

第 1 章	骨转移瘤发病的细胞生物学机制与细胞分子靶向治疗	3
第 2 章	骨转移瘤的溶骨与成骨机制	11
第 3 章	疼痛和伤害性感受:癌症骨痛的机制	21
第 4 章	转移性骨肿瘤的病理生理学	29
第 5 章	转移瘤的 RANKL 靶点	33
第 6 章	免疫细胞调节骨转移瘤“恶性”循环	41
第 7 章	恶性肿瘤骨转移的机制研究	49
第 8 章	骨转移瘤骨标志物诊断及预后研究	60
第 9 章	MicroRNA 与骨转移瘤	66
第 10 章	骨转移瘤的基因表达	75

第二篇 骨转移瘤的诊治

第 11 章	骨转移瘤治疗骨科医师指南与策略	87
第 12 章	疼痛性骨转移的概念与治疗	99
第 13 章	骨转移瘤的常见并发症	120
第 14 章	长骨转移瘤的治疗	125
第 15 章	股骨近端骨转移瘤的治疗	138
第 16 章	股骨干转移瘤的治疗	145
第 17 章	肱骨转移瘤的治疗	152
第 18 章	骨盆转移瘤的外科治疗	159

第三篇 脊柱转移瘤的诊治

第 19 章	脊柱转移瘤的预后及预测研究	169
第 20 章	脊柱转移瘤影像学研究	175
第 21 章	脊柱转移瘤术前动脉栓塞研究	187

第 22 章	脊柱转移瘤的治疗	194
第 23 章	脊柱转移瘤的外科治疗	202
第 24 章	颈椎转移瘤的治疗	212
第 25 章	骶骨转移瘤诊断与治疗	224
第 26 章	椎体增强技术	229
第 27 章	全脊椎整块切除的研究进展	238
第 28 章	脊柱转移瘤生物力学及脊柱不稳研究	245
第 29 章	脊柱转移瘤脊髓压迫症的治疗	250
第 30 章	恶性肿瘤髓内转移的治疗	261
第 31 章	骨转移瘤的系统内科治疗	268
第 32 章	脊柱转移瘤的放射治疗	278
第 33 章	脊柱转移瘤治疗的 Meta 分析研究	286
参考文献		292

第一篇

骨转移瘤的基础研究

第 1 章

骨转移瘤发病的细胞生物学机制与 细胞分子靶向治疗

约 70% 的乳腺癌或前列腺癌患者发生骨转移, 30%~65% 的晚期肺癌患者发生骨转移, 晚期甲状腺癌和肾癌患者骨转移的概率分别为 47% 和 30%。骨转移瘤提示疾病预后极其不良, 可引起一系列骨相关事件(skeletal related events, SREs), 包括骨骼疼痛、病理性骨折、高钙血症、脊髓受压及其他神经受压症状。这不但降低了患者的生活质量, 而且极大地加重了患者家庭的经济负担。据美国研究统计, 临床上治疗 SRE 患者的人平均费用为 9 480~13 940 美元, 治疗有显著 SRE 患者的人均医疗总费用为 27 982~48 173 美元。并且, 骨转移瘤也预示着患者生存期短暂, 根据不同文献报道中位生存期为 6~12 个月。因此, 深入研究恶性肿瘤转移至骨骼的相关机制, 以此来改善患者的治疗选择、提高患者的生活质量, 以及延长患者的生存期显得必要而迫切。本章重点阐述骨转移瘤发病的细胞生物学机制和相应的细胞分子靶向治疗。

一、正常骨骼生物学

(一) 骨微环境

骨骼主要由羟基磷灰石结晶矿化的 I 型胶原构成。矿化的结构内含有大量的生长因子, 包括: 转移生长因子(transforming growth factor β , TGF- β)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)。骨质溶解可以释放这些生长因子进入骨骼微环境。正常骨微环境中的细胞包括骨细胞、成骨细胞、破骨细胞、基质细胞和血管内皮细胞。破骨细胞介导骨质溶解, 成骨细胞介导骨质形成。骨骼可以不断地以溶骨和成骨的方式进行动态重塑。骨微环境中有许多激素、细胞因子和其他相关分子, 它们与骨骼微环境中的细胞存在着紧密的联系, 并且在调节骨骼动态重塑平衡中起着主导作用。

(二)成骨细胞“双重”调节机制与 OPG-RANKL-RANK 系统

成骨细胞不但可以合成骨基质胶原前体以促进骨骼形成,而且对骨质矿化具有调节作用,即它既可以促进骨质矿化又可以促进溶骨,在骨骼重塑中起到“双重”调节作用。这主要是因为成骨细胞可以表达一些对骨质调节起重要作用的分子,包括核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、前列腺素、雌激素和许多细胞因子。目前认识到其中最重要的是 RANKL 和 OPG。RANKL 有两种存在形式:跨膜结合蛋白和游离型多肽(跨膜结合型的胞外部分在 140 位或者 145 位氨基酸残基位点断裂而形成)。两种形式均可发挥作用,跨膜结合蛋白生物活性更强。在巨噬细胞集落刺激因子作用下,RANKL 与单核细胞表面的 RANK 受体结合并促进多个单核细胞相互融合形成一个多核破骨细胞。RANK(肿瘤坏死因子受体家族成员)是一种跨膜结合蛋白,主要在成熟的破骨细胞及破骨细胞前体细胞表面表达。RANKL 通过结合 RANK 介导破骨细胞生成、活性和生存。成骨细胞分泌产生的 OPG 是一种可溶性糖蛋白。它作为“饵”受体可以阻止 RANKL 与 RANK 的结合,从而抑制 RANKL 介导的破骨细胞生成作用。RANKL、RANK 和 OPG 的相互作用维持着骨骼稳态,使得溶骨活动和成骨活动达到动态平衡。骨微环境中,RANKL 与 OPG 比例的动态平衡是骨骼稳态的基础。成骨细胞除了通过分泌 RANKL 与 OPG 来调节骨骼重塑平衡外,也可以通过分泌 PTH 对 OPG-RANKL-RANK 系统进行调节。成骨细胞分泌的 PTH 以自分泌或旁分泌的方式作用于成骨细胞表面的 PTH 受体(PTHreceptor, PTHR),以此来促进成骨细胞表达 RANKL 并抑制其表达 OPG。因此,PTH 的总效应是促溶骨。在机体正常生理状况下,PTH 促溶骨效应与 OPG-RANKL-RANK 系统相互协调共同维持机体骨骼稳态。

(三)成骨细胞成骨作用与 Wnt 通路

最近的研究已经表明 Wnt 通路是成骨细胞功能和骨质形成的关键调控因素。激活 Wnt/ β -catenin 信号通路可促进合成骨基质胶原前体以增加骨量。Wnt 通路有多条,其中 Wnt/ β -catenin 通路是研究得最广泛的通路。目前已经发现有 19 种 Wnt 蛋白,其中 7 种 Wnt 蛋白可以激活这条通路,它们分别为 Wnt1、Wnt2、Wnt3、Wnt3a、Wnt4、Wnt8 和 Wnt10b。Wnts 配体与细胞表面的 Wnts 受体(Fzs 和 LRP-5/6 共受体)结合,从而激活胞内蛋白 Dvl,激活的 Dvl 蛋白可以抑制 GSK- β ,最终增加 β -catenin 含量。 β -catenin 蛋白作为转录因子促进成骨细胞分化及骨基质胶原前体合成。此外,研究发现 Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤细胞中可以激活一些特殊基因,例如 Axin-2、c-myc 和 cyclinD1,以此来调节多种生物过程,例如促进肿瘤细胞生长、分化、侵袭和转移。

(四)破骨细胞溶骨作用与组织蛋白酶 K

组织蛋白酶是一种溶酶体蛋白酶,属于木瓜样半胱氨酸蛋白酶家族,主要表达于破骨细胞内。破骨细胞释放组织蛋白酶 K,积极地参与骨质流失过程(图 1-1)。这种半胱氨酸蛋白酶在骨基质降解中起着关键的作用,并且在破骨细胞骨吸收过程中是一限制性步骤。组织蛋白酶 K 以剪切胶原螺旋和末端肽域的方式降解骨胶原,这不仅破坏了骨细胞外基质的主要成分,而且使胶原中隐藏的精氨酸(Arg)-甘氨酸(Gly)-天冬氨酸(Asp)序列(RGD 序列)暴露,此序列对破骨细胞黏附于细胞外基质至关重要。这种黏附有利于破骨细胞的进一步溶骨作用。

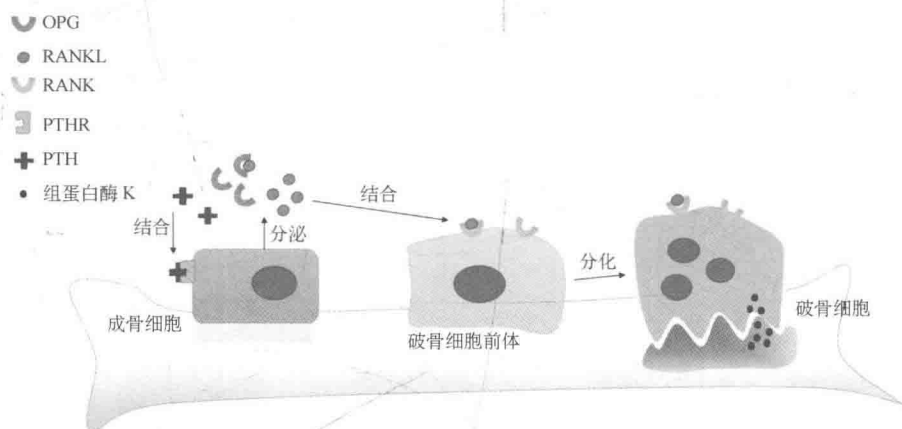


图 1-1 正常骨骼生物学

OPG, 骨保护素;RANKL, 核因子- κ B 受体活化因子配体;RANK, 核因子- κ B 受体活化因子;PTH, 甲状旁腺激素;PTHR, 甲状旁腺激素受体

二、骨转移瘤骨骼生物学

(一)骨微环境促肿瘤效应

骨微环境多种细胞均有利于骨转移,包括基质细胞、破骨细胞和短暂性细胞。基质细胞来源于骨髓内间充质干细胞,包括脂肪细胞、成纤维细胞和成骨细胞(“三系分化”)。它们通过相关分子,例如血管细胞黏附分子-1、多配体聚糖和基质金属蛋白酶 2,促进肿瘤细胞增殖和分化。破骨细胞溶骨释放出许多潜在性的生长刺激分子(上述及),也有利于肿瘤细胞在骨微环境中生长。目前,没有明确的研究将骨溶解增加与肿瘤细胞量增加联系在一起,但是抑制骨质溶解能降低骨内肿瘤负荷。短暂性细胞包括红细胞、T 细胞和血小板,已经证明这些细胞均可通过多种通路和分子促进肿瘤生长和转移。

(二)成骨细胞“双重”调节失衡与“恶性循环”

肿瘤一旦定植到骨骼,成骨细胞的“双重”调节稳态将逐渐被打破,并且导致骨转移瘤细胞、成骨细胞和破骨细胞之间形成“恶性循环”。骨微环境中肿瘤细胞分泌的生长因子,例如 PTHrP、FGF、PDGF、骨形态形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)和 IGF-1,可以促进成骨细胞产生和释放 RANKL;肿瘤细胞分泌的因子,例如 PTHrP、白介素-1(interleukin, IL-1)、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)、Dickkopf-1 (DKK-1) 或者上皮生长因子,又可降低基质和成骨细胞表达 OPG。所以,肿瘤侵犯骨骼的作用是 RANKL 与 OPG 的比值上调,成骨细胞“双重”调节稳态被打破。RANKL 与破骨细胞上的 RANK 结合促进破骨细胞释放组织蛋白酶 K。组织蛋白酶 K 分解骨胶原,使得骨质中的多种生长因子(上述及)释放入骨微环境。这些生长因子促进肿瘤细胞生长、生存、侵袭和局部转移。因此,肿瘤细胞促溶骨效应与溶骨释放生长因子促肿瘤效应构成了溶骨-肿瘤生长侵袭的“恶性循环”(图 1-2)。

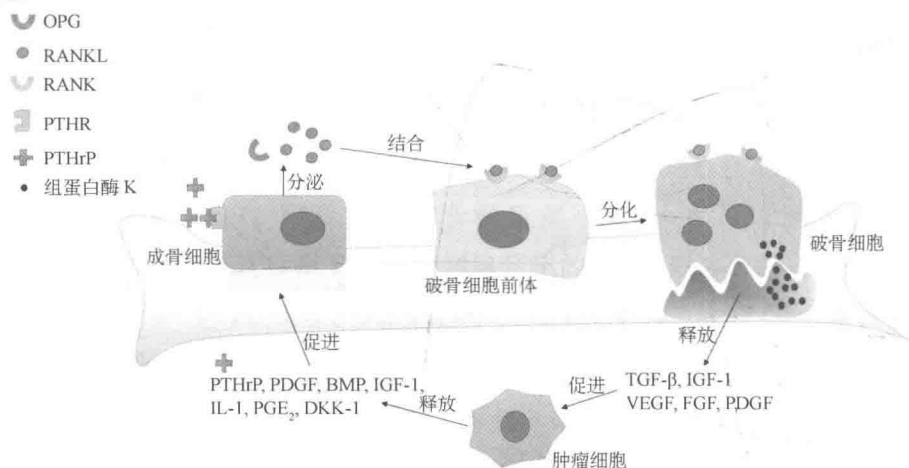


图 1-2 骨转移瘤生物学与“恶性循环”

OPG, 骨保护素; RANKL, RANK 配体; PTHR, 甲状旁腺激素受体; PTHrP, 甲状旁腺激素相关蛋白; TGF-β, 转移生长因子-β; IGF-1, 胰岛素样生长因子-1; VEGF, 血管内皮生长因子; FGF, 成纤维细胞生长因子; PDGF, 血小板源性生长因子; BMP, 骨形态形成蛋白; PGE₂, 前列腺素 E₂。

(三)PTHrP 介导“恶性循环”

已经证实多种恶性肿瘤细胞过度产生 PTHrP。肿瘤源性 PTHrP 是形成破骨细胞的主要诱导因子,并且它的表达对骨转移瘤微环境是特异性的。乳腺癌细胞产生的 PTHrP 与成骨细胞上的 PTHR 结合,诱导其表达 RANKL,同时降低 OPG 的表达。因此,溶骨性活动增强。而且,PTHrP 也可结合于基质细胞的 PTHR 刺激其产生 RANKL。过度激活的成熟破骨细胞溶解骨质,随后释放骨源性 IGF-1 和 TGF-β。IGF-1 通过激活信号分子

(包括 PI-3 激酶、Akt 和 NF- κ B)产生瀑布效应刺激乳腺癌细胞生长和转移。TGF- β 通过促进 PTHrP 的产生来促进骨转移瘤,这也会促进破骨细胞性骨质溶解的“恶性循环”。

三、细胞分子靶向治疗

(一)二磷酸盐

二磷酸盐(diphosphates,BPs)是唯一对骨矿化基质有亲和力的药物,它能抑制骨溶解。这些制剂通过进入破骨细胞和抑制基焦磷酸合酶(生物合成甲羟戊酸途径的关键酶)以降低溶骨和增加骨骼矿化(图 1-3),含氮二磷酸盐的抗溶骨活性最强。其中,唑来膦酸是唯一在所有转移性骨病灶类型中均有效的静脉内给药 BPs,而且,目前认为唑来膦酸是临床上最有效的 BPs 制剂。BPs 也是最常用来预防乳腺癌骨转移患者 SREs 的重要药理学制剂。这些制剂与安慰剂对照的三期临床试验 Meta 分析提示静脉内注射 BPs 预防 SREs 优效于口服 BPs。美国 FDA 已经批准唑来膦酸和帕米磷酸特异地治疗骨转移瘤,使用指南(表 1-1)。

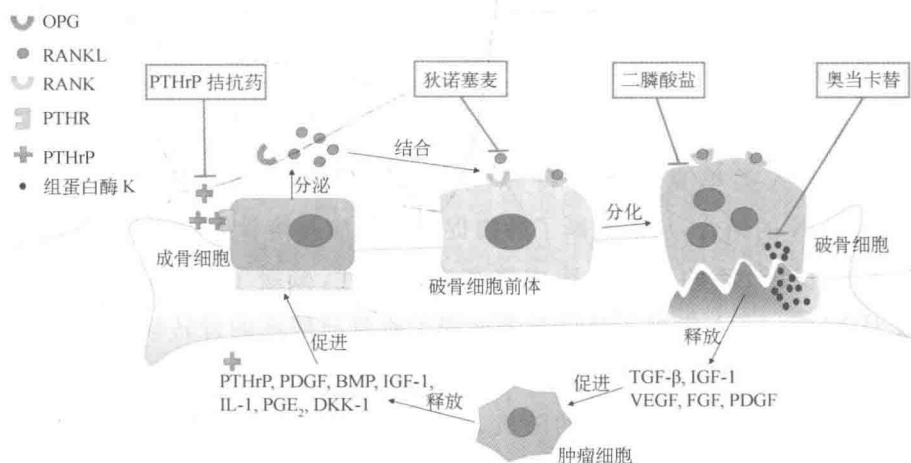


图 1-3 细胞分子靶向治疗药物的作用靶点

OPG. 骨保护素;RANKL. RANK 配体;PTHR. 甲状旁腺激素受体;PTHrP. 甲状旁腺激素相关蛋白;TGF- β . 转移生长因子- β ;IGF-1. 胰岛素样生长因子-1;VEGF. 血管内皮生长因子;FGF. 成纤维细胞生长因子;PDGF. 血小板源性生长因子;BMP. 骨形态蛋白;PGE₂. 前列腺素 2

一项乳腺癌或多发性骨髓瘤源性骨转移瘤的长期研究揭示:唑来膦酸与帕米磷酸相比,唑来膦酸显著降低了需要放疗患者的比例(分别为 19%和 24%; $P=0.037$)。乳腺癌患者组中,唑来膦酸与帕米磷酸相比,唑来膦酸治疗组患者的 SREs 发生率下降了 40%($P=0.125$),唑来膦酸也使任何 SREs 风险下降了 20%。

使用 BPs 治疗后,相关的重要不良反应包括贫血、胃肠道症状(恶心、呕吐、腹泻或者便秘)、疲劳、发热、无力、关节疼痛、肌肉疼痛和低钙血症(不常见)。BPs 的肾毒性促使美国 FDA 推出警示: BPs 治疗前需要检测肌酐水平。最近发现 BPs 导致下颌骨坏死,最常见于氨基 BPs。因此,推荐患者进行牙科相关检查。

表 1-1 FDA 批准治疗骨转移瘤制剂的使用指南

制 剂	癌症类型	剂量(mg)	方 法	频 率	不良反应
唑来膦酸	多发性骨髓瘤和实体 肿瘤源性骨转移瘤	4	静脉内给药,至 少超过 15min	3~4 周/次	肾毒性,下颌骨坏死,发热, 恶心,便秘,贫血,呼吸困 难,低钙血症
帕米膦酸	乳腺癌和多发性骨髓 瘤溶骨型骨转移瘤	90	静脉内给药,至 少超过 2h	4 周/次	肾毒性,下颌骨骨坏死,低 钙血症
狄诺塞麦	预防实体肿瘤源性骨 转移瘤 SREs	120	上臂、上臀或者 腹部皮下注射	4 周/次	低钙血症,泌尿道感染,上呼 吸道感染,便秘,白内障, 关节疼痛,下颌骨坏死
伊班膦酸*	主要运用于乳腺癌骨 转移瘤	4	静脉内给药,至 少超过 2h	4 周/次	上消化道不良反应

* 欧洲联盟批准;低钙血症以狄诺塞麦治疗组更常见,急性期反应和肾功能障碍以唑来膦酸治疗组更常见

(二)狄诺塞麦

狄诺塞麦(全人类单克隆抗体特异性中和 RANKL)特异性结合 RANKL,阻断 RANKL 与 RANK 的结合,从而阻断了肿瘤促溶骨效应与溶骨促肿瘤效应的“恶性循环”。因此,这抑制了过度激活的破骨细胞成熟和功能活性,减缓了骨转移瘤的进展和转移。2010 年 11 月 19 日,FDA 批准了狄诺塞麦运用于有骨质破坏的骨转移瘤患者预防 SREs。其使用指南见表 1-1。狄诺塞麦在临床上的安全性和有效性是值得肯定的。

一项比较狄诺塞麦和唑来膦酸的随机、双盲临床研究(狄诺塞麦组: $n=2862$;唑来膦酸组: $n=2861$)证实了狄诺塞麦的安全性和有效性。结果表明,在乳腺癌或前列腺癌患者中,狄诺塞麦在延迟 SREs 方面优效于唑来膦酸($HR:0.82;95\%CI:0.71\sim0.95$),疾病进展、整体生存期和不良反应发生率相近;在晚期多发性骨髓瘤和其他实体瘤中,狄诺塞麦在延迟 SREs 方面非劣效于唑来膦酸($HR:0.84;95\%CI:0.71\sim0.98$),疾病进展、整体生存期和不良反应发生率相近。最近,研究者在考虑患者多种基础变量的情况下,以第一次 SRE 和多次 SREs 时间为终点继续分析。这些基础变量包括:骨转移瘤位置(脊柱或四肢)、是否有器官转移、尿 N-末端肽(uNTx)水平(平均值 $\geq 43.5nmol/mmol$ 或 $< 43.5nmol/mmol$)、骨转移瘤的数量(<2 或 ≥ 2)及 ECOG 评分。结果发现,无论患者的基础变量特性如何,狄诺塞麦与唑来膦酸相比,狄诺塞麦均能明显地延长第一次 SRE 和多次 SREs 时间。

一项肺癌患者($n=811$)的随机双盲三期临床试验表明:狄诺塞麦组的整体生存期(OS)比唑来膦酸组长1.2个月(狄诺塞麦:平均为8.9个月,唑来膦酸为7.7个月; $HR=0.80$;95%CI:0.67~0.95; $P=0.01$)。此项临床试验表明狄诺塞麦与唑来膦酸相比可以改善整体生存期,这与前述临床试验研究狄诺塞麦和唑来膦酸整体生存期相近相矛盾。原因可能是前述临床试验研究对象不仅仅只针对肺癌患者,还包括其他的实体肿瘤。同时,这也提示狄诺塞麦具有直接抗肺癌效应。肺癌细胞高度表达RANK支持了这个观点。

在2128例晚期泌尿生殖系统恶性肿瘤骨转移患者中比较了狄诺塞麦与唑来膦酸的有效性。其中,1052例患者接受狄诺塞麦治疗,1076例患者接受唑来膦酸治疗。临床试验以症状性SRE作为终点,SRE包括:症状性骨折、需要手术或者放疗以及脊髓受压。结果表明:狄诺塞麦与唑来膦酸相比,狄诺塞麦使发展第一次SRE和多次SRE风险降低了22%(第一次SRE: $HR=0.78$;95%CI:0.66~0.92; $P<0.01$;多次SRE: $HR=0.78$;95%CI:0.66~0.92; $P<0.01$)。这提示狄诺塞麦在多种系统骨转移瘤中均有卓越的疗效。

(三)组织蛋白酶K抑制药

一些组织蛋白酶K抑制药,例如奥当卡替、巴利卡替及若拉卡替,是目前临床试验中治疗骨质疏松症、骨关节炎和骨转移瘤的药物。临床前体内试验已经证实组织蛋白酶K抑制药能抑制骨转移瘤生长:癌细胞接种18d后使用组织蛋白酶K抑制药可使溶骨性病灶大小降低66%,在癌细胞接种的同时运用抑制药可使溶骨性病灶大小降低61%。目前,由于皮肤的不良反应,除了奥当卡替,其他的组织蛋白酶K抑制药的临床研发已停止。值得注意的是奥当卡替不诱导破骨细胞凋亡,因此不扰乱正常成骨细胞和破骨细胞之间的交互作用。

一项Ⅱ期对照临床试验,乳腺癌骨转移女性患者随机接受奥当卡替(5mg)或者静脉注射唑来膦酸(4mg)治疗,结果表明治疗4周后骨骼重塑标志物(尿NTx)均降低(77%和73%),并且安全耐受。奥当卡替的Ⅲ期研究评估它在降低乳腺癌女性患者骨转移风险方面的安全性、耐受性和有效性及探究它在延长激素抵抗性前列腺癌(CRPC)男性患者第一次骨转移时间的疗效。可能是由于经济考虑,这个Ⅲ期临床试验在没有完成前就取消了,没有进一步的数据分析。

最近,一个临床前试验运用小鼠乳腺癌骨转移模型比较了VBY-825(组织蛋白酶K抑制药,同时抑制组织蛋白酶S、B、V、L)与唑来膦酸的有效性。结果表明:VBY-825与唑来膦酸治疗组相比,VBY-825明显缓解了小鼠的自发性疼痛行为,提高了骨骼的完整性及降低了肿瘤负荷。这提示VBY-825也许是治疗乳腺癌诱导的骨源性疼痛的有效药物。