

前列腺癌骨转移诊疗专家共识(2023版)

南方护骨联盟前列腺癌骨转移专家组

【关键词】 前列腺癌; 骨转移; 骨相关事件; 骨痛; 骨质疏松; SPECT; PET; PSMA; ^{99m}Tc -MDP; ^{18}F ; ^{68}Ga ; 骨穿刺活检; 骨密度; 骨折风险评估; 骨代谢; 双膦酸盐; 地舒单抗; 骨改良; ^{89}Sr ; ^{223}Ra ; 核素治疗; 靶向治疗; 外放疗; MDT

一、概述

骨是前列腺癌最常见的转移部位,骨转移占有所有前列腺癌转移部位的88.7%,前列腺癌是最容易发生骨转移的恶性肿瘤之一^[1]。由于我国尚未普及前列腺癌筛查,据报道54%新诊断前列腺癌患者存在骨转移^[2]。另外,在死于前列腺癌的患者中,85%~100%存在骨转移^[3]。前列腺血管与椎静脉丛(Batson丛)有广泛的交通,前列腺癌细胞通过血道转移至骨,因此,脊椎、骨盆、肋骨和长骨近端等部位是骨转移好发部位,以中轴骨转移为主,常为多发转移^[3]。成骨性病变占到前列腺癌骨转移的95%,混合性病变占5%,单纯溶骨性转移很少见^[4]。前列腺癌骨转移可导致骨相关事件(skeletal-related events, SREs),包括病理性骨折、脊髓压迫、骨外科手术、骨放射治疗(包括放射性同位素的使用)^[5],部分研究将骨转移瘤引起的高钙血症和需要更换抗肿瘤治疗方案的骨痛亦归为SREs^[6-7]。

前列腺癌患者往往较同龄人骨密度下降^[8]。前列腺癌治疗引起的骨丢失导致骨质疏松和骨质疏松性骨折风险增加^[9]:雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)第一年骨密度丢失5%~10%^[10],大于与年龄相关的正常骨质流失(每年减少0.5%~1.0%);多西他赛或者阿比特龙治疗需联合使用糖皮质激素,长期使用糖皮质激素是医源性骨质疏松症最常见原因,当给予10~12 mg泼尼松龙3个月以上时,髌部和椎骨骨折的风险分别增加

7倍和17倍^[11];新型抗雄药物恩扎卢胺、阿帕他胺和达罗他胺增加跌倒和骨折风险,相对于ADT联合安慰剂治疗,ADT联合新型抗雄药物治疗组的跌倒发生率(8%:5%)和骨折发生率(4%:2%)均显著增加($P<0.001$)^[12]。

SREs及骨质疏松性骨折,降低了患者的生活质量,增加了死亡率,加重了医疗负担^[13]。因此,针对前列腺癌骨转移采取多学科综合治疗(multi-disciplinary treatment, MDT)模式,制定合理的个体化综合治疗方案显得非常重要,也是制定本共识的目的。

二、临床表现

多数前列腺癌骨转移患者无骨转移相关临床表现。疼痛和/或活动受限是骨转移最常见的症状,骨痛可分为伤害感受性疼痛和神经病理性疼痛。伤害感受性疼痛是因前列腺素等化学介质刺激骨内膜伤害感受器引起,也可以由肿瘤浸润或者病理性骨折导致骨膜的牵张而引起,定位常较明确,多表现为钝痛、酸痛和尖锐痛等。神经病理性疼痛是由于肿瘤直接浸润或者化学刺激神经纤维引起,定位较差,多表现为烧灼样、刺痛、电击样,或表现为感觉麻木、无力或感觉过敏^[14]。前列腺癌骨转移可导致SREs,患者在诊断为有骨转移的转移性去势抵抗前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)后中位10~16个月出现首次SREs^[7]。

除此之外,由于患者骨质代谢紊乱,可能出现

高钙血症、碱性磷酸酶升高等血液学指标改变,若不积极处理,严重者甚至出现全身器官功能衰竭^[15]。

三、诊断

(一) 高危因素

具有以下任何一项指标的前列腺癌患者均可视为骨转移的高危人群,需进行骨转移的相关检查:(1)伴有骨痛或病理性骨折;(2)总前列腺特异性抗原(total prostate specific antigen, tPSA) ≥ 10 ng/ml;(3) Gleason 评分 ≥ 8 分;(4)碱性磷酸酶升高;(5)高钙血症;(6)临床 T 分期 $\geq T_3$ 期^[14]。

(二) 诊断方法

1. X 线平片

骨 X 线平片诊断骨转移的敏感性低,难以及时发现骨转移灶,不作为骨转移的常规检查项目;但骨 X 线平片诊断骨转移的特异性高,可以根据骨 X 线平片显示的骨质破坏程度评估病理性骨折的风险,可以作为诊断骨折、骨质破坏的检查方法。

2. CT

CT 可以显示 X 线平片难以发现的较小骨质改变,诊断骨转移瘤的灵敏度较 X 线平片明显提高,特别对显示骨皮质破坏有明显优势,同时可以观察转移灶的范围、血供情况以及与邻近软组织的结构关系。对于骨扫描可疑的转移瘤,需要与肋骨及椎体良性骨折、椎体终板炎、许莫氏结节等良性病变鉴别时,CT 有较大帮助^[16]。但 CT 对尚无明显骨质密度变化的骨转移瘤诊断困难,对脊髓浸润情况难以准确评价。

3. MRI

MRI 诊断骨转移的敏感性和特异性都较高。MRI 对于骨转移病灶的检出率较全身骨显像和 CT 灵敏度更高,尤其是仅存在于骨髓的转移灶^[17];MRI 能够显示骨转移灶的部位、侵犯范围及周围软组织受累情况,尤其对于发现脊髓及神经侵犯很有价值,是评估脊柱转移瘤和脊髓受压情况的最佳检查方法;MRI 尤其是全身 MRI 可用于判断骨转移病灶治疗后的疗效反应^[18];MRI 无电离辐射伤害。但 MRI 也存在一些不足,如呼吸运动会影响 MRI 对肋骨病灶的检出, MRI 对于四肢长骨、尤其是骨皮质转移的诊断有局限性^[19]。

4. 核素显像

4.1 单光子发射 X 射线计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)

得-99 亚甲基二磷酸盐(^{99m}Tc-MDP) SPECT

全身骨显像是筛查前列腺癌骨转移首选方法,具有价格便宜,使用方便,灵敏度高等优点;但骨退行性变、骨折等良性病变也可能被误判为骨转移,诊断骨转移的特异性相对较低。SPECT/CT 断层显像结合了 CT 解剖结构特征,对放射性浓聚区域定位更准确,可以提高骨显像诊断的准确性。

4.2 正电子发射 X 射线计算机断层成像(positron emission computed tomography, PET)

常用的放射性示踪药物有¹⁸F-NaF、¹⁸F-FDG、¹⁸F/⁶⁸Ga-PSMA;常用的设备有 PET、PET/CT、PET/MR。¹⁸F-FDG PET/CT 对于溶骨性转移及骨髓转移的灵敏度高,而¹⁸F-NaF PET/CT 对于成骨性转移的灵敏度高,两者均优于^{99m}Tc-MDP SPECT 骨显像。¹⁸F-NaF PET/CT 在骨转移诊断方面要优于¹⁸F-FDG PET/CT,但是¹⁸F-FDG PET/CT 除了能够评价骨病灶外,还可以评估全身脏器及淋巴结受累情况。¹⁸F/⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 诊断前列腺癌具有更高的灵敏度,不仅在评估全身脏器和淋巴结受累中具有很大优势,对于骨转移评估也优于^{99m}Tc-MDP SPECT 和¹⁸F-FDG PET/CT,其诊断骨转移的灵敏度与¹⁸F-NaF PET/CT 相当^[20-21]。PET/MRI 同时具备 PET 及 MRI 的优势,较 PET/CT 能发现更小、更多的骨髓病灶,但扫描速度慢,患者耐受度较差,临床应用效价比有待进一步分析。

5. 骨穿刺活检

前列腺癌多为成骨性转移,骨穿刺活检有难度,并且获得的肿瘤组织通常较少。前列腺癌骨穿刺活检的成功率受多种因素影响,包括是否采用影像引导、活检类型(细针抽吸还是粗针活检)和穿刺针数,以及穿刺组织的处理或分析方法(免疫组织化学、DNA 分析和 RNA 分析等)。一项研究报道了 184 例 mCRPC 患者接受非影像引导骨髓穿刺活检的阳性率为 25.5%^[22];另一项研究报道 64 例转移性前列腺癌患者的 70 处骨转移灶接受 CT 引导下穿刺活检,60 处(85.7%)检出肿瘤,其中 49 处(81.7%)穿刺组织成功进行了全外显子组测序^[23]。

骨穿刺活检曾被用于诊断前列腺癌骨转移,由于^{99m}Tc-MDP 全身骨显像等影像学技术的发展,骨穿刺活检作为有创性检查,已很少用于前列腺癌骨转移的分期诊断。当前,以下情况可考虑行 CT 引导下的骨穿刺活检:①^{99m}Tc-MDP 全身骨显像检查发现的孤立骨病灶,怀疑骨转移,但其他影像学检查没有骨质破坏征象;②没有进行过前列腺原发

病灶或转移病灶病理检查,临床诊断为 mCRPC,影像学检查示骨转移且无可穿刺的软组织病灶,在进行化疗或者放疗前需要有病理证实;③ mCRPC 患者骨转移灶穿刺活检行病理和基因检测,指导下一步精准治疗^[14,23]。

6. 骨质疏松及骨折风险的监测评估

对前列腺癌骨转移患者进行骨密度监测,骨质疏松及骨折风险的评估,是患者管理的重要内容。

6.1 骨密度

常采用双能 X 线吸收法 (dual-emission X-ray absorptiometry, DXA) 骨密度测试仪器进行检测,这项检查往往针对骨折最常发生的部位:腰椎、髋部和手腕。目前,骨质疏松症临床诊断依据依赖双能 X 射线吸收仪的 T 评分检查,当 T 评分低于健康成年人的平均值 2.5 个标准差诊断为骨质疏松。建议有骨转移的前列腺癌患者治疗前进行基线骨密度测定,每年定期复查骨密度^[24]。

6.2 骨代谢标志物

指骨组织代谢的某些调节性激素和骨代谢产物。临床上常用的骨代谢五项检查,包含两项骨代谢激素和三项骨转换指标。两项骨代谢激素为甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 和 25 羟维生素 D,三项骨转换指标分别是骨钙素 (osteocalcin, OC, 反映骨形成)、I 型前胶原氨基端前肽 (Type I procollagen N-terminal propeptide, P1NP), 反映骨形成) 以及 I 型胶原羧基末端肽 (C-terminal peptide of type I collagen, CTX, 反映骨吸收)。骨代谢标志物反映骨质丢失快慢,能够比骨密度更快地反映抗骨质疏松药物的治疗效果,但不能作为骨质疏松症的诊断依据^[25]。

6.3 骨折风险评估

世界卫生组织 (WHO) 推荐骨折风险评估 (fracture risk assessment, FRAX) 算法预测骨折风险,FRAX 评分可通过网站 (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>) 录入患者的体重、身高、骨折危险因素 (椎体骨折史、父母髋部骨折史等) 和合并骨质疏松等数据,评估患者 10 年内髋部骨折概率和 10 年内严重骨质疏松性骨折概率 (有临床表现的脊柱、前臂、髋部或肩部骨折)。值得注意的是,患者接受 ADT 治疗需当作继发性骨质疏松对待。美国国家骨质疏松基金会 (National Osteoporosis Foundation, NOF) 指南及英国国家健康和护理卓越研究所 (National Institute for Health and Care Excellence,

NICE) 指南中建议对符合以下任一项的患者进行预防骨质疏松性骨折的治疗:①骨密度检测 T 评分 ≤ -2.5 ;②有髋关节或椎体骨折病史;③ FRAX 评分预测 10 年髋部骨折风险超过 3%,或者严重骨质疏松性骨折风险超过 20%^[25-26]。

四、治疗

(一) 转移性前列腺癌的抗肿瘤治疗

转移性前列腺癌可以分为转移性激素敏感性前列腺癌 (metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) 和 mCRPC 两个阶段。ADT 为转移性前列腺癌的治疗基础,贯穿治疗全过程。

1. mHSPC 的抗肿瘤治疗

根据 CHAARTED 研究,将 mHSPC 分为高瘤负荷和低瘤负荷。高瘤负荷的定义为出现 ≥ 4 个骨转移灶 (其中 ≥ 1 个骨转移位于盆腔或脊柱以外) 或出现内脏转移,不含以上因素则定义为低瘤负荷^[27]。

对于低肿瘤负荷 mHSPC,建议 ADT 联合以下一种治疗方案:新型内分泌药物 (阿帕他胺、醋酸阿比特龙 + 泼尼松、恩扎卢胺)、化疗联合新型内分泌药物 (达罗他胺 + 多西他赛)、比卡鲁胺或者前列腺原发灶减瘤治疗 (放疗、根治术或者消融治疗)^[28]。

对于高肿瘤负荷 mHSPC,建议 ADT 联合以下一种治疗方案:新型内分泌药物 (阿帕他胺、醋酸阿比特龙 + 泼尼松、瑞维鲁胺、恩扎卢胺)、化疗联合新型内分泌药物 (达罗他胺 + 多西他赛、阿比特龙 + 多西他赛)、化疗 (多西他赛 ± 泼尼松) 或者比卡鲁胺^[28]。

2. mCRPC 的抗肿瘤治疗

mCRPC 的治疗,需根据 mHSPC 阶段已使用过的治疗方案 (是否使用新型内分泌药物或者化疗)、基因突变情况 (如有无同源重组修复基因缺陷)、肿瘤转移部位 (有无内脏转移) 和身体状况等情况,选择合适的治疗方案。在维持 ADT 治疗基础上,联合以下一种治疗方案:新型内分泌药物 (醋酸阿比特龙 + 泼尼松、恩扎卢胺)、化疗 (多西他赛 + 泼尼松、卡巴他赛、含铂方案)、放射性核素 (^{223}Ra 、 ^{177}Lu -PSMA-617)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂 (奥拉帕尼)、免疫治疗 (Sipuleucel-T、帕博利珠单抗) 或者联合治疗 (奥拉帕尼 + 醋酸阿比特龙、恩扎卢胺 + 多西他赛)^[28]。

(二) 骨转移瘤的治疗

1. 调整生活方式

1.1 均衡饮食,保持钙平衡。对于无高钙血症的患者,建议进食含钙丰富的食物(如乳品、绿叶蔬菜)和富含维生素D的食物(如富含脂类的鱼、油、肝、强化乳制品和谷类)。服用骨靶向制剂时,应特别注意监测血钙水平,每天补充足量的钙(800~1 000 mg)。癌症患者通常体内维生素D水平较低,缺乏维生素D时可通过口服维生素D3来纠正其维生素D水平,之后继续服用维生素D3(800~2 000 IU/d)来维持^[29]。

1.2 科学锻炼,保持骨骼健康。适当的应力刺激能够减少骨量的丢失、平衡骨代谢以及获得和保存骨量。运动强度不宜过大,建议在康复医学专业人员的指导下,按照个体的生理状态和运动功能正确进行,运动方式包括肌力训练、有氧运动训练、关节活动度训练及平衡协调功能训练等^[30]。

1.3 养成良好生活习惯,增加与阳光的接触,戒烟限酒,减少咖啡、浓茶以及碳酸饮料的摄入,延缓骨质疏松。老年患者应注意预防跌倒,如洗手间加装扶手,加固地毯,使用防滑的鞋子,对易湿滑区域进行防滑处理等^[30]。

2. 骨改良药

骨改良药物是一类旨在缓解因骨转移引起的SREs药物的总称,也可用于治疗骨质疏松症。目前主要有双膦酸盐和地舒单抗两类药物。前列腺癌骨转移通常以成骨性表现为主,但破骨细胞被激活是所有骨转移发生的重要先决条件^[31]。双膦酸盐作用于破骨细胞,抑制其活性并诱导其凋亡^[31]。双膦酸盐类药物已发展至第三代,包括一代药物氯膦酸盐、二代药物帕米膦酸盐,第三代双膦酸盐延长了侧链,药物活性进一步增强,唑来膦酸是研究证实抑制破骨细胞活性最强的第三代双膦酸盐^[32]。一项纳入643例有骨转移的mCRPC患者的研究显示,与安慰剂组相比,使用唑来膦酸15个月(1次/3周)显著降低SREs风险(33% vs 44%; $P=0.02$)^[32]。

地舒单抗可与核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)结合。RANKL刺激破骨细胞活性升高,地舒单抗通过抑制RANKL的活性,从而抑制破骨细胞的骨吸收。一项随机双盲III期临床研究比较了地舒单抗与唑来膦酸治疗有骨转移的mCRPC患者的效果,

结果显示,与唑来膦酸相比,地舒单抗延长了患者至首次SREs的中位时间3.6个月($P<0.01$)^[5]。

合并骨转移的mHSPC患者,以ADT为基础的抗肿瘤治疗有效地控制了骨转移病灶,每4周规律使用双膦酸盐并未降低SREs风险^[33]。由于以ADT为基础的抗肿瘤治疗增加骨质疏松和骨折的风险,建议治疗开始前和治疗后每年进行DXA骨密度检测和FRAX评分,如果提示骨质疏松和骨折风险高,推荐规律使用地舒单抗(60 mg,每6个月一次)或者唑来膦酸(4~5 mg,每年一次)^[34]。若患者诊断为有骨转移的mCRPC,为预防和延缓SREs发生,推荐地舒单抗120 mg每4周皮下注射一次,或者唑来膦酸4 mg每3~4周输注一次。另有研究认为唑来膦酸每12周使用一次的疗效不差于每3~4周输注一次^[35]。地舒单抗和唑来膦酸使用时长仍不明确,一般认为连续使用不超过2年。

骨改良药物的不良反应主要有:低钙血症(地舒单抗的低钙血症发生率与双膦酸盐低钙血症的发生率分别为13%和6%)、下颌骨坏死(1%~2%,绝大部分合并牙齿疾病)^[36]、肾功能损害和流感样症状^[34]。

为减少低钙血症的发生,对于无高钙血症的患者,需常规补充钙和维生素D,并在治疗期间监测血钙水平,建议在注射地舒单抗前检查血钙水平。

下颌骨坏死是骨改良药物少见但严重的不良反应,建议在使用骨改良药前对牙齿健康高危人群进行牙科评估和处理,使用骨改良药物期间注重口腔卫生,避免侵入性牙科手术。如果必须进行侵入性牙科手术,则应推迟骨改良药物治疗,直到牙医确认患者已从牙科手术中完全康复。

使用唑来膦酸需监测肌酐清除率,肾功能受损患者(肌酐清除率为30~60 mL/min)应减少唑来膦酸的剂量,肾功能受损严重患者(肌酐清除率<30 mL/min)避免使用唑来膦酸。而地舒单抗可用于肾功能不全甚至血液透析患者,但要注意严重低钙血症和低磷血症的发生风险^[34]。

流感样症状(如发热、疲乏、寒战及关节或肌肉疼痛等)多见于使用双膦酸盐患者,可采用对乙酰氨基酚类药物对症治疗。

3. 核素治疗

放射性核素治疗是前列腺癌骨转移一种重要的治疗手段。目前有锶-89(⁸⁹Sr)、镭-223(²²³Ra)和PSMA介导的核素靶向治疗药物。

3.1 ^{89}Sr : 属 β 射线治疗,在国内比较早使用,主要用于前列腺癌骨转移导致骨痛的止痛治疗。治疗前需 $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ 全身骨显像检查呈阳性。由于 ^{89}Sr 骨髓抑制副作用大且不能延长患者生存期,国内外指南不推荐 ^{89}Sr 用于骨转移前列腺癌的治疗^[28,34]。

3.2 ^{223}Ra : ^{223}Ra 衰变产生高能 α 粒子,相对于 β 射线,辐射损伤能力强而穿透力弱,因此对肿瘤杀伤作用更强,但对于周围正常组织的影响更小。是国内首个获批的用于治疗前列腺癌骨转移的放射性核素药物。用于治疗伴症状骨转移,淋巴结小于1.5 cm且无内脏转移的mCRPC,可延长患者中位生存时间3.6个月,推迟发生症状性骨骼事件的中位时间5.8个月,改善患者的生活质量,不良反应发生率与安慰剂相当^[37]。

3.3 PSMA介导的核素靶向治疗:PSMA可以通过螯合剂与多种 β 衰变或 α 衰变的放射性核素(如 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac)稳定结合,用于前列腺癌的治疗,目前应用较多的是 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 。 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 可以与细胞膜表面高表达PSMA的前列腺癌细胞特异性结合并进入胞内,衰变产生 β 射线作用于细胞DNA,导致肿瘤细胞及邻近间质细胞凋亡。VISION临床研究显示,对于经过至少1种新型内分泌药物和一或者两种紫杉烷方案化疗的mCRPC患者,使用 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 可以显著提高患者的中位生存时间(15.3个月:11.3个月, $P<0.01$),3级或3级以上不良事件的发生率高于未使用组(52.7%:38.0%),但生活质量没有受到不利影响^[38]。

4. 外放疗

放射治疗是前列腺癌骨转移的重要治疗方法,可缓解骨痛,改善生活质量,甚至改善患者生存。其适应范围包括:骨痛患者的姑息止痛,承重骨转移患者的骨折预防,以及寡转移患者的肿瘤控制。

外照射放疗可有效缓解前列腺癌骨转移导致的疼痛。无论是脊柱还是非脊柱骨转移,即使是姑息性外照射放疗后,患者的疼痛缓解率可达66%~84%^[39-40]。骨转移常用的姑息性止痛放疗方案包括30 Gy/10 F、8 Gy/1 F、20 Gy/5 F和37.5 Gy/15 F。除了有效缓解疼痛外,外照射放疗结束3个月和6个月时骨病灶的CT值和骨密度均观察到不同程度的增加^[41],提示放疗在控制肿瘤的同时,还能带来骨病灶的再钙化和结构重塑。随着现代放疗技术的发展,立体定向放疗(stereotactic body

radiotherapy, SBRT)以及影像引导技术(image-guided radiotherapy, IGRT)能够在低分割次数下,实现高精度、高度适形的高剂量照射。与前述传统姑息性放疗相比,SBRT的疗程更短,起效时间更快,持续时间更长,疼痛完全缓解率更高,局部控制率更高,再程放疗率更低^[40,42-44],且高精度的照射范围降低了放疗相关反应。研究显示SBRT治疗后,骨转移灶会出现骨密度的明显上升,其中溶骨性病损较基线骨密度显著提高,较传统姑息性放疗骨密度增加量高^[41]。目前SBRT在骨转移治疗中的使用率快速攀升,可用于快速止痛,也可在少数情况下用于放疗后野内或边缘复发的患者,但SBRT的实施对放疗设备、技术和质控要求高,建议有经验的单位实施。

近年来随着SBRT技术的发展和寡转移认识的深化,前列腺癌骨转移的放疗除了起姑息减症的作用外,还有望通过减少肿瘤负荷延长患者生存。STOMP研究和ORIOLE研究入组了前列腺寡转移的患者,对寡转移病灶行SBRT治疗,剂量为19.5-48 Gy/3-5 F^[45-46]。SBRT治疗组的局部复发率低于3%,无3度及以上不良反应,治疗后PSA应答率为74%,能显著延迟内分泌治疗的开始时间。此外,与部分转移灶接受SBRT治疗相比,全转移灶治疗组的无进展生存率、无远处转移生存率均有显著延长。目前,建议SBRT用于有限转移前列腺癌的椎体转移灶以预防骨折、脊髓压迫或神经根压迫,或用于以延缓疾病进展为目的的寡转移或寡进展患者。

5. 骨科手术治疗

前列腺癌骨转移多为成骨性转移,药物治疗和放疗有较好的敏感性,仅少数患者需行骨科手术治疗。手术目的为增加脊柱和四肢骨的稳定性,改善脊髓或神经功能、缓解疼痛和肿瘤局部控制。

5.1 骨科手术适应证

脊柱转移瘤手术适应证:肿瘤部位顽固性疼痛,保守治疗无法缓解;脊柱不稳,SINS评分 ≥ 13 ^[47];脊髓压迫,ESCC ≥ 2 级^[48];不全瘫痪、瘫痪或大小便功能障碍,需要抢救脊髓功能。

四肢转移瘤手术适应证:肿瘤部位顽固性疼痛,保守治疗无法缓解;Mirels评分 ≥ 9 分^[49]。

骨盆转移瘤的手术适应证:疼痛症状较重并且保守治疗效果不佳;放疗后患者疼痛缓解不明显或者患肢功能恢复不理想;同侧股骨出现或者临近部

位出现病理性骨折需同时处理。

5.2 手术方法

脊柱转移瘤手术方法:单发的脊柱转移瘤:全脊椎切除,即所谓的 en-bloc 切除^[50];多发脊柱转移瘤且无脊髓与神经受压者行经皮椎体成形术(PVP)和经皮球囊扩张椎体后凸成形术(PKP);多发脊柱转移瘤合并神经或脊髓压迫者行手术减压±内固定术;后两种术式可配合使用微波治疗、射频消融等手段进行肿瘤灭活。

四肢转移瘤手术方法:肿瘤刮除+灭活+骨水泥填充术+钢板内固定;肿瘤刮除+灭活+带锁髓内针固定+骨水泥填充术;肿瘤瘤段切除+肿瘤假体置换术。

骨盆转移瘤(根据不同的骨盆肿瘤分区)的手术方法:I型为单纯肿瘤切除,一般不需要重建;II型为肿瘤切除+髋关节置换+骨水泥填充;III型为单纯肿瘤切除,不需要重建;IV型为肿瘤切除+内固定+骨水泥填充^[51-52]。

5.3 骨转移瘤手术并发症^[53-55]

近期并发症包括:神经、血管、膀胱、直肠等损伤、切口感染、假体感染、脑脊液漏、瘫痪或不全瘫痪、耻骨联合分离、病理性骨折、下肢深静脉血栓形成、运动功能障碍、下肢水肿、疼痛等。远期并发症包括:肿瘤复发、内固定感染、断裂、骨折等。

6. 镇痛药物

药物止痛是癌痛治疗的基本方法,适用于前列腺癌骨转移导致的疼痛,其使用应遵循 WHO 癌痛给药原则:无创给药,口服给药是首选途径,经透皮贴给药也是常用的无创性给药方法;按阶梯给药,按照患者的疼痛程度给予相应阶段的止痛药物,并配合疼痛特点选择性给予辅助止痛药物;按时用药,止痛药物应该根据药物半衰期规律服用,而不是在患者出现症状时对症使用,以保证止痛治疗的持续性;个体化给药,不同患者的痛阈和对止痛药的敏感度差异很大,所以阿片类药物并没有标准剂量,都应该从小剂量开始,逐渐增大到患者疼痛消失为止;患者监护,对于使用止痛药的患者需要密切观察其疼痛缓解程度和身体反应,并及时采取必要措施,如调整用药或者处理药物不良反应^[56]。

(三) 心理支持治疗

前列腺癌骨转移患者生存期较长,为姑息性治疗,需在心理治疗层面上加强支持治疗。心理治疗的方法应根据患者的病情及个人特点个体化选

择。医师的良好言行是心理治疗的重要环节,且心理治疗需要家庭及社会的支持。对于没有达到临床诊断的心理痛苦,可由临床医护人员给予相应的心理支持和患者教育,以降低患者对疾病进展的恐惧和担心程度。一般性的心理治疗对医师无特殊要求,除此之外的诸如行为治疗等则要求医师有熟练的心理学知识并受过专业培训,对不熟悉、不了解的心理治疗方法,不可施予患者。对于达到临床诊断意义的心理痛苦患者,建议心理精神科医师对其心理精神状况进行评估,并进行相应诊疗,改善患者心理及精神痛苦^[56]。

发起人(按姓名汉语拼音排序):李永红(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科);周芳坚(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科)

执笔专家(按姓名汉语拼音排序):陈东(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科);樊卫(中山大学肿瘤防治中心核医学科);蒋梦笑(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科);李永红(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科);刘洋(中山大学肿瘤防治中心放疗科);龙星博(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科);马华丽(中山大学肿瘤防治中心影像科);王晋(中山大学肿瘤防治中心骨与软组织科);王延军(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科);吴芃(南方医科大学南方医院泌尿外科);杨平(中山大学肿瘤防治中心病理科);翟林柱(广州中医药大学第一附属医院肿瘤中心);张旭(中山大学肿瘤防治中心核医学科);赵峻樑(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科);朱小军(中山大学肿瘤防治中心骨与软组织科)

评审专家(按姓名汉语拼音排序):白遵光(广东省中医院大学城医院泌尿外科);陈玢岫(南方医科大学珠江医院泌尿外科);陈敏坚(肇庆市第一人民医院泌尿外科);程庆(海口市人民医院泌尿外科);高剑铭(中山大学肿瘤防治中心放疗科);郭燕(中山大学附属第一医院放射诊断科);何京伟(阳江市人民医院泌尿外科);黄海(中山大学孙逸仙纪念医院泌尿外科);黄岩(中山大学肿瘤防治中心内科);李建昌(广东医科大学附属医院泌尿外科);李萍(中山大学附属东华医院总院泌尿外科);李伟(广西壮族自治区人民医院泌尿外科);刘孝东(昆明医科大学第一附属医院泌尿外科);卢惠明(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科);吕衍春(中山大学肿瘤防治中心影像科);蒲小勇(广东省人民医院泌尿外科);唐清连(中山大学肿瘤防治中心骨与软组织科);涂新华(江西省肿瘤医院泌尿外科);王道虎(中山大学附属第一医院泌尿外科);王启林(云南省肿瘤医院泌尿外科);王飞(海南省人民医院泌尿外科);王龙(中南大学湘雅三医院泌尿外科);肖恒军(中山大学附属第三医院泌尿外科);谢宇(湖南省肿瘤医院泌尿外科);徐庆春(汕头

市中心医院泌尿外科);徐战平(佛山市中医院泌尿外科);杨振宇(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科);叶烈夫(福建省立医院泌尿外科);张汝森(广州医科大学附属肿瘤医院核医学科);周芳坚(中山大学肿瘤防治中心泌尿外科)

参 考 文 献

- [1] Huang JF, Shen J, Li X, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(7): 482.
- [2] 马春光, 叶定伟, 李长岭, 等. 前列腺癌的流行病学特征及晚期一线内分泌治疗分析 [J]. *中华外科杂志*, 2008, 46(12): 921-925.
- [3] Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 88(12 Suppl): 2989-2994.
- [4] Adami S. Bisphosphonates in prostate carcinoma [J]. *Cancer*, 1997, 80(8 Suppl): 1674-1679.
- [5] Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study [J]. *Lancet*, 2011, 377(9768): 813-822.
- [6] Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. Nccn task force report: bone health in cancer care [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11 Suppl 3: S1-50; quiz S51.
- [7] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(11): 879-882.
- [8] Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, et al. Immediate dual energy X-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation [J]. *BJU Int*, 2003, 92(7): 690-694.
- [9] Thorstenson A, Bratt O, Akre O, et al. Incidence of fractures causing hospitalisation in prostate cancer patients: results from the population-based PCBaSe Sweden [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(11): 1672-1681.
- [10] Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy [J]. *J Urol*, 2002, 167(6): 2361-2367.
- [11] Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on effects and management [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(5): 1019-1030.
- [12] Myint ZW, Momo HD, Otto DE, et al. Evaluation of fall and fracture risk among men with prostate cancer treated with androgen receptor inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Network Open*, 2020, 3(11): e2025826.
- [13] Saad F, Ivanescu C, Phung D, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017, 20(1): 110-116.
- [14] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会. 恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识 (2014 版) [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014.
- [15] Bedard G, Wong E. 骨转移手册 - 医护专业人员版 (第二版) [M]. 中南大学出版社, 2018.
- [16] 袁昆, 王国寿. CT、磁共振成像和 DR 在鉴别良恶性脊柱骨折中的应用价值分析 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15(36): 87-88.
- [17] Turpin A, Girard E, Baillet C, et al. Imaging for metastasis in prostate cancer: a review of the literature [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 55.
- [18] Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, et al. METastasis reporting and data system for prostate cancer: practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(1): 81-92.
- [19] 周长友, 陈久尊, 何家维, 等. 四肢骨转移瘤的影像学分析 [J]. *实用放射学杂志*, 2013, 29(11): 1823-1825.
- [20] Pomykala KL, Czernin J, Grogan TR, et al. Total-Body (68)Ga-PSMA-11 PET/CT for bone metastasis detection in prostate cancer patients: Potential impact on bone scan guidelines [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(3): 405-411.
- [21] Fanti S, Goffin K, Hadaschik BA, et al. Consensus statements on PSMA PET/CT response assessment criteria in prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(2): 469-476.
- [22] Ross RW, Halabi S, Ou SS, et al. Predictors of prostate cancer tissue acquisition by an undirected core bone marrow biopsy in metastatic castration-resistant prostate cancer-a Cancer and Leukemia Group B study [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(22): 8109-8113.
- [23] Sailer V, Schiffman MH, Kossai M, et al. Bone biopsy protocol for advanced prostate cancer in the era of precision medicine [J]. *Cancer*, 2018, 124(5): 1008-1015.
- [24] 杨文博, 王强, 杜依青, 等. 雄激素剥夺治疗前列腺癌引起的骨代谢变化 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(1): 68-71.
- [25] 黄莉, 毛丽妮. 前列腺癌经雄激素剥夺治疗后骨代谢异常和骨折风险的监测评估 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2022, 42(3): 462-465.
- [26] Badri SAME, Salawu A, Brown JE. Bone health in men with prostate cancer: Review article [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2019, 17(6): 527-537.
- [27] Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III e3805 chaarted trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(11): 1080-1087.
- [28] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 前列腺癌诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [29] Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: esmo clinical practice guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1650-1663.
- [30] 中华医学会物理医学与康复学会分会, 中国老年学和老年医学学会骨质疏松康复分会. 原发性骨质疏松症康复干预中国专家共识 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(1): 1-7.
- [31] Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 76.
- [32] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-

- controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(19): 1458-1468.
- [33] Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(11): 1143-1150.
- [34] Schaeffer EM, Srinivas S, An Y, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer (Version 1. 2023) [EB/OL]. [2022-9-16] <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>.
- [35] Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(1): 48-58.
- [36] Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61(10): 1238-1239.
- [37] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3): 213-223.
- [38] Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-psma-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(12): 1091-1103.
- [39] Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(11): 798-804.
- [40] van de Ven S, van den Bongard D, Pielkenrood B, et al. Patient-reported outcomes of oligometastatic patients after conventional or stereotactic radiation therapy to bone metastases: an analysis of the present cohort [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 107(1): 39-47.
- [41] Sprave T, Verma V, Förster R, et al. Local response and pathologic fractures following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for spinal metastases - a randomized controlled trial [J]. *BMC cancer*, 2018, 18(1): 859.
- [42] Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial [J]. *Lancet Oncology*, 2021, 22(7): 1023-1033.
- [43] Nguyen QN, Chun SG, Chow E, et al. Single-fraction stereotactic vs conventional multifraction radiotherapy for pain relief in patients with predominantly nonspine bone metastases: a randomized phase 2 trial [J]. *JAMA oncology*, 2019, 5(6): 872-878.
- [44] Gao RW, Olivier KR, Park SS, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for the treatment of prostate cancer bone metastases[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2019, 4(2): 314-322.
- [45] Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase ii trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(5): 446-453.
- [46] Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the oriole phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA oncology*, 2020, 6(5): 650-659.
- [47] Fourny DR, Frangou EM, Ryken TC, et al. Spinal instability neoplastic score: an analysis of reliability and validity from the spine oncology study group [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(22): 3072-3077.
- [48] Bilsky MH, Laufer I, Fourny DR, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale [J]. *J Neurosurg Spine*, 2010, 13(3): 324-328.
- [49] Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1989, (249): 256-264.
- [50] Tomita K, Kawahara N, Baba H, et al. Total en bloc spondylectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 1997, 22(3): 324-333.
- [51] Enneking WF, Dunham WK. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1978, 60(6): 731-746.
- [52] Zhang Y, Guo W, Tang X, et al. En bloc resection of pelvic sarcomas with sacral invasion: a classification of surgical approaches and outcomes [J]. *Bone Joint J*, 2018, 100-b(6): 798-805.
- [53] Zhu X, Lu J, Xu H, et al. A comparative study between minimally invasive spine surgery and traditional open surgery for patients with spinal metastasis [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2021, 46(1): 62-68.
- [54] Hansen-Algenstaedt N, Kwan MK, Algenstaedt P, et al. Comparison between minimally invasive surgery and conventional open surgery for patients with spinal metastasis: a prospective propensity score-matched study[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2017, 42(10): 789-797.
- [55] Hikata T, Isogai N, Shiono Y, et al. A Retrospective Cohort Study Comparing the Safety and Efficacy of Minimally Invasive Versus Open Surgical Techniques in the Treatment of Spinal Metastases [J]. *Clin Spine Surg*, 2017, 30(8): E1082-e1087.
- [56] 徐瑞华, 万德森. 临床肿瘤学 [M]. 北京: 科学出版社, 2020.

(收稿日期:2023-02-21)

(本文编辑:阮星星 刘芙蓉)

南方护骨联盟前列腺癌骨转移专家组. 前列腺癌骨转移诊疗专家共识(2023版)[J/OL]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2023, 17(3): 201-208.