

骨转移癌的 诊断与治疗

Diagnosis and Treatment of Bone Metastases

杨祚璋 孙宇庆 施建党 编著



云南出版集团公司
云南科技出版社

738.1
2014.1

阅 览

骨转移癌的 诊断与治疗

Diagnosis and Treatment of Bone Metastases

杨祚璋 孙宇庆 施建党 编著



云南出版集团公司
云南科技出版社
· 昆明 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

骨转移癌的诊断与治疗/杨祚璋, 孙宇庆, 施建党
编著. —昆明: 云南科技出版社, 2012. 11
ISBN 978-7-5416-6721-3

I. ①骨… II. ①杨… ②孙… ③施… 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 (2012) 第 290924 号

责任编辑: 唐坤红

洪丽春

责任校对: 叶水金

责任印制: 翟 苑

云南出版集团公司

云南科技出版社出版发行

(昆明市环城西路 609 号云南新闻出版大楼 邮政编码: 650034)

昆明天泰彩印包装有限公司印刷 全国新华书店经销

开本: 889mm × 1194mm 1/16 印张: 15.75 字数: 500 千字

2012 年 12 月第 1 版 2012 年 12 月第 1 次印刷

定价: 48.00 元

编委名单

孙宇庆	主任医师	博士	北京积水潭医院	北京大学第四临床医学院脊柱外科
杨祚璋	副教授	博士	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院骨科
施建党	主任医师	博士	宁夏医科大学总医院	脊柱外科
邓立琴	主任医师	博士	宁夏医科大学总医院	麻醉科
王家平	教授	博士	昆明医科大学第二附属医院	放射科
沈丽达	主任医师	硕导	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院肿瘤内科
丁莹莹	主任医师	硕导	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院放射科
孙 华	主任医师		云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院 PET - CT 中心
刘德权	主任医师	博士	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院乳腺科
王金德	副教授	硕士	昆明医科大学	
蒋永新	副教授	硕士	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院教学科
孙传政	副主任医师	博士	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院头颈外科
赵光强	副主任医师	博士	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院胸心外科
谢 琳	副教授	博士	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院肿瘤内科
杨宣涛	副主任医师	硕士	云南省第一人民医院	昆明理工大学附属医院病理科
张晋煜	副主任医师	硕士	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院骨科
袁 涛	副主任医师		云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院骨科
王忠慧	副主任医师	硕导	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院麻醉科
黄 明	副主任医师		云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院微创介入科
孙洪瀑	主治医师	博士	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院骨科
侯 宇	主治医师	硕士	云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院放疗科
李 鹏	主治医师		云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院放射科
王 青	主管护师		云南省肿瘤医院	昆明医科大学第三附属医院骨科

学术秘书：陈 婷 赵瑞莲 唐 铭 刘鹏杰 宁 艳 王少云

目 录

第一章 概 述	(1)
第一节 骨转移癌诊治的现状和展望	(1)
第二节 骨转移癌流行病学趋势	(7)
第三节 骨转移癌分子生物学基础	(11)
第二章 骨转移癌的诊断与鉴别诊断	(19)
第一节 骨转移癌的临床表现	(19)
第二节 骨转移癌的影像学表现	(20)
第三节 骨转移癌的病理学检查	(40)
第四节 骨转移癌的活体组织检查	(45)
第三章 骨转移癌的全身治疗	(53)
第一节 化学治疗	(53)
第二节 双膦酸盐治疗	(55)
第三节 生物免疫治疗	(56)
第四节 放射性核素治疗	(58)
第五节 中医中药治疗	(64)
第六节 内分泌治疗	(68)
第四章 骨转移的放射治疗	(80)
第一节 概 述	(80)
第二节 骨转移的照射剂量与剂量分割方式	(80)
第三节 复发病例的再程放疗	(82)
第四节 多发骨转移的放疗	(83)
第五节 下肢骨和骨盆承重骨转移的放疗	(83)
第六节 脊髓压迫症的放疗	(84)
第七节 照射技术	(84)
第八节 放射治疗与疼痛耀斑	(85)

第一章 概述

第一节 骨转移癌诊治的现状和展望*

骨转移癌是成人骨破坏最常见的原因。乳腺癌、肺癌、肾癌和前列腺癌是常见的骨转移癌类型。其他易发生骨转移的肿瘤包括：甲状腺癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、移行细胞癌、黑色素瘤和神经来源肿瘤（包括好发于儿童的神经母细胞瘤）。骨转移癌患者的数量远远高于骨的原发恶性肿瘤患者；而且，随着对各类癌症治疗的发展，患者的生存期越来越长，因此，有症状的骨转移癌发生率呈上升趋势，对骨转移癌患者采取疗效确切且持久的治疗其重要性不容低估。骨转移癌患者除了可发生骨骼并发症之外，还可出现由原发肿瘤或骨转移癌所造成的多种代谢紊乱。对骨转移癌患者的治疗需要多学科共同参与。对骨转移癌患者治疗的目标包括：改善患者的总体健康状况、控制局部症状、治疗原发疾病。虽然近年来对骨转移癌的多学科治疗取得了进步，但外科手术治疗仍颇具挑战性。为了提高骨转移癌患者的整体治疗效果，参与治疗的医生应包括：骨科医生、肿瘤内科医生、放疗科医生、影像科医生以及物理治疗师。特别值得一提的是，骨科医生必须熟悉骨转移癌手术治疗的指征、适于各解剖部位的内植物类型、如何选择固定或切除置换，以及熟悉各种新的相对微创的治疗方法。

目前，大多数骨转移癌患者由骨科医生接诊。因此，骨科医生应该熟悉骨转移癌患者的临床表现、手术治疗的指征、如何选择预防性固定或切除重建、病理骨折的固定原则。随着骨折治疗及关节重建技术的进步，对骨转移癌患者的治疗有可能达到缓解疼痛、重建结构以及改善和维持骨骼功能的目的。

一、骨转移癌的病理生理

目前的基础研究主要集中于揭示骨转移发生的复杂过程。从解剖学上看，骨转移常与脊柱的Batson静脉丛有关，其他的淋巴和血源性途径也可能有一定关系。Batson静脉丛从颅骨到骶骨沿脊柱纵行分布，血管没有瓣膜。来自乳腺、肺、前列腺、肾和甲状腺的静脉回流到此静脉丛。Batson静脉丛与椎体、骨盆、颅骨以及四肢的近端有密切的联系，这一解剖特点可以解释为什么这些部位是骨转移癌的好发部位。

转移癌细胞侵蚀血管进入静脉系统最后定植于髓腔内。转移过程中的每一个步骤都很复杂，首先癌细胞要具备侵蚀和穿过血管内皮的能力。然后，癌细胞必须能够逃避免疫系统的破坏，最后必须能够在新的转移部位存活下来。在转移灶增大的过程中，肿瘤细胞还具有刺激新生血管生成的能力。细胞黏附分子，如层粘连蛋白、E-钙黏着蛋白和整合蛋白在转移癌细胞黏附到基底膜的过程中发挥作用。这些细胞黏附分子的拮抗剂有可能成为未来的治疗药物，用以阻止癌细胞向骨骼的转移。转移灶一旦在骨骼内形成，肿瘤细胞即激活破骨细胞，从而最终导致骨吸收。由此可见，骨破坏并非由肿瘤细胞本身引起，而是由肿瘤细胞的信号激活了破骨细胞所致。因此，在肿瘤的转移灶附近通常可以见到大量的来自于宿主的破骨细胞。肿瘤导致骨吸收过程中涉及的因子包括：甲状旁腺激素相关蛋白、

* 作者：孙宇庆

白介素 1 和 6、肿瘤坏死因子- α 。例如,乳腺癌中甲状旁腺激素相关蛋白的表达与骨转移的形成高度相关,但目前对此过程的信号通路还不清楚。

二、评 估

对骨转移癌患者的临床评估必须系统有序地进行。首先应确定原发肿瘤的类型,从而可以较好地选择治疗方法以达到理想的效果。评估需要将患者的病史、体检所见与实验室检查结果及影像学检查结果进行综合分析。

有癌症史的患者可能会出现骨与内脏的同时转移,也可能出现骨骼的多发转移,或单发转移。但是,有的患者也可能仅出现孤立的骨转移灶,而没有明确的原发肿瘤。就诊时只有骨转移灶而无原发肿瘤的情况可高达 30%。

Rougraff 等人以及 Simon 和 Nachman 提出了骨转移癌的诊断策略,可以在进行活检之前发现 80%~90% 的原发肿瘤。对仅有孤立骨病变而无明确原发恶性肿瘤的患者进行评估时应首先对病变肢体进行正侧位 X 光片检查。这有助于确定病灶的大小、部位以及病灶的性质。骨扫描用于筛查多发骨病灶,也有助于显示周围骨对病灶的反应。如果怀疑病变为多发性骨髓瘤,则除骨扫描外,还应进行全面的骨骼检查,因为骨髓瘤病灶在骨扫描上假阴性发生率较高。对原发恶性肿瘤的检查应包括:胸、腹和骨盆 CT。筛查性实验室检查应包括:全血细胞计数及分类、ESR、血液生化检查[包括肝功能、肾功能、肌酐、钙、磷、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶、前列腺特异抗原(男性)、血清和尿免疫电泳。在进行活检之前还应进行凝血功能检查]。

对于原发肿瘤已知的患者,对骨病灶进行细针抽吸活检是个很好的确诊办法。用细针抽吸活检的方法,大约 85% 的骨转移癌可以确诊。CT 引导下进行细针抽吸活检或套管针活检简便易行且准确性较高。如果原发肿瘤未知或在评估过程中未发现原发肿瘤,则对骨病灶而言,首先应先假定其为骨的原发恶性肿瘤。在这种情况下,进行细针抽吸活检是不够的,大多数病理科医生要求行套管针活检。对骨转移灶进行细针抽吸活检通常不能确定原发肿瘤的部位(<10%)。

临床上常见的错误是不进行活检即认为骨破坏病灶是转移癌造成的,在未明确病理诊断的情况下即行手术治疗。许多骨的原发恶性肿瘤患者(如软骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤)得到了不恰当的治疗,究其原因未经活检明确诊断即推测为骨转移癌而进行了相应的治疗。另一个常见的错误是当患者出现病理骨折或即将出现病理骨折时,在未明确病理诊断的情况下即认为是骨转移癌所致而行内固定手术,如髓内针固定。虽然从流行病学的角度看,这种假设性诊断准确率可高达 98%,但仍有 1%~2% 的患者是由于骨的原发恶性肿瘤造成,在这种情况下,盲目的髓内针固定可造成肿瘤的广泛污染,从而使患者不得不进行截肢。

三、影像学检查

传统的 X 线检查是必要的,但是其对发现骨转移病灶的敏感度不高。只有骨矿物质丢失达到 30%~50% 以上时,在 X 线片上才能显示出变化。但是 X 光片有助于确定骨病灶的特点,如溶骨性、成骨性或混合性。另外,目前大多数用于判断病理骨折风险的评价方法是以 X 线片为基础的。在对骨转移癌进行评估和分期方面,同位素锝-99m 骨扫描具有很高的敏感性(约为 90%),但是由于骨扫描的特异性比较低,因此几乎任何肿瘤类型中都可见到假阳性的情况。一般不将 CT 作为骨转移病灶的首选检查手段,但是 CT 在显示骨结构细节方面具有优势。

MRI 可以敏感地发现转移灶,且对显示病灶的特点具有较高的特异性。MRI 可用于评价骨病灶、病灶在髓内髓外的范围、骨皮质受累的程度、骨膜是否受累以及软组织肿块的范围。在评估脊柱和骨盆病灶时,MRI 可以获得较高的分辨率。MRI STIR 序列可以更好地用于筛查骨转移灶。研究结果表明,与骨扫描相比,全身 MRI 检查比传统的同位素骨扫描更敏感。全身 MRI 的还具有可同时评估软组

织及实体脏器的作用。但是 MRI 还不能完全取代骨扫描, 因为 MRI 对颅骨和肋骨病灶的显示不如骨扫描。

正电子发射断层成像 (PET) 是一种代谢成像, 在骨肿瘤诊断中的重要性日益提高。虽然 PET 成像的分辨率不及同位素骨扫描, 但其敏感度却极高。PET 扫描也有助于显示骨骼以外部位的转移灶、鉴别肿瘤复发和瘢痕形成、监测肿瘤对治疗的反应。在将此技术作为确定原发肿瘤部位的常规检查之前还需积累更多的经验。

四、治 疗

对骨转移癌患者的治疗目的是维持或改善患者的生活质量, 直至其生命结束。另外, 骨转移癌除了会造成骨骼并发症以外, 在这类患者中还可出现多种由于原发肿瘤或骨转移癌所造成的代谢紊乱。多学科共同参与对于骨转移癌的治疗非常重要。对骨转移癌患者治疗的目标包括: 改善患者的总体健康状况、控制局部症状、治疗原发疾病。在治疗过程中要特别注意将患者作为一个整体来治疗。营养、康复、疾病的社会心理影响、造血功能、矿物质及电解质平衡、并发症 (如褥疮、深静脉血栓形成) 的避免等与骨科手术同等重要或更值得引起重视。高钙血症是骨转移癌患者代谢紊乱的一个重要方面。对骨转移癌患者治疗方式的选择很大程度上取决于对患者预期寿命的判断。

(一) 非手术治疗

对骨转移癌患者的非手术治疗包括: 化疗、内分泌治疗、放射治疗、放射性药物治疗、化学消融、支持疗法 (如疼痛治疗) 以及二膦酸盐治疗。热消融治疗已被用于治疗脊柱、骨盆和长骨的骨转移灶。

放射治疗用于骨转移灶的局部控制。放射治疗常用于对放射线敏感、有手术禁忌以及尚未造成骨的明显结构破坏的骨转移癌患者的姑息性止痛治疗。通过放射治疗, 80% 的骨转移癌患者可以获得长达一年的疼痛缓解和功能改善。

病理骨折进行手术之后, 也可采用放射治疗作为辅助治疗。Townsend 等人进行的一项回顾性研究表明, 仅行手术治疗的患者中约有 15% 因为内植物失效或病变进展而需再次手术, 而在术后辅以放射治疗的患者中仅 3% 需要二次手术。术后辅助放射治疗的最佳时机通常是在伤口愈合之后进行。

放射性药物可用于姑息性治疗骨转移造成的疼痛。已有研究表明锶-89 在治疗前列腺癌骨转移方面与体外放射治疗同样有效, 锶-89 对硬化性骨转移灶最为有效。钐-153 也可用于治疗前列腺癌和乳腺癌的骨转移。此药物适于门诊患者使用, 近期的研究表明钐-153 可以显著地缓解骨痛和减少止痛药物的用量。

近期还有一些新的治疗方法用于缓解骨转移癌患者的疼痛, 用于放疗已达最高允许剂量但肿瘤仍有进展的患者。温度 $>60^{\circ}\text{C}$ 可以在数分钟内造成肿瘤细胞的死亡。微波、高能超声、激光、射频均可用于产生高温起到杀灭肿瘤的目的。射频消融是通过探针在周围组织内诱发离子振荡引起摩擦生热。目前美国 FDA 已批准用于临床。虽然这种方法的应用指南及适应证还在不断地扩展和改进, 其可靠性和实用性必将随着使用者经验的积累和射频设备的进步而不断提高。

近年来, 在细胞毒性药物和内分泌治疗领域也有许多新的进展, 使骨转移癌患者得到了一定的获益。原发癌的病理类型对选择采取何种全身性抗癌治疗至关重要。

二膦酸类药物可有效地抑制肿瘤导致的溶骨破坏。经过前瞻性的随机研究证明帕米膦酸可显著降低骨骼并发症, 包括非脊柱骨病理骨折的发生率和对放疗的需要均显著减少, 帕米膦酸是在美国第一个批准用于治疗乳腺癌骨转移和多发性骨髓瘤的二膦酸盐类药物, 其推荐用量为每 3~4 周应用 90mg。随后, 随机研究表明较新的二膦酸类药物唑来膦酸也可降低恶性肿瘤的骨骼并发症, 每 3~4 周应用 4mg 唑来膦酸也被批准用于实体瘤的骨转移。前瞻性研究显示患者对二膦酸类药物耐受良好使用安全。

较少见的不良反应包括：低钙血症和二膦酸药物输注后出现骨痛。

姑息性化疗在骨转移的治疗中也发挥一定的作用。是否使用化疗、选用何种药物及药物组合、化疗的最佳时机等取决于多种因素，包括：肿瘤对化疗药物的敏感性、对激素治疗的反应、转移的范围及部位、既往采用的化疗方案、患者的功能状况评分、年龄以及其他合并症等。

对雌激素和/或孕酮受体阳性的乳腺癌骨转移患者，除非出现广泛和严重的内脏转移，内分泌治疗通常是最先采取的手段。除了抗雌激素药物他莫昔芬以外，较新的高度特异性芳香酶抑制剂（如阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）在疗效和患者耐受性方面均优于已往的醋酸甲地孕酮和氨鲁米特。另外，对阿那曲唑和来曲唑的三期研究发现，将这两种药物作为乳腺癌骨转移患者的一线治疗用药，在肿瘤进展时间方面至少等同于他莫昔芬。除此，这类药物的毒性作用较少。用于治疗乳腺癌骨转移的其他激素类药物包括：用于绝经后妇女的氟维司群和用于绝经前妇女需要行化学性卵巢切除的促黄体激素释放激素类似物。

激素疗法也是前列腺癌骨转移患者的主要治疗手段，包括：睾丸切除术或促黄体激素释放激素类似物（如戈舍瑞林和亮丙瑞林，联合或不联合应用抗雄激素药物如氟他胺和比卡鲁胺等）。对前列腺癌脊柱转移有脊髓压迫风险的患者，抗雄激素应该在促黄体激素释放激素类似物前1~2周应用，因为应用促黄体激素释放激素类似物初期可引起促黄体激素水平的短期升高，从而导致病情的暂时恶化。大约80%的前列腺癌骨转移患者接受激素治疗后可获得较好的临床效果，临床效果的中位持续时间为18个月。

对骨转移癌患者支持治疗的进展主要集中于对疼痛的处理和使用二膦酸类药物预防骨骼并发症。对癌性疼痛的药物控制必须考虑到患者的疼痛特点、社会心理因素以及经济条件而采取个体化的用药方案。必须先以最简单的给药时间和创伤最小的方法开始。WHO推荐的三阶梯止痛方案是以疼痛的强度轻、中、重为基础的。轻中度疼痛的患者应先使用非阿片类止痛剂，如对乙酰氨基酚、阿斯匹林等非甾体类消炎镇痛药。当使用非甾体类消炎镇痛药已达最大剂量但疼痛仍持续时，应加用可待因等弱阿片类药物。在第二阶梯止痛方案中，阿片类药物最常与对乙酰氨基酚联合使用。如果中重度疼痛的患者在使用二阶梯止痛方案后仍未达到止痛效果，则应采用第三阶梯止痛方案，即分开使用麻醉性镇痛药和非甾体类消炎镇痛药。这样有利于对麻醉性镇痛药进行较好地滴定以达到最佳止痛效果，而不会对乙酰氨基酚、阿斯匹林等非甾体类消炎镇痛药的最大推荐药量。

长期应用阿片类药物治疗一般首选口服给药，但当患者有胃肠功能紊乱或因其他原因不能耐受口服给药时，也可选用其他途径给药，包括：经皮肤（如芬太尼贴剂）、直肠、持续皮下或静脉输注、椎管内输注等。在治疗持续性或反复发作性疼痛时，固定时间给药方案已经取代了必要时（PRN）给药方案。对爆发性疼痛采用阿片类药物补救镇痛时通常与麻醉性镇痛药联合使用。

对阿片类药物治疗无效的患者应考虑其他治疗方法，包括其他药物性或非药物性干预手段（如神经阻滞、手术、神经电刺激等）。三环类抗抑郁药物（如阿米替林和地昔帕明）对治疗神经病理性疼痛有效，可单独使用或与阿片类药物联合使用。这类药物本身具有止痛效果，也可加强阿片类药物的止痛作用。三环类抗抑郁药物还具有镇静作用并可改善患者情绪，因此有助于缓解骨转移癌患者的抑郁情绪和失眠。抗惊厥药对治疗抽痛性的神经病理性疼痛有效，可单独使用或与三环类抗抑郁药物联合使用。对癌症造成的顽固性神经病理性疼痛首选加巴喷丁，其他可用的药物有丙戊酸和氯硝西泮。皮质类固醇具有提高情绪、改善食欲、减轻炎症反应和恶心感等作用，也常用于骨转移癌患者的治疗。皮质类固醇还可减轻由神经水肿和受压造成的疼痛，是脊髓受压的标准用药。地塞米松可穿透中枢神经系统且有较长的半衰期，是脊髓受压最常选用的类固醇药物。

（二）骨科非手术治疗

骨转移癌造成骨破坏引起病理骨折或有骨折危险时采取骨科干预是必要的。治疗的目标是缓解疼

痛、减少止痛药物的用量、预防负重骨的病理骨折并尽最大可能使患者恢复正常的功能和社会活动。除个别例外，对骨转移癌患者进行手术以达到治愈目的是不现实的。

在选择骨科治疗方法时，除了要考虑患者的内科状况，还有两个重要的因素需要考虑：即肿瘤类型以及肿瘤发生的部位。如果决定不对患者采取手术治疗，则可根据骨转移病灶的部位选择各种外固定治疗。如夹板，支具等。

（三）手术治疗

在骨转移癌的治疗中，有时也需考虑手术治疗。当发生病理骨折时，恰当的手术治疗可以为患者带来明显的好处。对于活跃的骨转移癌患者而言，在余生中仍能做到无痛自由行走这是一个非常值得努力的结果。当今的外科技术可以使许多骨转移癌患者在发生病理骨折后仍有可能回复到骨折前的活动水平和行走能力。另外，手术后患者功能明显改善、体能状况评分和活力提高又可促使肿瘤内科医生采取更加积极的全身治疗措施。

预防性固定的指征仍有争议。在骨折前采取干预措施有明显的好处，可以缩短住院时间并且恢复较快。但是，过度积极的干预又可能给患者带来不必要的损伤，给本已预期寿命短暂的患者雪上加霜。骨折风险的评价标准不是绝对的，但有些因素应该考虑。Mirels 提出了用于诊断骨折风险的评分系统。该系统将四个影像学 and 临床因素整合到一起进行客观地分析。在他们的回顾性研究中，当评分超过 7 分，骨折的风险也随之升高。当评分为 7 分时，骨折风险为 4%，而当评分为 9 时，骨折风险为 33%，假阳性率为 0%。基于此研究结果，对于评分为 9 分或以上的患者建议在放疗前进行预防性内固定手术。但除此以外，医生还应考虑病变周围骨的质量、患者的需求水平、患者的内科合并症和预后、患者对既往放疗的反应以及患者对功能状况的预期。随着技术及内植物设计的进步，近年来对预防性固定似乎采取更加积极的态度。预防性固定使患者有可能保留更多的功能。

对单发的骨转移灶是否采取切除手术是另一个颇具争议的情况。广泛切除单发的骨转移灶可使某些患者长期获益，如肾癌或甲状腺癌的单发骨转移。放疗后内固定失效的患者有时也需要行广泛的肿瘤切除术。对放疗不敏感的肿瘤发生不愈合后可能永远也不会愈合，为此，除非患者预期寿命短暂，对这类患者若再行内固定手术则注定会再次失败。

对病理骨折的处理必须遵循个体化原则。选择手术方案时要考虑骨折的部位、骨破坏的程度、患者的一般状况和预期寿命等。术前仔细评估骨破坏的程度对于选择恰当的重建方法以及内植物的类型至关重要。在决定手术方案时有许多原则需要遵循：第一，患者术后的恢复时间不应长于患者的预期寿命。第二，重建必须稳定足以让患者术后即可完全负重行走，必须足够持久在患者的预期寿命内不会失效。假体置换术的强度和持久性要优于内固定术。第三，重建必须照顾到所有的骨强度减弱区。例如，股骨颈病理骨折的患者行半髋置换时，若股骨干或远端已有骨破坏或有骨破坏的危险时，则需要选用长柄骨水泥固定假体。如前所述，最重要的治疗原则是明确的诊断。

病理骨折的手术治疗已有许多进展。在新技术（如椎体成形术、经皮髓臼成形术）不断涌现的同时，也对已有的技术和知识不断进行改进和更新。以往使用标准的内固定器械进行的手术之所以失败是因为骨折邻近部位有广泛的骨破坏。患者虽然经历了手术的风险，但手术并未达到坚强固定从而术后能够完全负重的目标，患者在术后仍然疼痛或卧床。近年来，在创伤性骨折和复杂关节重建方面取得了很大的进展，有许多新型的更坚强持久的内固定器械以及人工假体可用于治疗骨转移癌。这些进步使得上述的手术目标能够实现。另外，在某些伴有破坏广泛的骨折中，内固定的同时辅助应用骨水泥也可以达到坚强固定的目标。

外科医生必须对不同类型的内植物及其相关技术有充分的了解。有时很难决定采取内固定还是切除重建术。一般而言，如果肿瘤侵犯了关节、病灶相邻关节功能差、难以做到坚强固定（术后即可完全负重）是进行假体置换的指征。如果适于行内固定术，则应仔细选择内植物从而获得最可靠的稳

定性。

总体而言,如果长骨病理骨折,则首选髓内针固定。髓内针可起到载荷分担的作用,达到早期负重的效果最佳。新式的髓内针可以有多个锁定点使固定手术更加简便。位于骨骺或干骺区的病变若未累及关节面、关节活动范围仍正常、仍有足够的骨质可行螺钉固定,可选择钢板固定。钢板的主要缺点是承担载荷的能力差,这一缺点在负重骨(如股骨)上尤显突出,但是钢板可有效地用于肱骨(在远近端都用骨水泥辅助固定)。新的锁定钢板技术显著地提高了病理性骨折固定的强度,扩大了钢板的使用指征。

人工假体置换是骨原发恶性肿瘤保肢手术的主要手段,目前在恢复骨转移癌患者肢体功能方面也发挥着越来越重要的作用。物理学、工程学和冶金学的进步使人工假体的设计、制造水平以及使用寿命都大为提高。许多进步使得人工假体应用更为广泛,这些进步包括:组配式设计可以适应不同长度的骨骼缺损、关节的运动学性能得到改进、软组织更易附着、金属的显微结构更加优化。另外,一些创新性假体的出现使医生可以进行复杂的重建,如骨干假体、防止髓臼内突出的假体、马鞍形假体等。

髓臼重建是骨转移癌治疗中最具挑战性的手术。骨破坏的程度对重建方式的选择意义重大。以往,髓臼有广泛破坏的患者即使进行了放疗手术甚或进行了股骨头颈切除也仍会因为剧烈的疼痛而只能卧床不起。但是,现代髓臼重建技术则可以使这类患者重获持久的功能。Harrington 根据髓臼缺损的解剖部位进行了分类,并提出了相应的治疗方法。

Cotton 等人于 1995 年首次提出了经皮髓臼成形术,即向髓臼的溶骨区内注射骨水泥。这项花费低廉的微创技术可以即刻缓解髓臼骨转移癌引起的疼痛并且效果持久,还能够降低髓臼骨折的风险。这项技术产生疗效的机制包括几个方面:骨水泥聚合过程中产生的热量造成肿瘤和感觉神经末梢坏死、髓臼固定等均起到姑息性止痛效果。Cotton 等人提出了不适于行髓臼成形术的 X 线和 CT 表现:髓臼顶皮质骨破坏直径 $>5\text{mm}$,软组织受累的范围超过骨破坏范围 3 倍以上。此技术的并发症包括:疼痛加剧、发热、骨水泥溢入关节腔内。

术前动脉栓塞是治疗血供丰富转移癌(如肾癌、甲状腺癌和骨髓瘤)的有效手段。手术前采用血管造影技术对血供丰富的转移癌病灶进行栓塞可以显著地减少术中失血。手术最好在栓塞后次日进行,以减少侧支循环建立造成的不利影响。栓塞后手术的最佳时机在很大程度上取决于所使用的栓塞剂的类型。

脊柱转移癌引发的疼痛是改变患者生活方式及独立性的主要原因。近年来的证据表明通过治疗脊柱转移癌引发的不良后果常可避免,疼痛常可得到满意的控制。许多脊柱转移癌类型对非手术治疗反应良好,如放射治疗、激素治疗或化学治疗。只有多学科共同参与治疗方案的制订,才可能对患者做出个体化的治疗。哪些脊柱转移癌患者适合手术治疗目前尚无一致意见。

脊柱转移癌手术治疗的一些准则包括:

1. 非手术方法(如放疗、化疗、激素治疗等)无法控制的疼痛;
2. 放疗、化疗、激素治疗等无效且不断增大的肿瘤;
3. 既往放疗已达到脊髓最大耐受剂量者;
4. 脊柱不稳定,表现为出现病理骨折、畸形进行性加重、顽固性疼痛、神经功能障碍;
5. 严重的神经压迫,特别是由骨或骨碎片造成的压迫。

脊柱转移灶造成椎体广泛破坏者,放射治疗效果常不理想。经皮椎体成形术和后凸成形术可以明显地缓解脊柱转移癌造成的疼痛。近期的研究表明利用椎体肿瘤抽吸联合注入低黏度甲基丙烯酸甲酯(骨水泥)取得了良好的效果。在一项对 40 例患者的研究中,97% 的患者报告治疗后疼痛缓解。治疗 6 个月后,仍存活的患者中 75% 报告疼痛缓解。并发症发生率为 2% ~ 3%,脊髓压迫的发生率为 1%。骨水泥溢漏到邻近神经结构常不引起症状。只有 2 例患者由于骨水泥溢出到椎间孔造成神经根性疼痛。近期也有报道显示经皮椎体成形联合 ^{125}I 粒子植入术可明显提高脊柱转移癌患者局部治疗效果。

五、结果评价方法

现有多种不同的评分系统用于评价癌症患者的体能状态、治疗后的功能结果以及生活质量。美国东部肿瘤合作组 (ECOG) 体能评分用于评价疾病对患者日常生活能力的影响程度。ECOG 体能评分为 0~4, 分为 5 级, 0 分表示患者完全无症状能够自由行走, 4 分表示患者完全卧床。Karnofsky 体能指数与此评分相类似, 根据患者功能障碍的程度进行分类。Karnofsky 体能指数最低 10 分, 表示患者已到垂死阶段且病情进展迅速。最高 100 分表示患者无不适主诉且无患病的任何证据。Karnofsky 评分越低提示患者预后越差。

改良的肌肉骨骼肿瘤学会 (MSTS) 功能评分和多伦多保肢评分可用于客观地评价术后治疗结果。MSTS 评分中包括疼痛、功能、情感接受度、是否需要辅助器具、行走能力以及步态等六项参数。每项参数值设为 0、1、3、5。如果患者的功能状态在两值之间, 检查者可根据实际情况, 评为 2 分或 4 分。最高为 30 分, 不使用优、良、中、差等描述性词汇。多伦多保肢评分是一项生活质量问卷, 用于肢体肿瘤接受保肢手术后患者的评价。由患者根据对自己功能状况的认识进行客观的自我评价, 评分为 1~5 分 (完成某项活动“没有任何困难”为 5 分, “不可能完成”则为 1 分)。

自从 10 多年前引入功能生活指数 - 癌症版以来, 相继出现各种通用的和针对特定性疾病的生活质量评价指标用于评价临床治疗的效果。SF-36 是一种用于评价整体健康状况的工具, 已被广泛应用且得到验证, 因此 SF-36 被认为是验证针对特定性疾病评价方法 (如: 功能生活指数 - 癌症版) 的金标准。SF-36 中包括包含躯体功能、躯体角色、疼痛、总的健康状况、活力、社会功能、情绪角色和心理卫生等 8 个方面。

六、总 结

对骨转移癌的治疗仍然是颇具挑战性的工作。由于原发癌治疗的进步, 患者的生存期延长, 因此诊断为骨转移癌的患者数量将越来越多。虽然这类患者几乎不可能被治愈, 但必须利用现有的各种手段尽量提高患者的生活质量。尽管在肿瘤治疗药物和技术上都取得了很大的进步, 但认识到对这类病情复杂的患者需要进行多学科的整体治疗, 其重要性远高于其他任何一项进步。当基础研究不断地开发出新的治疗方法时, 我们仍不要忘记这种整体治疗的方法, 并且将基础研究与临床实践结合起来。

第二节 骨转移癌流行病学趋势*

骨转移癌是指其他组织器官发生的恶性肿瘤, 通过某种途径转移到骨。邻近扩散 (如发生在侵及面部诸骨的口腔、咽部的恶性肿瘤) 较为罕见, 不包括在骨转移癌的范围之内。根据世界卫生组织 (WHO) 的最新统计数据, 全球 2008 年癌症新发病例约 1240 万人, 同时约有 760 万人因癌症死亡。在过去的 30 年中, 中国内地的癌症总死亡率从上世纪 70 年代前期的 96.31/10 万上升到 2004~2005 年的 169.19/10 万, 几乎翻了一番。肿瘤病人死亡的主要原因是肿瘤的复发转移, 而肿瘤转移始终是肿瘤防治的重大课题及研究难点。

肿瘤可以转移至体内不同的器官, 但具有一定靶向性, 转移靶器官以肺、肝、骨、脑、肾上腺最为常见。骨转移是晚期肿瘤的常见疾病, 许多类型的恶性肿瘤都可以发生骨转移。但在骨转移患者中,

* 作者: 蒋永新 施建党

乳腺癌和前列腺癌是最主要的转移癌，分别造成溶骨性转移或成骨性转移。TGF，PTHrP/RANKL/RANK 系统以及 ET-1/ETAR 系统分别在其中发挥重要作用。乳腺癌和前列腺癌约占总数的 80%。据统计，约 70% 的晚期乳腺癌及前列腺癌病人，以及 15%~30% 的肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、肾癌病人会发生骨转移。一旦发生骨转移，多数病人无法医治，生活质量大大下降。例如乳腺癌病人发生骨转移后，仅有 20% 患者在五年后仍可存活。美国每年约有 35 万病人死于肿瘤骨转移。在我国，由于乳腺癌、肺癌等主要恶性肿瘤仍处于不断上升趋势，骨转移病人越来越多，已经成为临床治疗及康复面临的重大挑战。可喜的是，近年来，由于对骨解剖生理特点及肿瘤细胞与骨微环境相互作用的认知取得很大进展，对肿瘤骨转移机制的阐明及临床应用远远快于其他转移靶器官。

骨转移癌远比骨的原发性恶性肿瘤多见，癌症晚期有近 2/3 的病人发生转移，而骨转移又是其最主要的致死原因之一。骨骼系统是转移癌的常见部位，位居第三。尸检发现 60% 的病人有骨转移，通常是多发的。根据原发恶性肿瘤病人的几组抽样统计，骨转移癌的发生率差别很大，在 6%~85% 之间，多发生于中年及老年（40~60 岁占 50%~60%），男性是女性的 2 倍以上。

一、常见的骨转移癌的类型及分布

（一）常见的骨转移癌的类型

原发性恶性肿瘤向骨骼系统的转移，通常是有选择的。80% 以上骨转移癌病人的原发部位是乳腺、前列腺、肺、甲状腺和肾。尸检发现，上述原发癌的骨转移发生率有所不同，其中乳腺癌、前列腺癌均为 54%，甲状腺癌为 50%，肺癌为 40%，肾癌为 37%。

常见的骨转移癌来自乳腺癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、甲状腺癌，也可来自胃肠道，如胃癌、肝癌等。儿童的骨转移较少见，可来自神经母细胞瘤。女性生殖系统，如宫颈癌、卵巢癌等也可有骨转移。

（二）转移部位的分布

根据 Stephen Paget 最早提出的“种子-土壤”学说，作为“种子”的肿瘤细胞，若想在完全不同于原发组织的靶器官中生存并形成转移灶，靶器官微环境（即“土壤”）也是非常重要的决定因素。骨组织由于其血供丰富及特殊的生长微环境，构成体内第三个最容易发生肿瘤血行转移的器官，仅次于肺脏和肝脏。中轴骨（脊柱，骨盆等）及长骨近端是骨转移灶的好发部位。

在骨骼系统内，癌转移呈中心性分布，很少累及周围。脊柱是最常见的受累部位，其后依次为肋骨、骨盆、长骨近端、胸骨和颅骨。Schaberg 等于 1965~1980 年共收治 322 例骨转移癌患者，其中脊柱转移者 179 例，占 56%。

脊柱转移癌主要发生在椎体，腰椎最常受累，依次为胸椎、颈椎和骶椎，所有的骨转移癌主要位于红骨髓。从椎体到附件，多数无症状，当肿瘤破出皮质进入软组织，压迫神经根，或病理性骨折有成形畸形、肿瘤破入椎管内，压迫脊髓、脊髓受侵、癌性脊膜炎则出现症状。

骨的周围性转移癌因为少见，临床上容易延误或忽视，尤其在不了解既往恶性肿瘤病史的情况下，诊断往往是十分困难的。Leeson 等复习了 1948~1983 年间所有住院病历，发现有转移癌的 827 例，其中肘、膝以下骨转移癌为 57 例，占骨转移癌总数（827 例）的 7%，远位骨转移最常见的原发肿瘤是肺癌，其次是乳腺癌、肾癌、神经母细胞瘤和前列腺癌。

二、骨转移癌的分子流行病学

（一）骨转移癌分子流行病学的产生

自 1982 年 Perera 等提出骨转移癌分子流行病学的概念和框架以来，获得了快速的发展。骨转移癌流行病学主要关注暴露与发病间的关系，在确定人类致癌因素时起了重要作用，但对癌变过程及其机

制并不清楚,需实验研究。随着研究的进展,流行病学家认识到,再好的问卷调查也难于对人类骨转移癌进行深入研究;同时实验科学家也认识到,从实验动物的结果外推到人类存在许多局限性。与此同时,人类骨转移癌遗传学的研究,逐渐使人们认识到骨转移癌是一种遗传学疾病,它是基因和环境相互作用的结果,其中心生物学过程是原癌基因的活化和骨转移癌抑制基因的灭活。同时,现代生命科学的进展,也积累了许多可直接用于人体内检测的各类生物学标志物,为骨转移癌分子流行病学的产生提供了可能。

目前把流行病学方法与分子、细胞遗传学等实验技术相结合,鉴定人癌危险因素,并根据个体暴露与遗传等易感因素的相互作用,确定癌危险度,筛选对特定致癌因子敏感的个体和亚群,为进一步阐明癌变机制,改善风险评价和预防策略提供实验依据和方法;随着人类基因组计划完成,及其后续延伸计划如环境基因组计划和肿瘤基因组解剖计划等的顺利实施,使基因组学得到迅速发展。基因组学与流行病学相结合就形成了基因组流行病学,它把基因组作为一个整体,应用基因芯片等多种高通量的研究方法,探讨基因改变对人群健康和疾病危险度的影响,研究基因间及其与环境间的相互作用的定量关系,为疾病的诊断治疗以及行为环境干预提供理论依据和措施。

(二) 骨转移癌分子流行病学的研究进展

1. 癌变是一个复杂的多阶段过程:癌变过程的复杂性和对致癌因素反应的个体差异是其基本原理。癌变的复杂性体现在它是一个多因素、多基因和多途径的过程。以往认为,癌变的发生按起动、促进和演进的3阶段模式,从目前研究结果看来,这个模式过于简单化,实际上癌相关基因的改变发生在癌变的每一个阶段,它促进了具有生存优势克隆的选择性扩增及其恶性程度的提高。在不同类型的癌,甚至同一种癌的独立起源癌灶间,所发生遗传学改变的关键基因种类、数目和顺序都可能是不同的,可见骨转移癌的发生存在多种遗传学途径。

2. 生物学标志物:分子流行病学应用经验证明与人癌变过程相关,存在于细胞、组织和体液中的生物学标志物(biomarker),鉴定癌的危险因素,评价个体骨转移易感性,检出临床前早期生物学反应和形态学改变,为癌的预防和早期治疗提供了机会。因此生物学标志物的研究在分子流行病学研究中起着关键的作用。其中致癌剂残基与DNA共价结合形成的加合物,提供了特殊致癌剂暴露和DNA原始损伤的证据,并能反映外源性致癌剂暴露、吸收、代谢和DNA修复等相关易感性因素互相作用后的综合效应;当诱变剂作用后,基因内突变体的分布情况,主要是由突变热点所决定。热点的产生是由于特定密码子对某种致突变因子的易诱变性,或是某种突变细胞存在选择生长优势的结果。若一种致癌因子诱发的骨转移癌总产生同样的突变谱,则支持该因子的病因作用。这在研究肺90%的遗传多态性为单核苷酸多态性(SNP),其他还有插入、缺失和微卫星等多态性。尽管大部分多态性在功能上是中性的,但也有一些多态性影响编码蛋白的功能(编码区多态性)和基因表达的调节(非编码区多态性)。这些功能多态性虽不足以引起骨转移,但与细胞中其他变体和环境暴露相结合,可修饰骨转移的易感性和恶性程度。代谢酶、DNA修复和受体等基因的多态性,参与决定骨转移的易感性、治疗反应性和临床表现等。例如,充分修复环境诱发的DNA损伤,对暴露个体的防癌机制至关重要。现已确定约有120种基因与DNA修复相关,最近对37种DNA修复基因的研究表明,仅有4种基因未曾发现有变体,平均每个基因有4种变体,在美国人群中平均频率为5%。这些变体有不同的DNA修复活性,并可在骨转移癌防治实践中适当应用,如对有DNA缺陷的个体应尽量避免接触致癌因子,如吸烟等,而一些病人对放射线敏感,则可从选择放疗中获益。

目前多数学者认为,因多态性在人群中频率较高,在骨转移癌的防治中有重要的意义;表现遗传学改变与遗传学改变一样,引起原癌基因的活化和转移癌抑制基因的灭活,参与骨转移形成,它是没有DNA序列变化的、可遗传的表达改变,其分子机制是DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质改型和RNA干涉等。已有部分的研究表明,基因特异性的DNA甲基化改变,可作为骨转移早期诊断、化学

预防效果评价的生物学标志物；还有研究表明，DNA 去甲基化所产生的印记，能使促骨转移癌生长因子基因如 IGF-2 过度表达，可作为家族性大肠癌的生物标志物。这些表现遗传学改变尤其能在血、尿和痰液中敏感地检出，为开发无创性检测技术展现了良好的前景；目前开发生物学标志物有两类基本途径，一是假说驱动研究：根据现有知识，确定待研究的候选基因或蛋白，然后逐步验证，目前开发的大部分生物学标志物是通过这一途径；二是基于发现的研究应用高通量的测试技术如芯片和质谱分析等，同时检测数十种基因或蛋白，所获生物学标志物是复杂的表达型式或有特定峰值的质谱图；亦可对新发现的基因或蛋白个别地按上述途径作深入分析。有作者认为，预防研究的生物学标志物，相对于基因型分析应更重视基因产物、功能参数如蛋白质、表型和基因表达型的分析。

当今分子流行病学仍处于发展之中，许多成果尚待进一步验证，今后应加强学科间协作。做好实验设计，开发、验证新的生物学标志物，并采用大规模、高通量的测试技术，检出更能反映个体骨转移癌易感性的联合等位基因型（单体型），综合分析基因与环境的相互作用，提高预测水平，以有效地运用分子流行病学与制定骨转移癌预防策略。

（三）骨转移癌流行病学中的预防

目前公认的预防癌症的理论是癌症的三级预防。

1. 一级预防：是指病因预防。目的是鉴别、消除癌的危险因素，提高广大人民群众防癌能力，防“患”于未然。一级预防的主要方法是进行流行病学调查，实验室研究，现场研究等，有效地控制环境污染，改善工作环境与条件，达到防癌目的。

2. 二级预防：则是强调患癌后的有效补救措施，指对恶性骨转移癌的早发现、早诊断、早治疗，将隐患消灭于萌芽阶段，其目的是提高治愈率，降低死亡率及致残率。其主要途径是教育群众提高自我防癌意识并掌握自我检测方法；有计划地组织防癌普查；对高危人群进行监测等。

3. 三级预防：是指对癌症患者进行合理的治疗，包括为有治愈机会的病人提供根治性治疗措施；对已无治愈可能的病人提供姑息性治疗，以达到改善生活质量、延长生存期的目的；对癌症患者进行康复指导；为病死者进行终末期处理等。所以针对骨转移癌，仍然以预防原发癌为核心。

对于恶性肿瘤（骨转移癌）来说，预防胜于治疗，尤其是针对原发癌的预防。通过调整公共卫生资源和策略，战略前移，把重点从治疗转向预防，开展积极有效的预警、早诊及干预研究，以降低其发病率和提高治愈率，已成为全球研究工作者的共识。根据世界卫生组织《癌症报告》提供的证据表明，多达 1/3 的癌症是可以预防的。只要各国政府、医务工作者和广大民众采取积极行动，将防治研究的重点转为预防，1/3 以上、甚至近 1/2 的癌症是可以预防的。控制癌症的危险因素是癌症预防的重点。其发病趋势的变化与人类生活方式包括饮食、吸烟、饮酒、感染等因素的改变直接相关，尤其是在发展中国家，由于城市化进程的加快，与饮食习惯密切相关的骨转移癌发病率明显上升。现在公认引起人类发生骨转移癌的原因中，一部分是包括生活方式在内的环境因素，多数的发生与环境致癌因素累积暴露相关。因此，可通过降低这些危险因素的暴露达到抑制和降低骨转移癌发生的目的。大多数起源于上皮的恶性肿瘤的发生是多阶段的过程，某些癌前病变可维持相当长的时间而不进展到早期癌或浸润癌。这一生物学特征给予人们对骨转移癌予以预防的机会，通过采取适当手段完全可以阻滞或延缓骨转移癌的发生。由于骨转移癌的发生是一系列危险因素长期累积作用的结果，其致癌效应依赖于作用的时间、剂量和持续性。由于变量较多，因此许多危险因素与骨转移癌发生的直接或间接因果关系仍不十分明确。此外，在相同性别、年龄组的人群中，即使暴露于相同危险因素的人群发生骨转移癌的概率仍有很大差别。如吸烟在人群中暴露比例高达 20% ~ 60%，而肺癌发生仍为小概率事件，说明人类遗传的差异造成对骨转移癌的易感性不同。如何区别和明确不同人群的遗传差异，确定高危人群，仍然是骨转移癌研究领域的重大课题。

第三节 骨转移癌分子生物学基础*

一、黏附分子 (Adhesion molecule)

肿瘤细胞与骨微环境之间的相互作用对骨转移的形成具有非常重要的作用,进入循环的肿瘤细胞与靶器官作用的第一步是与其内皮细胞接触。研究表明,骨髓中内皮细胞表面的黏附分子与趋化分子的结合非常有利于肿瘤细胞的停滞及穿出。正如受到骨髓内皮细胞来源的 SDF-1 诱导的表达 CXCR₄ 的造血干细胞可通过 E-或 P-选择素而进行跨内皮细胞移动,转移的前列腺癌细胞可特异性黏附于骨髓内皮细胞表面,并通过 E-选择素跨越内皮细胞进入骨髓。许多亲骨的肿瘤细胞均可利用趋化因子受体 CXCR₄ 和 CCR₇ 介导,其与骨髓内皮细胞发生相互作用及黏附。此外矿化骨中的主要成分骨桥蛋白(OPN)、骨涎蛋白(BSP)及 I 型胶原可通过与整合素相互作用介导肿瘤细胞的黏附、运动、生存及生长。因此,整合素家族是归巢于骨的重要黏附分子。研究发现 $\alpha_v\beta_3$ (vitronectin, 玻璃体结合蛋白受体) 和 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 可能作用更为重要。实验结果显示,乳腺癌细胞的一个持续高表达 $\alpha_v\beta_3$ 的细胞克隆唯一转移的靶器官是骨。原仅转移至肺的另一个乳腺癌及一个卵巢癌细胞株,如果转染 $\alpha_v\beta_3$ 后,其骨转移的比例大增。CD44 是透明质酸及 OPN 的受体,在介导骨转移中也起重要作用。乳腺癌及前列腺癌细胞还可通过产生骨基质蛋白如 OPN、BSP、骨连接素(osteonectin)来模拟骨细胞的功能。这种“拟骨细胞态(osteomimicry)”的能力使肿瘤细胞在骨微环境中能够更好地归巢、黏附、生存及增殖。

浸润和转移是恶性肿瘤的特征,也是恶性肿瘤致死性的关键原因。近年来,黏附分子与肿瘤浸润和转移的相关性为许多国内外学者所重视,其中上皮钙黏附素和 CD44v6 备受关注。

(一) 肿瘤相关黏附分子 CD44v6

肿瘤细胞浸润、转移必须首先脱离原发灶,黏附在细胞外基质上,然后降解基质并通过降解的基质进行移动。细胞和细胞、细胞与细胞外基质之间的黏附和相互作用,由一系列称为细胞黏附分子(cell adhesion molecules CAMs)的物质介导,目前依据 CAMs 的化学结构及功能特征将其分为六大类,分别为:钙依赖黏附素族,整合素族,选择素族,免疫球蛋白超家族,透明质酸受体类 CD44 分子,其他 CAMs 等。CAMs 有许多不同的功能,如参与细胞间黏附、信息传递、细胞间相互作用,相互识别,胚胎发育和组织形成,参与炎症和免疫反应,参与肿瘤的侵袭和凋亡等。CD44 这种生物学功能多样性可能是由 CD44 蛋白的异源性(heterogeneity)所决定的。

最早发现 CD44v6 分子与肿瘤生长和转移相关的是 Gunthert 的实验室。他们采用针对大鼠转移性胰腺癌细胞表面糖蛋白的一种单抗,分离其编码抗原 cDNA,序列分析表明其与 CD44 同源,其中的一个克隆是在大鼠 CD44S 蛋白的第 223~247 位氨基酸残基间插入 162 个氨基酸,是由第六外显子编码的,其保守性在人、大鼠、小鼠间高达 83%。这种新的 CD44 分子在非转移癌及正常组织均不表达,而几个转移性的大鼠肿瘤细胞株则不同程度地表达 CD44v6。将这种单抗与肿瘤细胞同时注入裸鼠体内,可以延缓甚至完全阻断其淋巴结和肺转移灶的形成,但已形成转移后,再给予抗 CD44v6 单抗,不论是否切除原发病灶,转移灶生长都不受影响。在上述实验的基础上,他们还进行了转化实验直接研究 CD44v6 与肿瘤转移的关系。在用 CD44v6 cDNA 和 CD44S cDNA 转染非转移性大鼠胰腺癌细胞系后,获得两种转染体细胞,结果观察到 CD44v6 转染体接种裸鼠后可成瘤。

* 作者:施建党 王金德

(二) 肿瘤相关黏附分子上皮钙黏附素

E-cadherin 是钙依赖性的具有细胞与细胞黏附特征的单链跨膜蛋白,既是受体,又是配体。人类 E-cad 基因定位于 16q22.1,其编码蛋白的分子量为 120KD, E-cad 蛋白的前体是 135KD 的多肽,合成后很快在高尔基体上加上碳水化合物成为成熟的多肽(120KD 的 E-cad),并被释放到细胞表面。主要分布于所有上皮组织的细胞侧面中间连接处, E-cad 通过 A、B、C 连环素(catenins)经羧基端细胞内域与细胞骨架连接形成复合体,是上皮细胞间相互黏附的关键分子。E-cad 广泛分布在胚胎组织和成年组织上皮细胞中,在胚胎发育时期 E-cad 调节细胞间的识别、黏附和组织形成,而在成年组织中,它促使上皮细胞间的相互黏附,维持组织结构的完整性。E-cad 介导的细胞黏附系统是上皮建立与保持正常极性及其同型细胞间紧密连接的分子基础。在正常细胞内 E-cad 的表达是稳定的,但在癌细胞中的表达则常不稳定。E-cad 是一种重要的细胞-细胞间黏附分子,其依据有:

- (1) 不表达 E-cad 的细胞之间不能相互聚集和黏附。
- (2) E-cad 主要分布于细胞交界区,特别是细胞黏附区。
- (3) 在表达 E-cad 的细胞,用抗体中和 Ecad 以及 E-cad 的缺失均能导致细胞间相互解离。
- (4) E-cad 蛋白突变和低钙环境可导致细胞解离。
- (5) 给不表达的 E-cad 的细胞转染 E-cad cDNA 可使其相互黏附。

目前 E-cad 作为癌细胞转移抑制分子已得到确认,肿瘤细胞从原发部位脱落是肿瘤转移的第一步,这与细胞黏附功能降低有关。

钙离子依赖性细胞黏附分子 E-cad 在维持细胞黏附过程中起重要作用。研究发现多种肿瘤中存在 E-cad 表达异常,并与远处转移有关。同时表明 E-cad 在肿瘤侵袭中的作用与其相关蛋白 catenin 密切相关, E-cad 表达的降低与癌细胞的分化、侵袭和转移有显著的相关性。

1994 年, Hirohashi 小组首先报道了离体癌细胞的基因突变问题。Backer 小组观察了 53 例不同类型胃癌标本的 E-cad DNA、RNA 和蛋白表达水平,发现 50% 播散型胃癌 E-cad 基因突变,非胃癌组织中未发现基因突变。同时有文献报道 E-cad 在甲状腺癌、鳞癌、子宫内膜癌和胃癌中被认为是一种分化的标志。E-cad 的表达随着肿瘤不同分级和病理类型而不同。以细胞系为实验材料的研究显示 E-cad 失活与癌细胞侵袭力密切相关。Jimi 等测定 E-cad 含量显示,高转移细胞系明显低于低转移细胞系,用药物促进高转移性细胞系 E-cad 表达,可以使细胞形态由纤维母细胞样向上皮样细胞转化。Mbalaviele 等将 E-cad 表达缺乏的乳腺癌细胞系注入裸鼠心脏内,结果裸鼠发生多部位的骨转移。如果将 E-cad 的 cDNA 导入细胞系后再注入裸鼠体内,骨转移瘤形成能力明显下降,表明 E-cad 表达与否与骨转移瘤形成密切相关。Hirohashi 及其他学者的大量研究表明,分化良好的癌组织 E-cad 表达多正常,癌细胞之间保持了较好的粘连状态,浸润性生长较少见。相反 E-cad 表达下降的分化不良的癌组织、癌细胞之间的粘连松散,具有明显的浸润生长倾向。癌细胞的浸润性生长及转移,直接决定着患者的预后,因此癌细胞的 E-cad 表达状态可作为判断患者预后的一项指标。

二、基质降解酶

基质降解酶为参与肿瘤侵袭和转移的细胞外基质降解酶。肿瘤细胞在侵袭和转移过程中必须穿透一系列天然组织屏障-基底膜和细胞外基质。合成及分泌大量基质降解酶,降解细胞外基质是肿瘤细胞侵袭、转移的重要过程。目前所知与肿瘤侵袭、转移有关的基质降解酶有两大类:蛋白酶类和糖苷酶类,前者主要降解细胞外基质中的蛋白成分,如 IV 型胶原、层粘连蛋白及蛋白聚糖中的核心蛋白部分,后者主要降解其中的糖蛋白及蛋白聚糖中的多糖链。

(一) 基质金属蛋白酶-2 与肿瘤侵袭转移相关研究

基底膜是一种特化的细胞外基质,是肿瘤转移过程中必须穿越的物理屏障。基底膜的组成成分通