

恶性肿瘤骨转移的诊断与治疗

(第二版)

中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会

于世英 主编

中国协和医科大学出版社



恶性肿瘤骨转移的诊断与治疗

（第二版）

中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会 中国抗癌协会骨转移专业委员会

李树刚 主编

中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会



恶性肿瘤骨转移的诊断与治疗

(第二版)

中国抗癌协会

癌症康复与姑息治疗专业委员会

主 编 于世英

副主编 江泽飞 周清华

参编人员 (以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----|-------------------|
| 孙 燕 | 中国医学科学院附属肿瘤医院 |
| 于世英 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 王杰军 | 上海长征医院 |
| 牛晓辉 | 北京积水潭医院 |
| 江泽飞 | 中国人民解放军 307 医院 |
| 余绍龙 | 广州中山大学附属肿瘤医院 |
| 陈 元 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 周芳坚 | 广州中山大学附属肿瘤医院 |
| 周清华 | 天津医科大学总医院 |
| 侯 建 | 上海长征医院 |
| 蓝海峰 | 上海长征医院 |



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

恶性肿瘤骨转移的诊断与治疗/于世英主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2011. 10

ISBN 978 - 7 - 81136 - 576 - 4

I. ①恶… II. ①于… 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 (2011) 第 194077 号

恶性肿瘤骨转移的诊断与治疗 (第二版)

主 编: 于世英

责任编辑: 李春风

策 划: 袁 培 黄 佳 董 湛 宋一红

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 850×1168 1/32 开

印 张: 9

字 数: 220 千字

版 次: 2012 年 4 月第一版 2012 年 4 月第一次印刷

印 数: 1—10000

定 价: 35.00 元

ISBN 978 - 7 - 81136 - 576 - 4/R · 576

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)



序 言



关注癌症生存者是国际和国内临床肿瘤当前广泛重视的课题之一，也是日益突显的医疗及社会问题。癌症生存者的总人数也随着癌症发病率的上升及癌症治疗效果提高而快速增长。美国统计 2001 年癌症生存者达 1010 余万人，占美国人口的 3.5%。我国的癌症生存者人数尚缺乏统计数据，根据我国癌症发病率及死亡率推算，中国癌症生存者总人数已经超过 2000 万人，另外由于我国目前环境污染和吸烟问题仍然严重，在 2025 年前癌症总的发病率不大可能下降，每年至少还要递增 40~60 万人。不断增长的癌症生存者的庞大人群，及其面临的风险及健康问题，已成为公众医疗保健领域值得关注的话题。



随着科学的发展和社会的进步，医疗理念也在不断地发展和进步，越来越体现以人为本。当抗癌治疗可能不再获益时，癌症的姑息治疗成为主要的治疗手段，重点是提高癌症患者的生活质量，而不是一味地追求延长生存时间。20 世纪 70 年代姑息治疗与临终关怀已发展成为一个专门的学科，并且已经有了《姑息医学》专著和相关的国际会议。肿瘤的姑息治疗已经成为肿瘤临床工作者日常工作的重要任务，它涵盖了肿瘤患



者自确诊直至死亡的全过程,甚至包括了对逝者亲友居丧期的身心治疗,成为现代肿瘤学的重要内容。世界卫生组织(WHO)从80年代后期将肿瘤姑息治疗列入四个重点工作之一,从1990年开始我国政府和WHO曾多次举办学习班和讨论会,有效的促进和普及了学科的发展,对广大的医生进行了很好的普及,对广大的患者提供了更多的方便。卫生部还专门发布了8个文件解决了很多实际问题包括麻醉药品的供应和处方量等实际问题。22年来我们在这一领域的进展是有目共睹的,在发展中国家也是比较突出的。为了更好地促进姑息治疗的发展,让更多的医生和患者重视姑息治疗,我国在20世纪90年代成立了全国性的癌症康复与姑息治疗专业组织——中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会。其后北京、上海、天津、湖北、广东、山东、福建等各省市也成立了相应的组织,我们有理由相信,专业委员会的成立,将为肿瘤专业人员搭建一个学术交流的平台,促进肿瘤康复与姑息治疗事业的发展。

在姑息治疗中,一项重要的进展是对于骨转移的处理,其中主要是二膦酸盐类药物的临床应用。最初,在20世纪80年代发现这类药物能抑制破骨细胞,因之受到临床广泛重视。从第一代的氯屈,第二代的帕米膦酸二钠,到第三代的唑来膦酸,临床的有效剂量越来越小,使用更方便,疗效也更显著。成为姑息治疗的另一个成功的典范。2003年美国ASCO制定了这类药物在乳腺癌骨转移的应用指南(JCO 2003; 21: 4042)推荐将双膦酸盐类药物应用于溶骨性病变,特别是平片上具有溶骨表现的病人。其实,双膦酸盐类对其他导致骨破坏和高钙血症的病变也都有一定疗效,包括Paget病、非小细胞肺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤等。另外随着医学研究的深入,新一代的唑来膦酸还显示了抗肿瘤活性等新的特点,这些

都值得我们进一步的研究为医学进步做出更大的贡献，为广大的患者带来更多的福音。

医生的责任就是向病人提供最新最好的服务，不但要治好身体的病痛也需要关怀病人精神和身体的创伤和痛苦。当然离这样的目标我们还任重道远，需要大家更加努力。但前进的每一步都是应当受到鼓励和支持的。

2006年于世英教授与活跃在这一领域的一线同道一起编写了《恶性肿瘤骨转移诊断与治疗》这本专著。这本书的出版大大提高了大家对于骨转移的认识，对于临床上骨转移的诊断与治疗也有了很好的参考价值，提高了医生的骨转移诊断治疗方面的水平，从而给广大病人带来裨益。经过大家的努力，多数城市的医生已经熟悉或比较熟悉双膦酸盐类药物应用的原则，同时也推动了本领域内关于疗效和药理研究等课题，随着这些课题结果的公布以及这几年来临床上的探索，我们有了一些新的发现和研究，因此也有了《恶性肿瘤骨转移诊断与治疗》第二版的问世。相信这本第二版的专著将更好地起到恶性肿瘤骨转移的诊疗规范指导作用，也会为更多的患者带来益处。当然比较遗憾的是我们本土的数据还是很少，在这里，我也特别寄希望于中青年同道，希望在未来的年月里共同做出的更大的成绩，做出真正属于中国人自己的临床指南。

中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所



2012年2月14日

目 录

第一章 恶性肿瘤骨转移概论	(1)
第一节 恶性肿瘤骨转移发病及影响	(1)
第二节 恶性肿瘤骨转移诊断	(17)
第三节 恶性肿瘤骨转移治疗目标及原则	(44)
第四节 恶性肿瘤骨转移镇痛药治疗	(54)
第五节 恶性肿瘤骨转移二膦酸盐治疗	(78)
第六节 恶性肿瘤骨转移的放射治疗	(112)
第七节 恶性肿瘤骨转移的外科治疗	(129)
第二章 肺癌骨转移	(143)
第一节 概述	(143)
第二节 肺癌骨转移的临床表现	(150)
第三节 肺癌骨转移的影像学检查及表现	(151)
第四节 肺癌骨转移的实验室检查	(157)
第五节 肺癌骨转移的二膦酸盐治疗	(157)
第六节 肺癌骨转移的放射治疗	(164)
第七节 肺癌骨转移的化学治疗	(165)
第八节 肺癌骨转移的分子靶向药物治疗	(165)
第九节 肺癌骨转移的外科治疗	(168)

第三章 乳腺癌骨转移	(173)
第四章 前列腺癌骨转移	(186)
第一节 前列腺癌概述	(186)
第二节 前列腺癌骨转移的诊断和治疗	(191)
第五章 多发性骨髓瘤骨转移	(201)
第六章 肾癌骨转移	(223)
附录 恶性肿瘤骨转移常用药物简介	(239)
一、非阿片类镇痛药物	(239)
二、阿片类镇痛药	(248)
三、镇痛辅助用药	(258)
四、二膦酸盐类药物	(270)
五、放射性核素治疗用药	(277)

第一章 恶性肿瘤骨转移概论

骨骼是许多恶性肿瘤常见的转移部位。随着抗癌治疗方法的不断改进,晚期癌症患者的生存时间不断延长。恶性肿瘤骨转移常导致严重的骨骼病变,包括骨疼痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症等骨相关事件(skeletal related event, SRE)。骨转移的骨骼病变及并发症,不仅严重影响患者的生活质量,而且威胁患者的生存。恶性肿瘤骨转移虽然都是肿瘤疾病晚期,预后差,但是合理治疗对患者仍然有积极意义。镇痛药治疗、二膦酸盐类药物治疗、放射治疗、手术治疗等方法均在骨转移治疗中起重要作用。控制恶性肿瘤骨转移病变,常需要接受多种方法综合治疗。因此,深入认识恶性肿瘤骨转移病变,综合性治疗骨转移病变,是减少骨转移并发症,减少或避免骨相关事件,改善骨转移患者生活质量的重要策略。

第一节 恶性肿瘤骨转移发病及影响

一、恶性肿瘤骨转移发病情况

骨骼是晚期恶性肿瘤最常见的转移和受累部位。据估计,全世界每年有超过150万恶性肿瘤患者发生骨转移。骨转移可发生于任何恶性肿瘤,但常见于乳腺癌、肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、宫颈癌、骨及软组织肉瘤等病。晚期恶性肿瘤的骨转移发生率(表1-1):乳腺癌65%~75%,前列腺癌65%~75%,鼻咽癌67%~75%,肺癌30%~40%,甲状腺癌60%,黑色素瘤14%~45%,肝癌13%~41%,肾癌20%~25%,结直肠癌1%~7%,胃癌13%,其他头颈癌25%。多发性骨髓瘤累及骨骼所致的骨病发生率为95%~100%。儿童恶性肿瘤

出现骨转移较少见，一般发生于神经母细胞瘤。恶性肿瘤骨转移的实际发病率不确切，许多恶性肿瘤患者确诊骨转移之前就因原发肿瘤病情恶化而死亡，也有的骨转移患者虽然有骨转移病变存在，但因 X 线片诊断灵敏性差，或临床医疗只注重原发病灶的诊断和处理，而忽视了骨转移病灶的诊断。肿瘤患者中约有 15% 可以出现临床骨转移，若计入尸检数据的话，这一比率将上升至 30%（表 1-2）。Landis 等研究发现，美国白人前列腺癌患者的骨转移发生率为 8%，拉美种患者的骨转移发生率为 14%。然而，Bova 等尸检结果显示，前列腺癌的骨转移发生率为 70%。

表 1-1 晚期肿瘤骨转移的发生率

肿瘤类型	骨转移发生率 (%)
骨髓瘤	95 ~ 100
乳腺癌	65 ~ 75
前列腺癌	65 ~ 75
甲状腺癌	60
膀胱癌	40
肺癌	30 ~ 40
肾癌	20 ~ 25
黑色素瘤	14 ~ 45

引自：Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer, 1997; 80 (suppl): 1588 - 1594

表 1-2 尸检发现恶性肿瘤骨转移发生率

肿瘤类型	骨转移发生率 (%)
乳腺癌	50 ~ 85
前列腺癌	60 ~ 85
甲状腺癌	28 ~ 60
肾癌	33 ~ 60
肺癌	32 ~ 64
食管癌	6
胃肠道癌	3 ~ 10
直肠癌	8 ~ 60
膀胱癌	42
宫颈癌	50
卵巢癌	9
肝癌	16
黑色素瘤	7

引自: Mundy GR. Bone remodeling and its disorders. Second edition. 1999

恶性肿瘤骨转移累及的好发部位是脊椎、骨盆、肋骨、颅骨、股骨及四肢近端骨骼。骨转移部位总趋势是躯干及四肢近心端多发,四肢远心端低发,末端少见。在脊椎骨转移病变中,最常见的部位是胸椎棘突转移(70%),其次是腰骶脊椎转移(20%)和颈椎转移(10%)。不同类型肿瘤的骨转移部位发生率有差异(表 1-3)。脊椎转移单一个椎体受累占 46%,累及相邻多个椎体者占 28%。骨转移早期可能为单转移灶,晚期病变常表现为全身骨骼广泛多发性转移。

表 1-3 不同类型肿瘤骨转移部位分布

原发肿瘤类型	骨转移部位分布 (%)				
	颅骨	脊椎	肋骨	骨盆	四肢
乳腺癌	28	60	59	38	32
肺癌	16	43	65	25	27
前列腺癌	14	60	50	57	38
宫颈癌	26	26	22	43	43
膀胱癌	13	47	53	47	7
直肠癌	21	36	29	43	43

引自: Mundy GR. Bone remodeling and its disorders. Second edition. 1999

骨转移是恶性肿瘤的晚期病变,目前的抗癌治疗尚难以根治已发生骨转移患者的晚期癌症。然而,骨转移患者如果尚未发生内脏器官转移,部分骨转移患者的生存时间可能相对较长。乳腺癌骨转移患者的中位生存时间超过 20 个月。乳腺癌骨转移患者如果未发生内脏器官转移,患者的中位生存时间一般为 20~35 个月,其中约 25% 患者的生存期可能超过 5 年。前列腺癌骨转移患者的 5 年生存率约为 43%。从另一方面看,未发生内脏器官转移的骨转移患者,在长时间生存过程中,如果未针对骨转移病变进行有效的治疗,患者将长期持续面临严重的骨疼痛、活动受限的折磨,也将长期面临随时发生病理性骨折、神经根的压迫、脊髓压迫、骨髓侵犯、顽固性疼痛、高钙血症等严重并发症危险的威胁。

二、恶性肿瘤骨转移发病机制

恶性肿瘤骨转移的确切发病机制尚未完全弄清。恶性肿瘤细胞转移到骨骼并非随机发生的事件,也并不是仅由肿瘤大小及局部血流量决定的,骨转移的骨破坏也并非都是转移瘤细胞的直接破坏作用所致。恶性肿瘤细胞与骨骼细胞之间复杂的相互影响,在骨转移的骨破坏过程中起主导作用。关于恶性肿瘤

骨转移及其骨损害的发病机制有“种子和土壤”学说和“破骨细胞”学说。目前，大多数学者认同恶性肿瘤骨转移的形成及骨破坏损害的发病机制是由于癌细胞转移到骨并释放可溶介质，激活破骨细胞和成骨细胞。破骨细胞释放的细胞因子又进一步促进肿瘤细胞分泌骨溶解介质，从而形成恶性循环（图 1-1）。

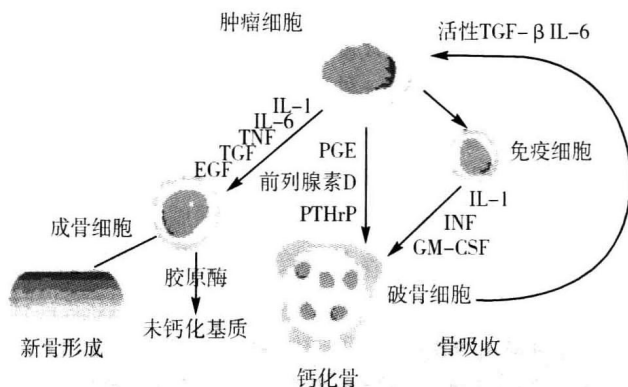


图 1-1 骨转移发病机制：肿瘤细胞与破骨细胞通过细胞因子相互作用

IL-1: 白介素-1; IL-6: 白介素-6; TNF: 肿瘤坏死因子; TGF: 转化生长因子; EGF: 表皮生长因子; PGE: 前列腺素 E; PTHrP: 甲状旁腺激素相关蛋白; GM-CSF: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

引自 Mundy GR. Bone Remodeling and Its Disorders. 2nd ed. Martin Dunitz Ltd; 1999

“种子和土壤”学说：1889 年 Paget 提出“种子和土壤”学说，认为乳腺癌骨转移是由于癌细胞为转移灶的形成提供了“种子”，而骨骼则为易于转移瘤细胞生长的“土壤”提供了基本的生长环境。曾有实验发现，在失活的骨组织中加入乳腺癌细胞时，可以引起骨无机盐释放和有机质的分解，因此推测

骨转移灶的形成是由肿瘤细胞直接浸蚀骨骼形成的。然而 Paget 既无法解释恶性肿瘤细胞为何离开原发瘤灶区成为种子,也无法解释骨骼为何成为转移瘤细胞生长的“沃土”,更无法解释骨转移病灶区域仅见少许恶性肿瘤细胞的情况下出现严重的溶骨性破坏现象。恶性肿瘤细胞作为种子转移至骨骼的一般途径是通过血道播散。Batson 研究认为脊柱转移的途径是通过脊椎静脉血流。他提出脊椎静脉系统是脊椎周围及硬膜无瓣膜的静脉网,这些静脉网与颅部和体壁相连,并与四肢血管壁内的静脉沟通。他认为脊椎静脉系统是除肝门静脉、腔静脉、奇静脉和肺静脉之外的一种独立静脉系统。其作用是连接上述 4 个静脉系统,或为这些系统准备另一通路。由于脊椎静脉系统与上腔静脉和下腔静脉相连,上、下腔静脉就可以不经过肺而直接交通。脊椎静脉与肺、肝、前列腺、乳房等器官组织的静脉丛有通路。脊椎静脉系统被认为是静脉湖,其血流缓慢,甚至滞流或倒流。从而使癌细胞能够直接转移至脊柱或其他骨骼。恶性肿瘤细胞作为种子播散的途径也包括淋巴系统及动脉系统。除研究种子及转移途径外,近年较多研究集中在骨转移发生的土壤。骨转移的常见部位是血管密布的骨干骺端,如长骨末端、肋骨和椎骨。这些骨骼部位成为骨转移生长的土壤与其血液供给有较大关系。这些容易发生骨转移的骨小梁呈网状分布,骨髓血供丰富;骨小梁与毛细血管窦紧密相邻,为肿瘤骨转移的形成和生长提供了有利条件。骨干骺端的微血管窦密集,血管窦直径达数百微米,血管窦中的血液流速缓慢(如小鼠颅骨静脉血管窦的血流速度较动脉血流速度低 30 倍)。Schnitzer 等应用微粒分布法检测狗的长骨血流速度,发现干骺端和骨髓毛细血管窦的流速为 $7 \sim 14 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g})$;而餐后小肠的血流速度约为 $200 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g})$ 。血流淤滞使瘤细胞与血管窦内皮细胞接触机会增加,瘤细胞在内皮细胞表面滚动导致黏附,与血小板聚集形成瘤栓。同时,特定肿瘤细胞和血管窦内皮细胞接触后,可引起内皮细胞的收缩,使内皮细

胞间隙松弛，为瘤细胞向血管外迁移提供了空间。

“破骨细胞”学说：恶性肿瘤骨转移病灶区域内，在仅见少许转移浸润的癌细胞恶性肿瘤细胞的情况下，出现严重的溶骨性破坏现象。这提示骨转移病变过程中，肿瘤细胞的直接作用不是惟一的作用，而溶骨细胞在恶性肿瘤骨转移病变过程中可能起重要作用。破骨细胞学说认为破骨细胞活性增强是骨转移及溶骨性骨破坏的关键性环节。该学说有两条依据：①电镜观察发现，骨转移瘤病灶中无一例外出现大量的破骨细胞及骨吸收形成的凹陷，从形态学上分析发现，这些骨吸收凹陷与破骨细胞的大小和形态近似，而显然不是由肿瘤细胞直接侵蚀造成的。②应用抑制破骨细胞活性的药物，如二膦酸盐、硝酸镓等可以显著降低恶性骨转移瘤病灶内的破骨活动，降低由此引起的高钙血症和高尿钙症。这些发现提示，破骨细胞是骨转移骨破坏病变的罪魁。当然，没有肿瘤细胞的存在，破骨细胞显然是不会如此活跃，破骨细胞是由肿瘤细胞浸润所激活。

溶骨性骨转移病灶形成机制：骨转移病灶癌细胞分泌刺激破骨细胞激活的细胞因子，包括甲状旁腺激素相关蛋白（PTH-RP）、白细胞介素（IL-3，IL-8，IL-11，IL-6）、肿瘤坏死因子、巨噬细胞炎性蛋白 1α 、巨噬细胞克隆生长刺激因子。这些细胞因子促进核因子- κ B受体活化因子配基（receptor activator of nuclear factor- κ B ligand，RANKL）表达，激活破骨细胞，促进骨溶解吸收。当破骨细胞激活并产生骨破坏后，引起骨间质细胞产生刺激肿瘤生长的细胞因子，包括转化生长因子 β （TGF- β ）、胰岛素样生长因子、成纤维细胞生长因子、促血小板衍生生长因子、骨形成蛋白、RANKL。多发性骨髓瘤的骨破坏病变是单纯溶骨性病变，骨髓瘤细胞不仅产生激活破骨细胞的细胞因子，而且还产生抑制成骨细胞生长的细胞因子Dickkopf-1（DKK1）。

成骨性骨转移病灶形成机制：成骨性骨转移病灶的癌细胞产生刺激成骨细胞生长因子，包括内皮生长因子1、成纤维

胞生长因子、骨 morphogenic 蛋白、转化生长因子 β 、胰岛素样生长因子、促血小板生长因子。成骨性病变过程中, 转移的恶性肿瘤细胞同时也产生刺激破骨细胞生长的甲状旁腺激素相关蛋白、白细胞介素等细胞因子。因此, 成骨性骨转移病灶形成过程, 也同时存在破骨细胞激活及破骨性病变。

细胞因子作用: 骨骼、骨髓和肿瘤细胞产生的细胞因子和相应的受体, 可产生促使瘤细胞向骨骼特异转移。细胞因子也是保持正常骨塑型的调控因子。影响骨转移及骨密度的细胞因子及其受体, 包括骨黏连蛋白、骨唾液蛋白、骨桥蛋白、趋化因子受体 (CXCR4)、 $\alpha v \beta 3$ 整合素、RANKL 和 OPG。

(1) 骨黏连蛋白: 骨黏连蛋白 (osteonection) 由成骨细胞分泌产生, 是骨组织含量丰富的非胶原蛋白之一, 通过控制细胞外基质分解与合成, 调节细胞因子活性和细胞形态, 协调细胞与外环境的反应。其与血管内皮细胞结合后, 可导致血管通透性增加。

(2) 骨唾液蛋白: 骨唾液蛋白 (bone sialoprotein, BSP) 是细胞外基质中的一种酸性糖蛋白, 主要由成骨细胞、破骨细胞及软骨细胞合成, 分布在矿化组织。BSP 作为骨细胞外基质参与骨代谢, 血清 BSP 浓度可反映破骨细胞活性和骨吸收过程。BSP 的 C 端有 Arg-Gly-Asp (RGD 序列), 可与成骨细胞和破骨细胞表面的 $\alpha v \beta 3$ 识别并形成黏附, 导致肿瘤细胞和骨小梁的黏附, 活化破骨细胞产生溶骨性骨吸收, 促进骨转移进程。

(3) RANKL 和骨桥蛋白: RANKL 和骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 是调控骨溶解或重建的细胞因子, 由成骨细胞、上皮细胞及多种肿瘤细胞产生, 在骨骼中与羟基磷灰石晶核结合并以基质沉淀形式存在。OPN 通过 $\alpha v \beta 3$ 受体与破骨细胞结合, 促进骨吸收的发生, 提示 OPN 具有趋化肿瘤细胞发生亲骨转移的作用。

(4) 趋化因子: 趋化因子是一类小分子细胞因子, 其通