

全球相继发布前列腺癌骨转移诊疗指南

中国前列腺癌骨转移诊治亟待新规范

▲沈阳军区总医院全军肿瘤诊治中心 谢晓冬

2012 年

西班牙

内科学会发布实体瘤骨转移治疗相关指南

“骨转移是前列腺癌的主要伴随疾病，约 70% 的前列腺癌患者在疾病进程中可出现骨转移，而以前列腺癌为主要死因的病例中约 85%~100% 存在骨转移，且其发生率与患者年龄、自身体质、既往治疗情况等多种因素均具有相关性，将对患者的生活质量产生严重影响，甚至缩短患者的生存期。2012 年以来各国相继发布了前列腺癌骨转移的诊疗指南，我国于 2014 年也发布了专家共识，本文将对前述指南做综合解读，以期铺垫我国前列腺癌骨转移诊疗方案的出台。

2014 年

中国

发布前列腺癌骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识

欧洲

肿瘤内科学会发布肿瘤患者骨相关事件的临床治疗指南

两类药物有效减缓病情进展

前列腺癌骨转移灶需手术或放射治疗，在临床上以前列腺癌骨转移灶为靶点的药物主要

是骨改良药物（BMA）和放射性药物，其中 BMA 包括双磷酸盐类药物（BPs）和地诺单抗，

而放射性药物包括： β - 粒子铈 89（ ^{89}Sr ）和钐 153（ ^{153}Sm ），以及 α - 粒子氯化镭-223（Radium-223）。

规范化诊疗需多学科联动

结合目前我国临床对前列腺骨转移诊治情况看，对该疾病的诊疗尚需规范化、精细化和系统化，除了上述涉及的常用药物及最新药物外，传统中医药在对于该疾病的治疗中是否可获得较好的疗效还需进行深入研究和探索。

随着前列腺癌骨转移诊治的循证医学证据的不断累积，关于骨转移及其并发症的发生机制、诊断指标和预测方法、标记物等不断被认识，期望可以尽早用于临床，使前列腺骨转移可以被早预测、早诊断、早治疗。

此外，对于前列腺癌原发灶的治疗至关重要，而多学科协作诊治（MDT）获得推荐，MDT 需要肿瘤科、放疗科、骨外科、病理科、放射诊断科和姑息治疗等领域的专家共同参与，最终为前列腺癌骨转移患者的临床诊治提供准确的指导意见。



2017 年

加拿大

发布前列腺癌相关骨健康和骨靶向治疗的临床实践指南

2016 年

日本

多个肿瘤组织联合发布骨转移诊断和治疗指南

尽早使用 延缓骨转移发生

BPs 是预防骨转移相关并发症的最常用药物，具体可分为一代 BPs（氯膦酸盐、依替膦酸盐）和新的含氮膦酸盐（阿仑膦酸钠、伊班膦酸盐、帕米膦酸钠、唑来膦酸）。推荐一旦经放射线技术诊断为骨转移应尽快开始治疗，甚至是无症状的患者。

地诺单抗是一种特异性核因子 κB RANKL 的完全性人单克隆抗体，能够抑制破骨细胞活化，减少骨吸收并降低肿瘤相关性骨破坏，可能具有打破由骨转移和破骨细胞活化引起的恶性循环的作用。适用于治疗

实体瘤合并有骨转移的成人患者，但是不适用于血液肿瘤。

有研究者发现前列腺癌骨转移患者中地诺单抗预防 SREs 优于唑来膦酸，与唑来膦酸相比，地诺单抗可延迟首次发生 SREs 的时间，其中位数分别为 20.7 个月和 17.1 个月（ $P=0.008$ ）。一项 III 期研究显示，地诺单抗较安慰剂可延迟骨转移发生时间 4.3 个月（29.5 个月与 25.2 个月， $P=0.028$ ），这可能是通过改变骨微环境实现的。此外，该研究提示地诺单抗未提高前列腺癌患者的总生存

期，且地诺单抗组发生下颌骨坏死及低钙血症的风险高。

有研究者发现短期内血清前列腺特异抗原（PSA）倍增的患者是出现骨转移的高危人群，地诺单抗可持续性改善 PSA 倍增患者的无骨转移生存期，特别是对于可疑疾病进展的高危患者效果最佳。目前地诺单抗暂未在中国上市。

基于上述研究结果，多个指南均推荐唑来膦酸和地诺单抗均可用于出现骨转移的前列腺癌患者，并可以预防 SREs 的发生。

前列腺癌骨转移发生率高 以中轴骨为主

前列腺癌骨转移主要发生在胸椎、腰椎、肋骨、骨盆及长骨近端等部位，往往表现为多灶性转移。经组织病理学研究发现：前列腺癌骨转移病灶以成骨性改变为主，约占 95%，但在转移性骨病变组织中可出现成骨性和溶骨性并存的现象。

在前列腺癌骨转移出现的早期阶段患者可无相关临床症状，但随着疾病的进展，约 90% 晚期前列腺癌患者的首发症状是疼痛，通常出现在确诊前几天甚至几个月，此外患者可出现病理性骨折、肢体活动障碍、脊髓压迫、高钙血症、昏迷、肌无力和

麻痹等临床表现。

通常在确诊前列腺癌骨转移后约 10 个月出现首次骨相关事件（SREs），SREs 被定义为由肿瘤骨转移引起的骨并发症，主要包括：病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症。急性 SREs 的出现可对患者的生活质量和生存期产生影响。

前列腺癌骨转移的发生过程较为复杂，发生机制尚不完全明确，但现已明确与一些信号通路的转导和激活相关，具体包括肝细胞生长因子受体、血管内皮生长因子、 β_2 肾上腺素、雄激素受体和核因子 κB 受体活化因子配体（RANKL）等信号通路。

放射性药物治疗可为晚期患者带来明显获益

^{89}Sr 和 ^{153}Sm 主要用于治疗成骨性骨转移，两者治疗前列腺癌骨转移所致的疼痛疗效相似，约为 60%~80%，但在疼痛缓解时间、毒副作用、重复应用的时间间隔等方面略有不同。

^{89}Sr 能聚集在有活性成骨组织的骨转移灶内，是一种有效的骨肿瘤的内照射治疗剂。治疗作用主要是利用所发射的 β 射线杀死癌细胞，从而达到镇痛效果。 ^{89}Sr 所发射的纯 β 射线在注射后可快速被骨摄取，在正常骨内的生物半衰期为 14 d，在骨转移灶内的生物半衰期 >50 d。

^{153}Sm 是一种放射性核素，由中子轰击浓缩的钐 152 氧化物而来，用于患有成骨性骨转移，核素骨扫描显示有放射性浓聚灶患者的疼痛治疗，可同时发射 β 和 γ 射线。 ^{153}Sm 趋骨性极低，其与乙二胺四亚甲基膦酸（EDTMP）螯合后形成的新复合物 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 具有较高的趋骨性。在骨转移灶中 $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 浓度是正常骨组织的 5 倍，使得肿瘤细胞可持续暴露于较高辐射剂量的 β 射线下达到局部治疗的目的。放射性治疗最常见的副作用为骨髓抑制。

Radium-223 是一种 α - 粒子辐射放射性治疗药物，其活性部分模拟了钙离子，通过与骨骼中的羟基磷灰石形成复合物，选择性地靶向骨骼，尤其是骨转移区域。ALSYMPCA 研究结果显示，与安慰剂相比，Radium-223 治疗可以增加中位生存时间，延迟首次 SREs 时间。亚组分层提示，无论患者是否接受过多西紫杉醇化疗或是否接受双膦酸盐治疗，均可从 Radium-223 治疗中获益。推荐 Radium-223 用于治疗晚期伴骨转移的前列腺癌患者。

