

肺癌骨转移治疗进展

南京八一医院全军肿瘤中心
秦叔逵

恶性肿瘤骨转移的发生率

	5-year world prevalence, thousands ¹	Incidence of bone metastases in cancers ²	Median survival, Months ²⁻⁴
Myeloma	144	70 - 95	6 - 54
Renal	480	20 - 25	12
Melanoma	533	14 - 45	6
Bladder	1,000	40	6 - 9
Thyroid	475	60	48
Lung	1,394	30 - 40	6 - 7
Breast	3,860	65 - 75	19 - 25
Prostate	1,555	65 - 75	12 - 53

More lytic

More blastic

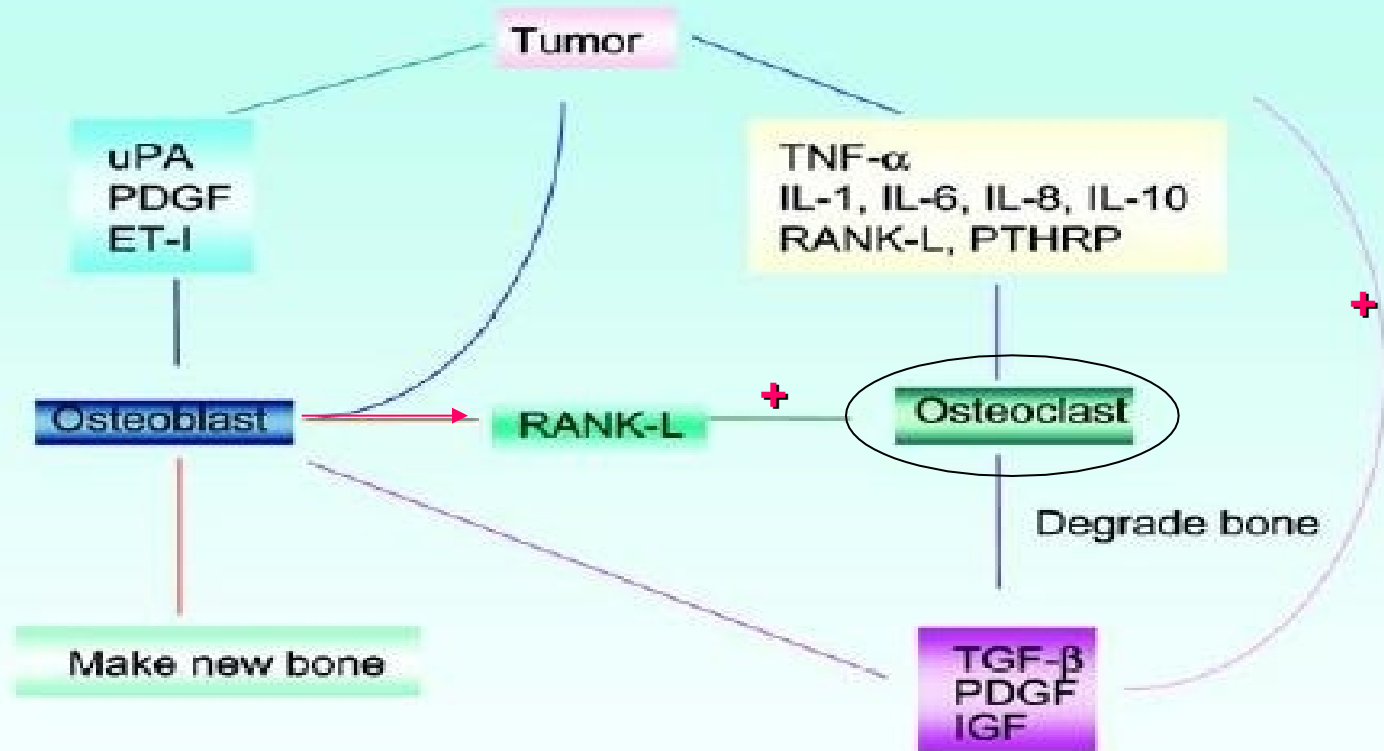
1. Ferlay J, et al. IARC Globocon 2000.
2. Coleman RE. *Cancer Treat Rev.* 2001;27:165-176.
3. Coleman RE. *Cancer.* 1997;80:1588-1594.
4. Zujewski J et al. *Int J Oncol.* 2001;19:379-382.

骨细胞生理学



肺癌骨转移机理—— 种子、土壤、恶性循环

Tumor factors stimulate osteoclast and/or osteoblast function

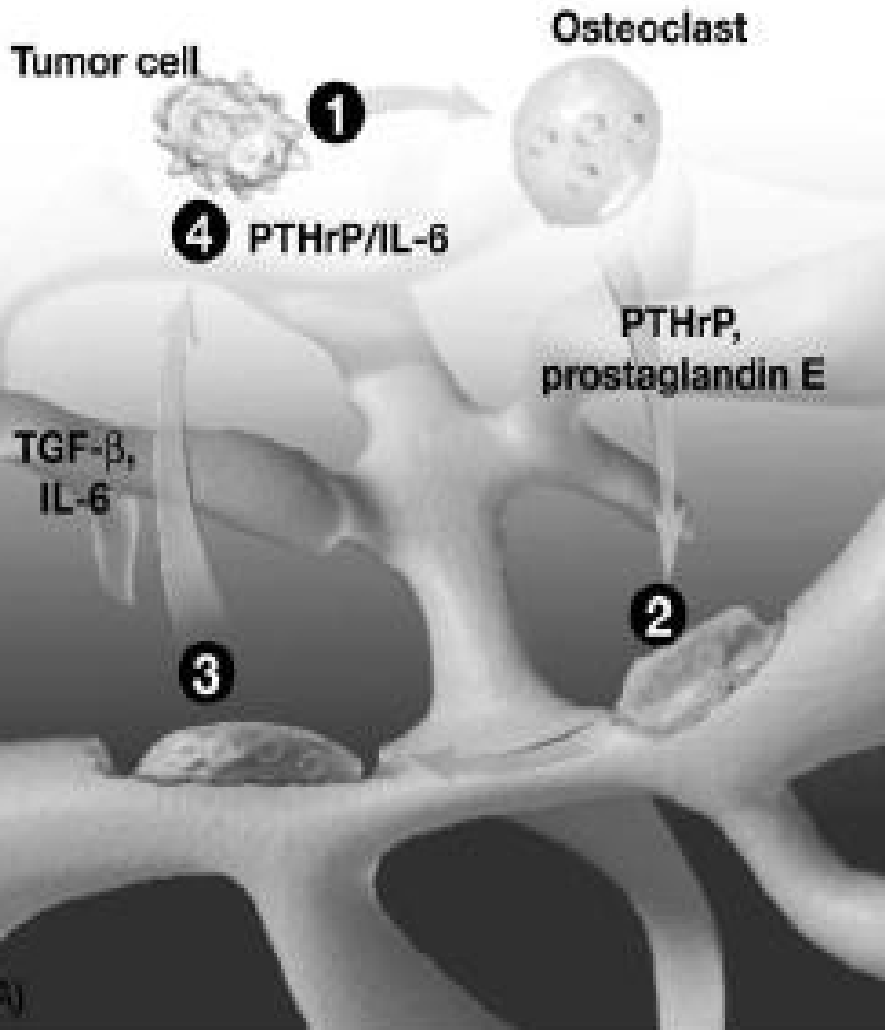


Factors released from osteoblasts act on tumors?

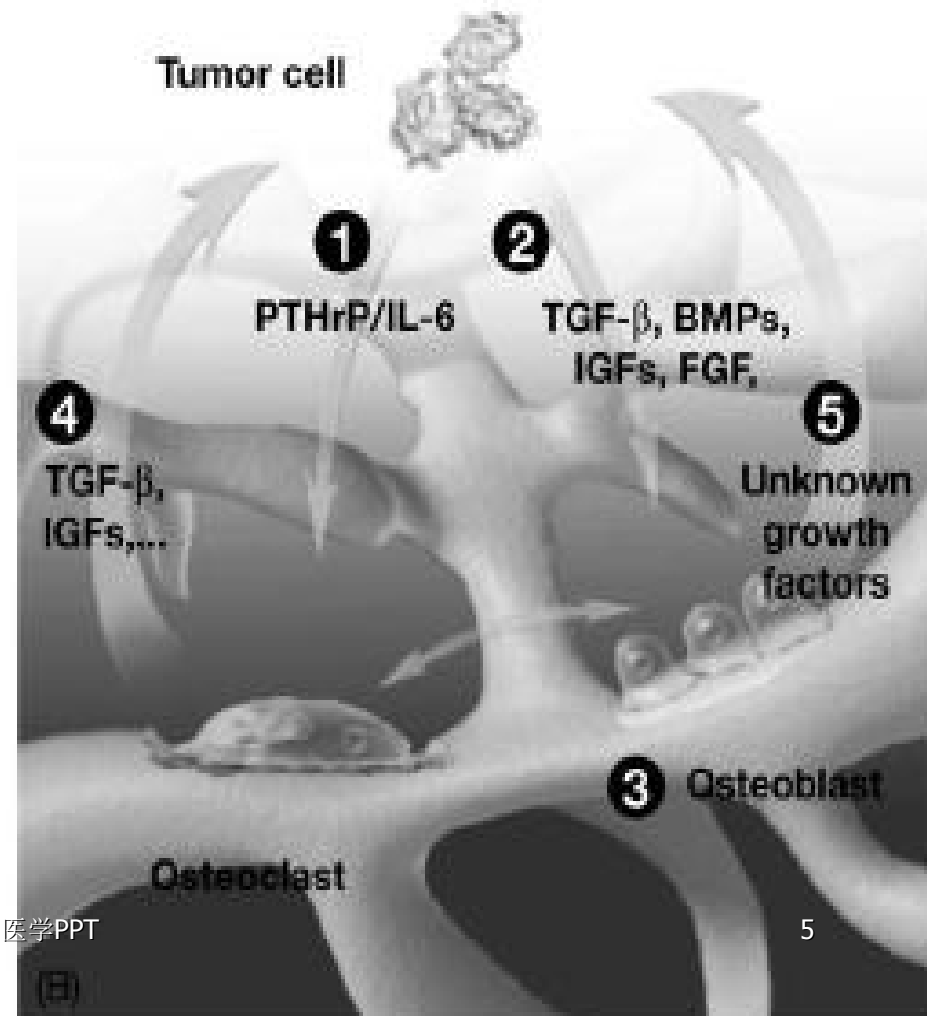
医学PDF Factors released from degraded matrix stimulate tumors or osteoblast

肺癌骨转移机理

Osteolytic Bone Disease



Osteoblastic Bone Disease



不同病理类型肺癌骨转移发生率

鳞癌	48%—70%
腺癌	66%—70%
小细胞肺癌	40%

肺癌骨转移的诊断手段

	敏感性 (%)	特异性 (%)	特点
X线平片	48	96	出现晚于ECT 3—6月，最长可达18月
CT	63	100	可显示周围组织侵犯情况，皮质破坏显示较佳
ECT	77—96	67—84	全身显像，出现早，需结合其他检查，可作筛查手段
MRI	100	100	显示周围组织情况，髓质侵犯显示好，脊柱转移诊断佳
PET-CT	80—92	88—94	对成骨性病灶检出率低，

肺癌骨转移常见症状

- 剧烈骨痛
- 病理性骨折
- 脊髓压迫
- 活动严重受限
- 高钙血症



骨转移治疗的评价指标

■ skeletal-related events (SREs,骨相关事件)的定义:

- 因疼痛或防止病理性骨折、脊髓压迫而进行放射治疗
- 病理性骨折
- 脊髓压迫
- 骨骼手术治疗
- 高钙血症

肺癌骨转移SREs的发生比例 (%)

Events	Primary disease (length of follow up)			
	Breast (24 months)	Myeloma (21months)	Prostate (24months)	Lung/Others (21months)
Total SREs	68	51*	49	48
Radiation to bone	43	34	33	34
Fractures	52	37	25	22
Hypercalcemia of malignancy	13	9	1	4
Surgery to bone	11	4†	4	5
Spinal cord compression	3	2†	8	4

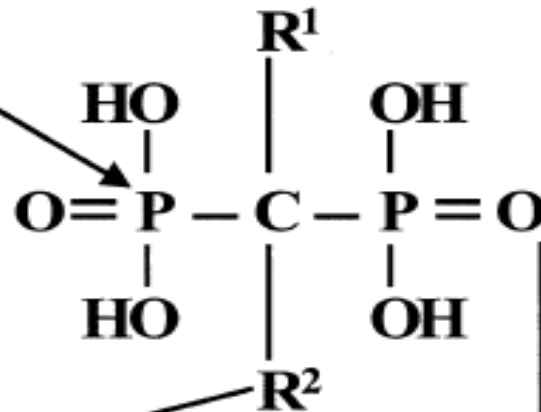
*Excluding hypercalcemia

† 9-month data

双膦酸盐的基本结构及分类


The P-C-P moiety is responsible for the strong affinity for calcium ions

When R¹ is an -OH group calcium ions are chelated more effectively

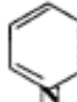


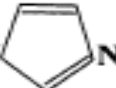
The R² side chain determines potency

Etidronate: R² = -CH₃
Pamidronate: R² = (-CH₂)₂-NH₂
Alendronate: R² = (-CH₂)₃-NH₂
Neridronate: R² = (-CH₂)₅-NH₂

Incadronate: R² = -N- 

Olpadronate: R² = (-CH₂)₂-N(-CH₃)₂

Risedronate: R² = -CH₂- 

Zoledronate: R² = -CH₂-N 

双磷酸盐分类

含氨基

Ibandronate、Zoledronic

抑制

GTP结合蛋白
转录后的修饰

破骨细胞活性降低

不含氨基

Clodronate

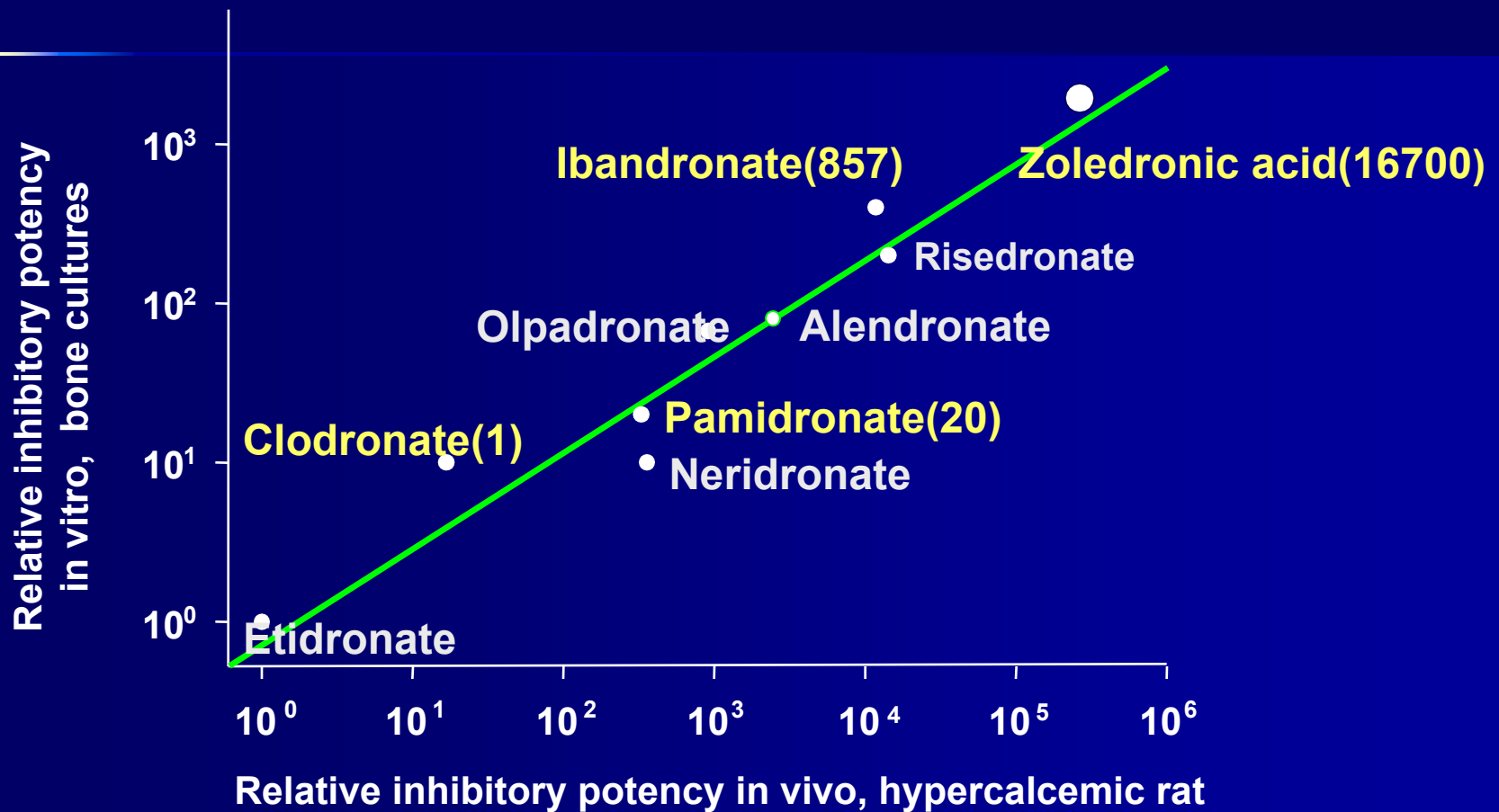
细胞内
代谢形成

ATP 类似物

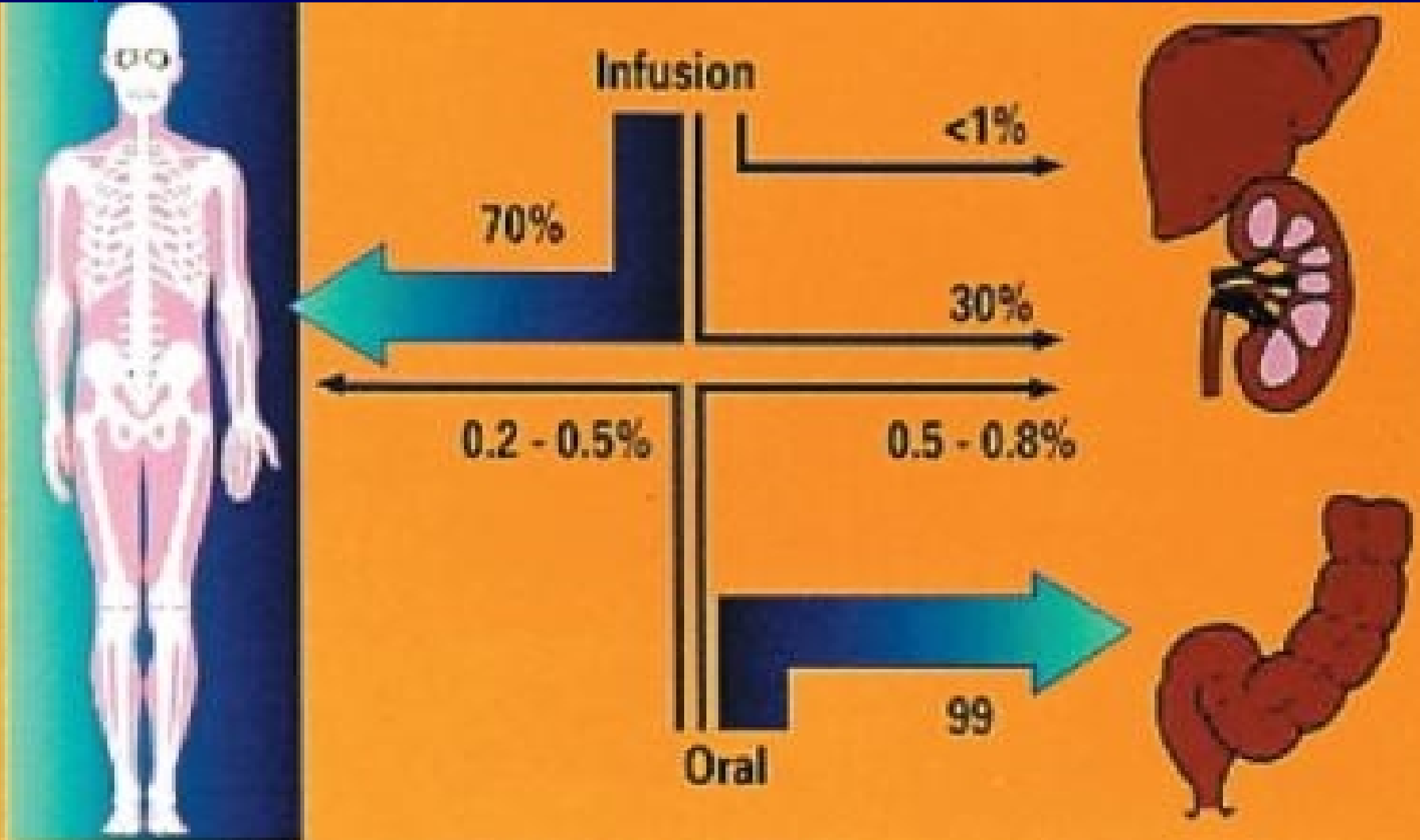
累积

破骨细胞活性降低

双膦酸盐类作用强度比较



双膦酸盐体内分布



Skeletal retention is possibly lifelong

双磷酸盐的作用机理

■ 抑制破骨细胞活性

- 破骨细胞吞噬双磷酸盐后引起细胞构架破坏, 影响其功能及活动能力
- 诱导破骨细胞凋亡
- 抑制破骨细胞的成熟分化
- 促进成骨细胞合成及分泌OPG, 封闭RANKL的作用
- 与骨基质特异性结合, 阻止破骨细胞与骨质接触

双膦酸盐的作用机理

- 干扰体液因子的释放
 - 抑制TGF- β 、 IL-6等因子的产生及释放，打破骨转移恶性循环
- 直接或间接抗肿瘤
 - 诱导肿瘤细胞凋亡，抑制其增殖、粘附、入侵
 - 抑制肿瘤血管生成
 - 与细胞毒药物、抗雌激素药物有协同效应

双膦酸盐对肺癌骨转移的作用

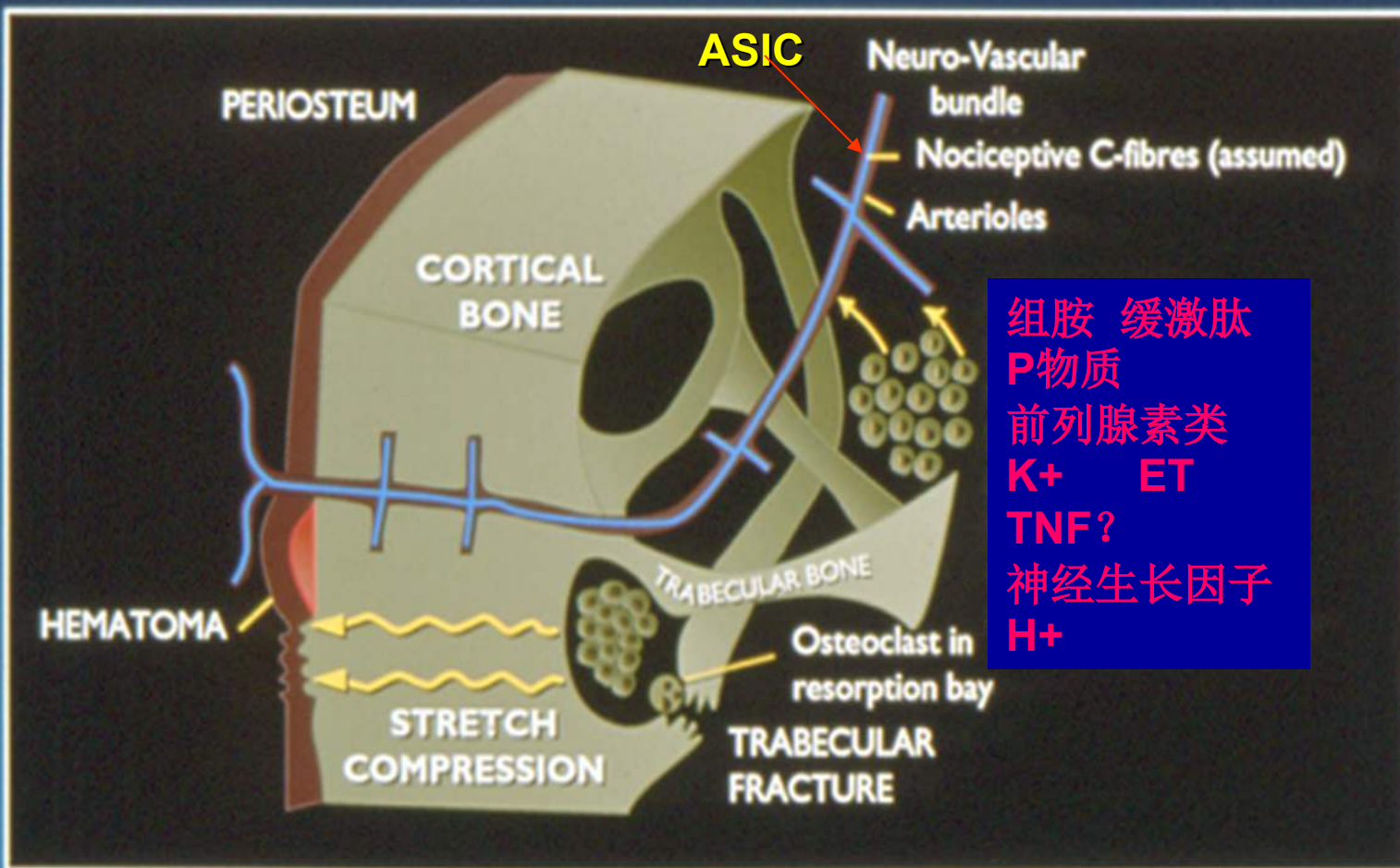
- 缓解疼痛
- 预防和减少**SRE**的发生
- 延缓**SRE**发生
- 改善生活质量

控制肺癌骨转移疼痛

控制肺癌骨转移疼痛的方法

- 系统抗肿瘤治疗
- 双膦酸盐类
- 止痛药物
- 放疗（内照射、外照射）
- 外科手术
- 其他

肺癌骨转移疼痛发生机制



双膦酸盐类控制骨转移性疼痛的机制

- 干扰体液因子释放，减少体液因子对骨基质内神经纤维的刺激和敏化
- 抑制破骨细胞活性，减少溶骨和成骨性破坏，防止骨小梁的塌陷，减少其对神经纤维的牵拉
- 减少骨骼系统结构破坏，避免对骨膜的牵拉甚至撕脱以及骨膜下血肿的形成

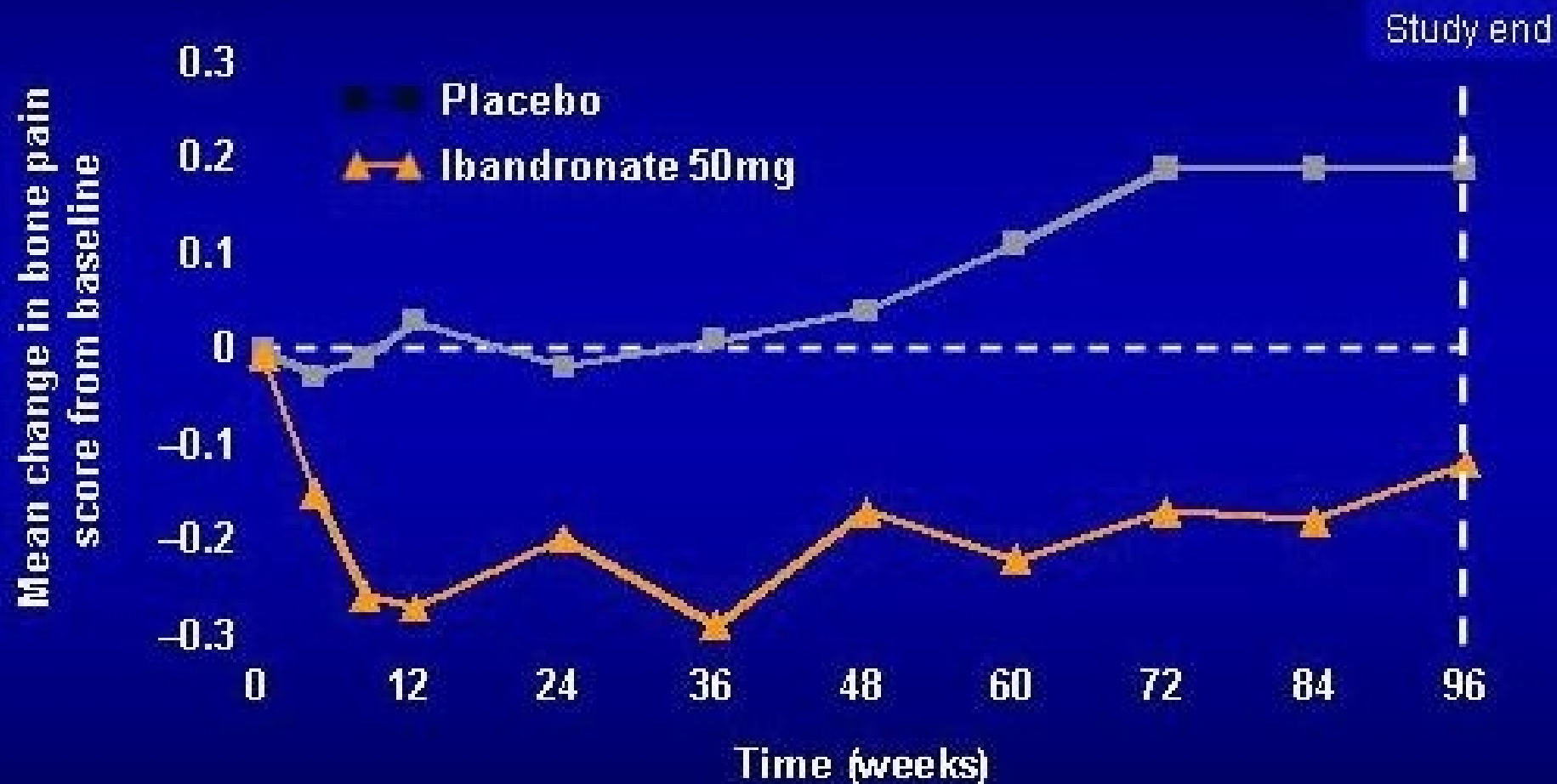
口服双膦酸盐控制骨转移疼痛 ——clodronate

- 66例非小细胞肺癌、胃肠道癌等
- 随机分配接受clodronate 1600mg/d×1年，或安慰剂×1年
- 50例患者可以评价。3个月后评价
- KPS评分：均有下降，安慰剂组下降明显；
- 疼痛评分：安慰剂组增加，而治疗组减少。但差异无统计学意义。
- 止痛剂两组均需增加，但安慰剂组增加明显高于治疗组 ($p = 0.042$)。

口服双膦酸盐控制骨转移疼痛 ——Ibandronate

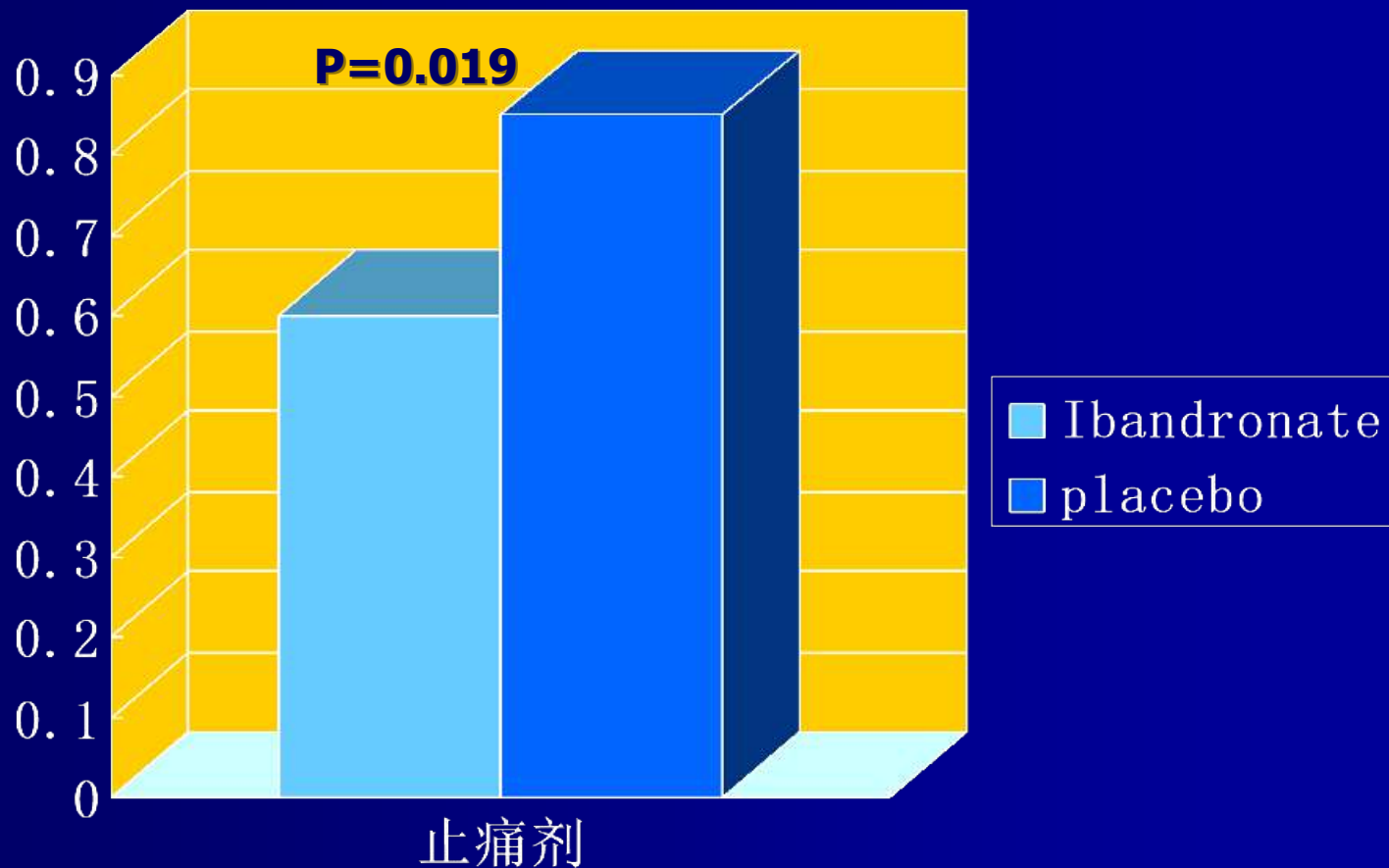
- **564 随机分配口服 ibandronate 50mg/日 (287例), 或安慰剂 (277例) 至96周**
- **疼痛评分 (a 5-point scale from 0=none to 4=intolerable),**
- **止痛剂 (7-point scale)**
- **QOL (EORTC QLQ-C30).**

Bone Pain Reduced and Maintained Below Baseline for Oral Ibandronate 50mg

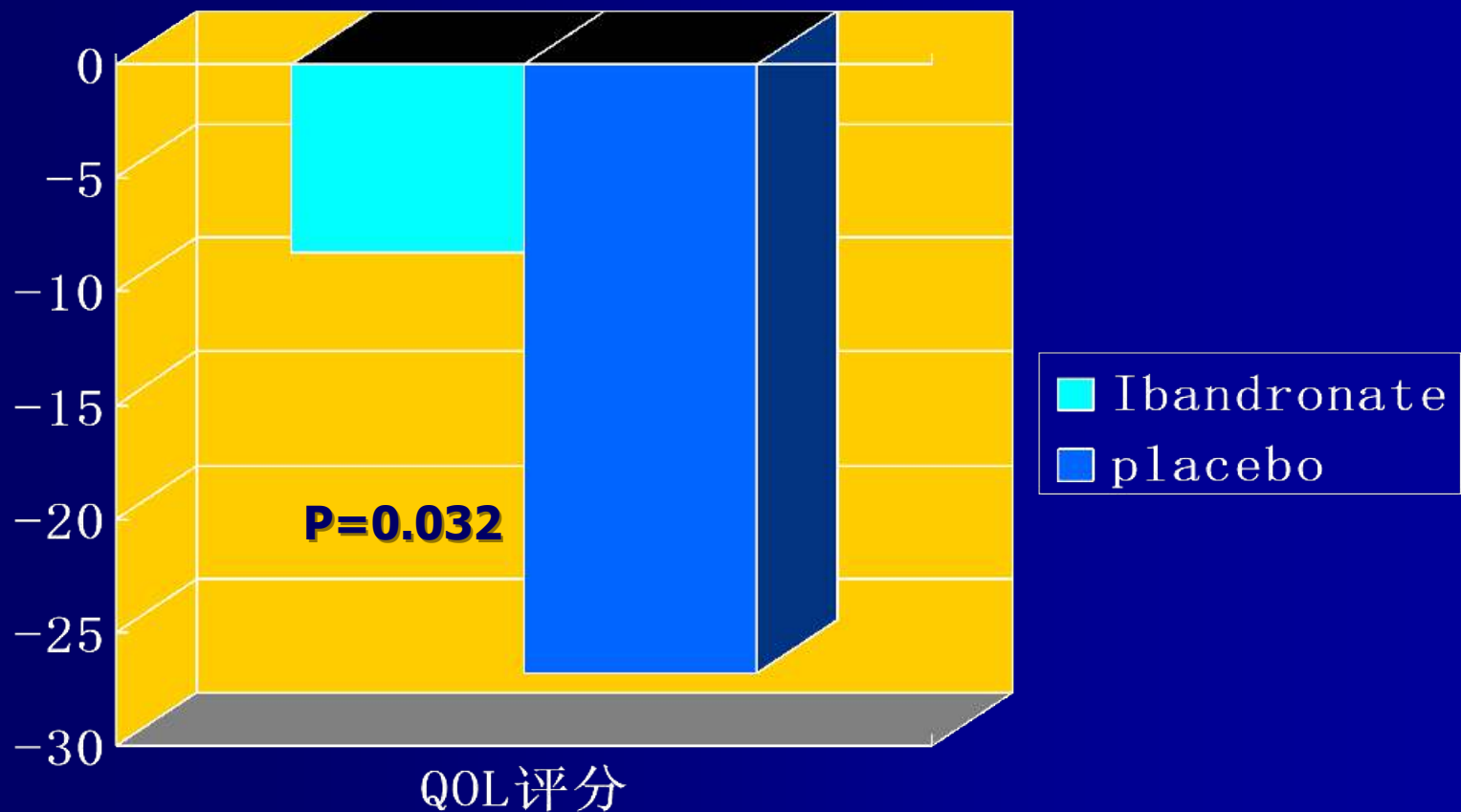


Wilcoxon rank-sum test, 6mg vs placebo, $p=0.001$ 医学PPT

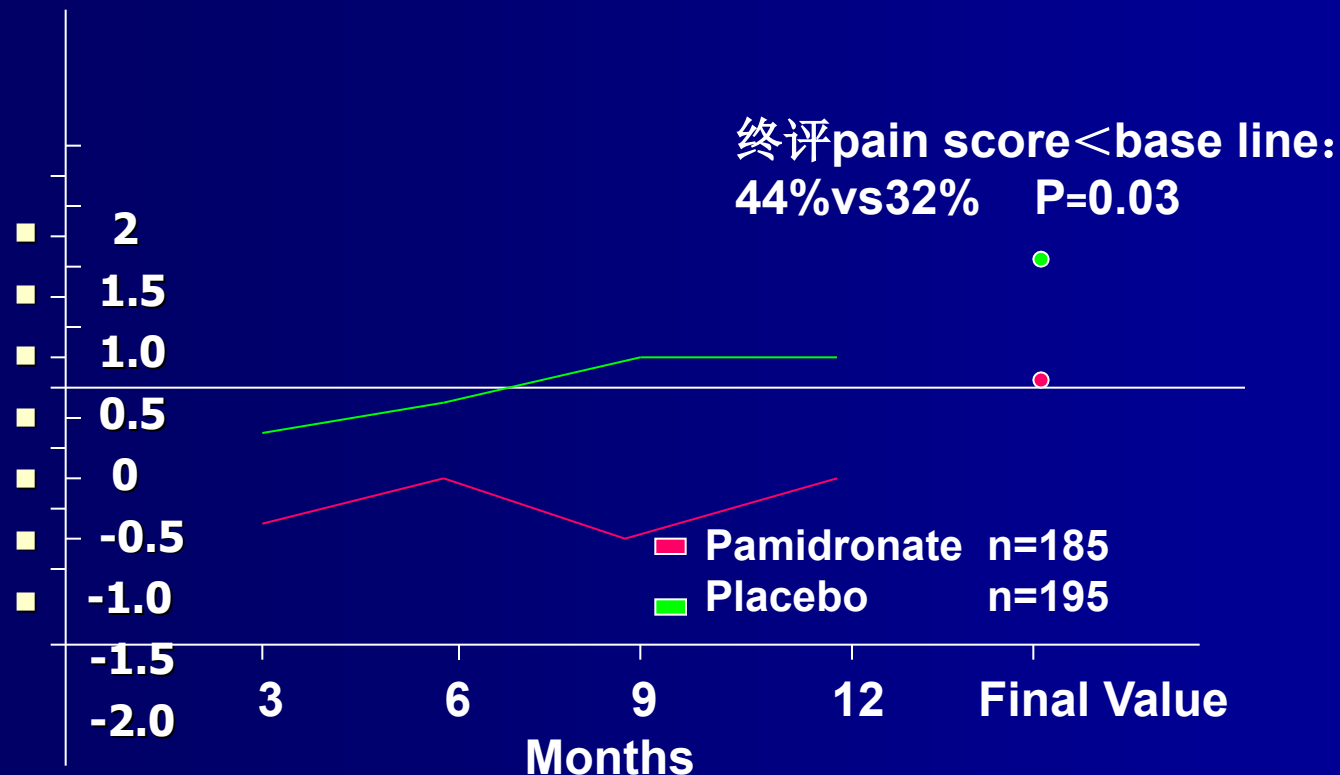
口服Ibandronate减少止痛剂增加



口服Ibandronate减少QOL评分的下降

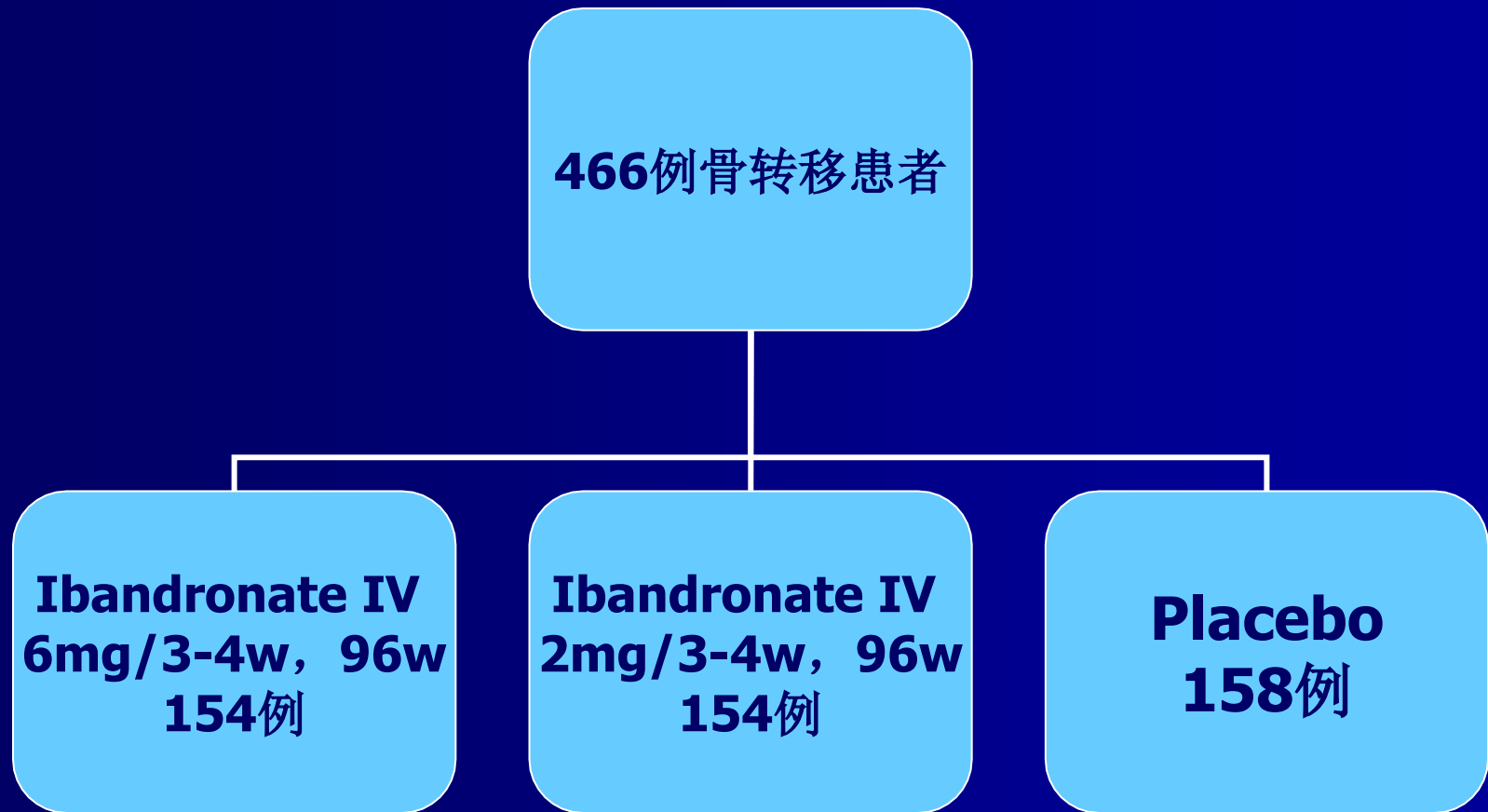


静脉注射双膦酸盐缓解骨转移疼痛——Pamidronate

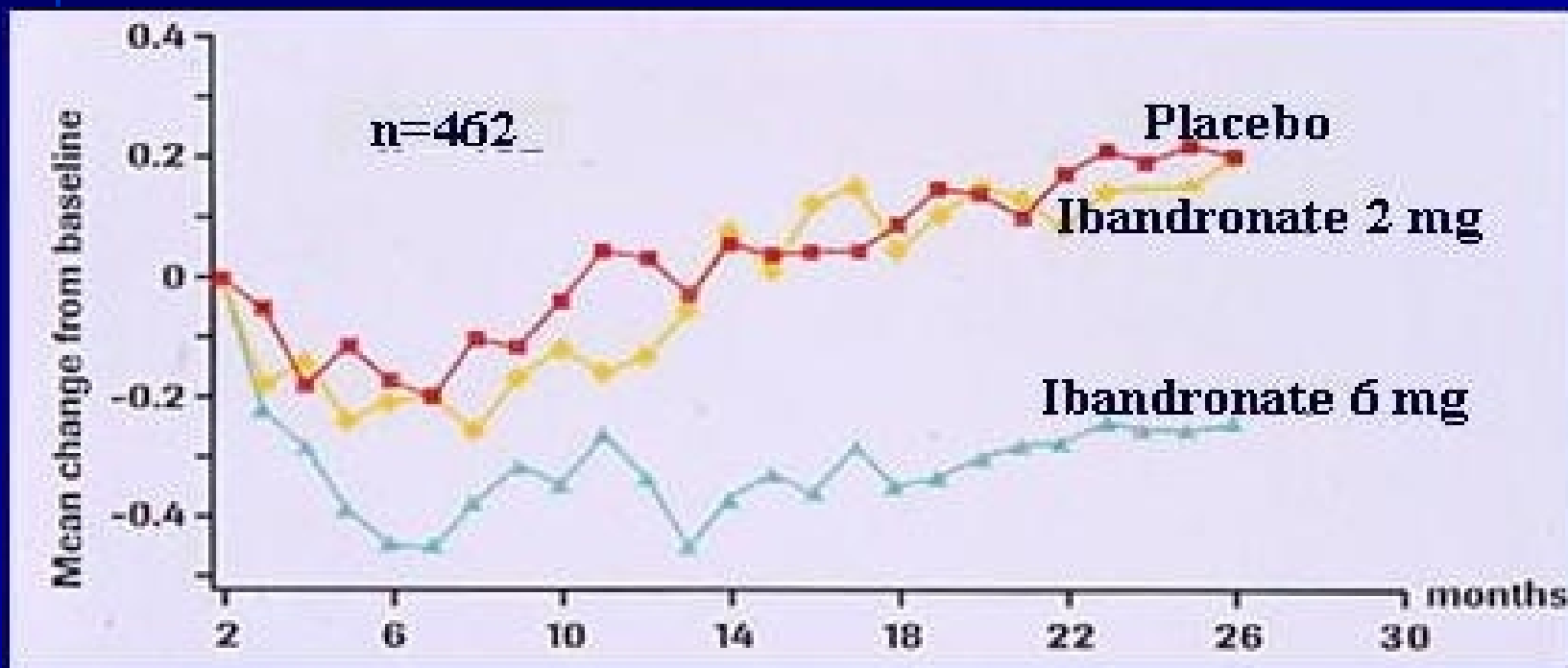


Pamidronate 90mg/月共12月

静脉注射双膦酸盐缓解骨转移疼痛——Ibandronate



静脉注射Ibandronate长期 维持止痛效果



$P=0.0005$ (6mg)

医学PPT

Body, Ann Oncol 2003;14:1399-1405

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/098065074052006053>