

# 恶性肿瘤骨转移的治疗选择

马国洋, 杨德文

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2022年2月21日; 录用日期: 2022年3月13日; 发布日期: 2022年3月23日

## 摘要

骨转移瘤是骨骼系统中最常见的恶性肿瘤, 原发于骨骼系统外的恶性肿瘤通过血行、淋巴等途径转移至骨, 使患者产生强烈骨痛、活动受限、病理性骨折、脊髓压迫等症状, 严重影响恶性肿瘤患者的生活质量, 并增加了发病率和死亡率。目前恶性肿瘤骨转移患者的治疗主要以外科手术, 和局部姑息放疗为主, 治疗目的主要是缓解患者疼痛症状, 提高生活质量。本文主要就恶性肿瘤骨转移的治疗手段及最新进展方面进行探讨, 以带来更多的思考。

## 关键词

恶性肿瘤, 骨转移, 治疗, 手术, 放射治疗, 综述

# Treatment Options for Bone Metastasis of Malignant Tumor

Guoyang Ma, Dewen Yang

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Mar. 13<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 23<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

Bone metastases are the most common malignant tumors in the skeletal system. Malignant tumors originating outside the skeletal system metastasize to bone through hematogenous and lymphatic channels, causing severe bone pain, limited activity, pathological fracture, spinal cord compression and other symptoms, seriously affecting the quality of life of patients with malignant tumors, and increasing morbidity and mortality. At present, the treatment of malignant tumor patients with bone metastasis is mainly surgery and local palliative radiotherapy; the main purpose of treatment is to relieve pain symptoms and improve the quality of life. This article mainly discusses

**the treatment and the latest progress of bone metastasis of malignant tumor, in order to bring more thinking.**

## Keywords

**Malignant Tumor, Bone Metastases, Treatment, Surgery, Radiation Therapy, Summary**

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

近年来,我国恶性肿瘤的发病率和死亡率不断攀升,已经严重威胁到了人类健康。由于起病隐匿,症状不明显等原因,往往发现时多已处于晚期阶段,并且发生多器官转移。骨是恶性肿瘤常见的转移部位,仅次于肺和肝脏[1]。前列腺癌和乳腺癌的骨转移最为常见,高达70%,在肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、膀胱癌、肾癌中亦不少见[2]。骨转移性肿瘤可累及全身骨骼,但累及中轴骨和扁骨较为常见,比如脊柱、骨盆、肋骨等处,大多数表现为多发病灶,少数单发,主要以骨骼的溶骨性改变为主,也可有成骨性或混合性改变[3]。骨转移癌的主要特征包括剧烈疼痛、活动受限、病理性骨折、脊髓压迫、骨髓发育不全和高钙血症等。X线检查、骨同位素扫描、MRI及CT重建检查、PET(正电子发射体层扫描)检查、骨穿刺活检有助于诊断[4]。通常骨转移患者预后较差,治愈的希望非常渺茫,但根据个体化原则选择最佳的治疗方法能明显提高患者依从性,改善生活质量。

## 2. 骨转移的分子及病理机制

肿瘤转移与转移部位的微环境密不可分,骨基质、骨髓窦毛细血管能提供丰富的血液供应,相当于为种子提供了丰富的土壤,并在趋化因子的作用下,促使癌细胞黏附和侵袭于骨组织,涉及肿瘤细胞和局部骨微环境之间复杂的相互作用[5]。成骨细胞和破骨细胞在人体骨代谢的作用过程中起到了重要的作用,成骨细胞促进周围的原料合成新的骨细胞,而破骨细胞将周围的坏死或老化的骨组织细胞分解成骨的原料,从而形成新的骨头,在发育过程中调节骨建模和骨重塑。在正常生理条件下,成骨细胞和破骨细胞介导的骨重塑在时间和空间上紧密协调,骨沉积和骨吸收处于平衡状态。然而,这种平衡在骨转移中被打破,根据癌症类型的不同,可出现破骨细胞占上风的溶骨性病变,或者是成骨细胞占上风的成骨性病变,也在转移癌中同时存在破骨和成骨细胞成分,从而引起病理性改变[6]。

## 3. 治疗选择

### 3.1. 手术

肿瘤骨转移以多发为主,出现时表明已处于晚期,手术的适应范围比较窄,出现病理性骨折或脊髓压迫是手术的主要适应证,目的是恢复肢体功能、挽救生命。外科医生需要根据患者的具体情况,肿瘤部位等综合考虑,慎重决定患者是否能从手术治疗中获益。对于预计生存>3个月,原发肿瘤治疗后有较长生存期、能耐受手术创伤及麻醉、孤立的骨转移病灶、病理性骨折风险较高或已出现病理性骨折的患者,可根据实际情况选择手术方式,通过外科固定或修复,提高患者生活质量[2]。

### 3.2. 放射治疗

姑息性放射治疗是临床上常用的治疗骨转移的一种方案,通过对转移部位的局部照射从而达到缓解疼痛症状或治疗的目的。放射治疗后患者疼痛能很快获得缓解,超过 50% 的患者开始放疗后 1~2 周内局部疼痛能得到明显控制。骨转移的放疗适应证包括转移部位出现疼痛、病理性骨折的风险较高和脊髓压迫导致出现神经系统并发症[7]。目前,放疗的最优剂量分割方式仍没有统一标准,推荐应用以下 4 种体外放疗方案: 8 Gy/1 次, 20 Gy/5 次, 24 Gy/6 次, 30 Gy/10 次。大分割放疗与常规放疗的疗效基本相当,并认为单分割剂量 8Gy 放疗较 4Gy 放疗有更高的疼痛缓解率。放射性核素治疗是全身使用放射性同位素治疗转移性骨痛的一种方法,将锶-89 (89Sr)、镱-186 (186Re-HEDP)、钐-153 (153Sm)等放射性药物静脉注射到体内,放射性核素在肿瘤部位高浓度地积聚,通发射  $\beta$  射线对肿瘤进行照射,抑制和破坏肿瘤细胞,使瘤体缩小,降低相应部位骨组织间及受累骨膜的压力,减少致疼化学物质的分泌,起到解除或缓解疼痛的作用[8]。

### 3.3. 双磷酸盐药物

双磷酸盐是一组以焦磷酸盐结构为基础的化合物,通过抑制破骨细胞活性、阻止破骨细胞修复或者直接导致破骨细胞凋亡等机制从而抑制骨溶解[9]。双磷酸盐类药物可以有效改善骨痛,减少镇痛药物的使用量,提高患者生活质量,更重要的是还长期有效。根据该药物的化学结构、药物产出时间、抗骨吸收能力分为三代:一代双磷酸盐类药物:依替磷酸钠;二代双磷酸盐类药物:氯膦酸钠、帕米膦酸钠和替鲁膦酸钠;三代双磷酸盐类药物:阿仑膦酸钠、奈立膦酸钠、奥帕膦酸钠、利塞膦酸钠以及伊班膦酸钠、唑来膦酸[10]。三代唑来膦酸药效是帕米膦酸的 100 倍,目前被广泛使用。该类药物耐受性良好,常见的不良事件包括流感样症状(发热、关节痛、肌痛和虚弱)、贫血、恶心、呼吸困难和外周水肿[11]。一项荟萃分析对 1520 名使用了双磷酸盐的患者进行了分析,结果显示双磷酸盐对患者的 OS (总生存)和 PFS (无进展生存)没有达到统计学上的获益[12]。但是另一项荟萃分析对 9518 名使用了唑来膦酸治疗的 BC 患者进行分析,结果显示唑来膦酸治疗的患者 OS 明显长于非唑来膦酸治疗组[13]。尽管结论目前尚无定论,但双磷酸盐类药物对疼痛的控制和延缓骨转移进展的疗效方面目前十分明确。

### 3.4. 地舒单抗

地舒单抗是一种人 IgG2 单克隆抗体,与人 RANKL (核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体)结合,通过阻止 RANKL 活化破骨细胞表面的 RANK 抑制破骨细胞活化和发展,从而减少骨吸收,增加骨密度和骨强度,促进骨重建,预防骨折等骨相关不良事件的发生。地舒单抗在预防多发性骨髓瘤患者发生骨相关不良事件的作用上已被证明不劣于唑来膦酸[14]。也被考虑用于唑来膦酸治疗进展的骨转移癌。地舒单抗的推荐剂量是 120 mg,皮下注射,每 4 周一次。在开始治疗前应定期行口腔检查,警惕颌骨坏死并发症。

### 3.5. 全身抗肿瘤治疗和止痛治疗

骨转移性癌的治疗不能离开全身抗肿瘤治疗,积极治疗原发肿瘤,根据原发肿瘤部位、类型、基因检测结果,选择合适的化疗方案、靶向治疗、免疫治疗及内分泌治疗方案,控制肿瘤进展,在骨转移癌中是重中之重。同样重要的,还有对疼痛的处理,对癌性骨痛的控制是肿瘤姑息治疗的重要组成部分。骨转移癌引起癌痛的因素很多,比如肿瘤细胞介导的化学物质的刺激、肿瘤直接浸润神经丰富的骨膜、肿瘤对骨组织的压迫、肿瘤扩散导致皮质张力明显增加等。使用镇痛药物是缓解癌性骨痛的主要方式之一,按照首选口服给药,按阶梯用药,按时用药,个体化给药的原则,制定个体化治疗方案,及时调整用药方案,提高患者生活质量。

## 4. 总结

骨骼是人体重要的器官之一, 参与支持、保护、造血等功能, 需要警惕严重骨相关事件如病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症等的发生, 积极预防。临床医生需要在规范化综合治疗的前提下, 根据实际情况分析实施高度个体化治疗, 为每位患者选择最佳的治疗方案。

## 参考文献

- [1] Coleman, R.E. (2001) Metastatic Bone Disease: Clinical Features, Pathophysiology and Treatment Strategies. *Cancer Treatment Reviews*, **27**, 165-176. <https://doi.org/10.1053/ctrv.2000.0210>
- [2] Selvaggi, G. and Scagliotti, G.V. (2005) Management of Bone Metastases in Cancer: A Review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **56**, 365-378. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.03.011>
- [3] Coleman, R.E. (1997) Skeletal Complications of Malignancy. *Cancer*, **80**, 1588-1594. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19971015\)80:8+<1588::AID-CNCR9>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19971015)80:8+<1588::AID-CNCR9>3.0.CO;2-G)
- [4] 李林, 赵祯, 郭兴. 恶性肿瘤骨转移影像学诊断[J]. 中华核医学杂志, 2006, 26(5): 315-318.
- [5] Fili, S., Karalaki, M. and Schaller, B. (2009) Mechanism of Bone Metastasis: The Role of Osteoprotegerin and of the Host-Tissue Microenvironment-Related Survival Factors. *Cancer Letters*, **283**, 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.01.011>
- [6] Shupp, A.B., Kolb, A.D., Mukhopadhyay, D. and Bussard, K.M. (2018) Cancer Metastases to Bone: Concepts, Mechanisms, and Interactions with Bone Osteoblasts. *Cancers*, **10**, 182. <https://doi.org/10.3390/cancers10060182>
- [7] Macedo, F., Ladeira, K., Pinho, F., Saraiva, N., Bonito, N., Pinto, L. and Goncalves, F. (2017) Bone Metastases: An Overview. *Oncology Reviews*, **11**, 321. <https://doi.org/10.4081/oncol.2017.321>
- [8] Robinson, R.G., Preston, D.F., Baxter, K.G., Dusing, R.W. and Spicer, J.A. (1993) Clinical Experience with Strontium-89 in Prostatic and Breast Cancer Patients. *Seminars in Oncology*, **20**, 44-48.
- [9] Rogers, M.J., Xiong, X., Ji, X., Mönkkönen, J., Russell, R.G., Williamson, M.P., Ebetino, F.H. and Watts, D.J. (1997) Inhibition of Growth of *Dictyostelium discoideum* Amoebae by Bisphosphonate Drugs Is Dependent on Cellular Uptake. *Pharmaceutical Research*, **14**, 625-630. <https://doi.org/10.1023/A:1012157212793>
- [10] 郝平. 骨转移性肿瘤的非外科治疗选择[J]. 实用肿瘤杂志, 2008, 23(4): 301-303.
- [11] Green, J.R. and Rogers, M.J. (2002) Pharmacologic Profile of Zoledronic Acid: A Highly Potent Inhibitor of Bone Resorption. *Drug Development Research*, **55**, 210-224. <https://doi.org/10.1002/ddr.10071>
- [12] Mhaskar, R., Redzepovic, J., Wheatley, K., Clark, O.A., Miladinovic, B., Glasmacher, A., Kumar, A. and Djulbegovic, B. (2010) Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, CD003188. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003188.pub2>
- [13] Huang, W.W., Huang, C., Liu, J., Zheng, H.Y. and Lin, L. (2012) Zoledronic Acid as an Adjuvant Therapy in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **7**, e40783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040783>
- [14] Steger, G.G. and Bartsch, R. (2011) Denosumab for the Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer: Evidence and Opinion. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **3**, 233-243. <https://doi.org/10.1177/1758834011412656>