

# 前列腺癌骨转移多学科诊疗专家共识(2020版)

中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会前列腺癌学组



## Expert Consensus of Multidisciplinary Treatment on Bone Metastasis of Prostate Cancer (Version 2020)

Prostate Cancer Group, Chinese Anticancer Association Genitourinary Oncology Committee

关键词: 前列腺癌; 骨转移; 多学科诊疗; 专家共识

中图分类号: R737.25

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



### 0 概述

在欧美发达国家,前列腺癌居男性肿瘤发病率首位<sup>[1]</sup>。现阶段我国前列腺癌的发病率及死亡率逐步升高,严重威胁着我国男性健康<sup>[2]</sup>。由于我国前列腺癌筛查和早期诊断尚不普及,部分患者确诊时已经处于晚期阶段,而骨骼是前列腺癌最主要的转移部位,因此对于此类骨转移患者,在积极治疗原发病灶的同时,如何预防和治疗骨转移及骨相关事件显得尤为重要。前列腺癌骨转移目前尚无统一的治疗方案,针对现阶段的诊疗状况,如何采取多学科综合治疗(multidisciplinary treatment, MDT)模式对肿瘤患者开展个体化治疗,进一步提高患者生活质量及延长患者生命,是制定本共识的目的。

### 1 发病机制

前列腺癌骨转移以成骨性病灶为主。而且成骨性病灶以结构紊乱、不稳定的成骨性改变为主,并且成骨性改变和溶骨性改变同时存在<sup>[3]</sup>。目前认为前列腺癌骨转移的发病机制主要有两种:一种是通过Baston脊椎静脉丛转移至脊柱。该学说主要认为脊椎静脉丛无静脉瓣,而且脊椎静脉丛与胸腔静脉丛、腹腔静脉丛、肋间静脉丛等彼此相通,此静脉压力低,当胸腹盆腔因各种原因导致压力增高时,静脉内的肿瘤细胞可以不经过肝、肺而直接进入Baston脊椎静脉丛,从而转移至脊柱和骨盆;另一种是基于Paget的种子和土壤学说。该学说认为,种子是前列腺癌细胞,土壤是骨骼。前列腺癌细胞与骨骼处于一种微环境中,

骨微环境的固有生物学特性为前列腺癌细胞提供了着床的条件,同时前列腺癌细胞破坏骨基质降解释放的细胞因子反过来调控骨的微环境,刺激了前列腺癌细胞生长。近年研究还显示原发灶对转移灶的形成和发展起到促进作用,原发病灶分泌的细胞因子可能直接影响远处转移灶中的转移克隆生长<sup>[4-5]</sup>,但具体作用机制仍在探索研究中。前列腺癌骨转移是多步骤、多环节的复杂生物学过程,多种趋化因子、整合素、黏附因子、细胞外基质、造血干细胞、间充质干细胞等均可能参与其中。

### 2 临床表现

早期前列腺癌通常没有症状,部分晚期患者因骨痛而就诊。超过3/4的前列腺癌患者会出现骨转移,大约50%的患者初诊时即有骨转移的发生<sup>[6-7]</sup>。前列腺骨转移好发于骨盆,其次为脊柱,颅骨转移者少见,在外周骨中最易转移至四肢骨,其中以股骨最为多见<sup>[8]</sup>。骨转移灶会引起病理性骨折及脊髓压迫等症状。广泛骨转移患者容易出现疲劳、消瘦、贫血等症状,严重者可能出现全身器官功能衰竭。

### 3 诊断方法

#### 3.1 放射性核素骨扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)

锝-99亚甲基二磷酸盐(<sup>99m</sup>Tc-MDP) SPECT全身骨显像是前列腺癌骨转移首选的筛查方法<sup>[9]</sup>,可早期发现骨转移灶,但SPECT诊断骨转移的特异性相对较低<sup>[10]</sup>。SPECT/CT融合了SPECT和CT的优势,可以提高骨显像诊断的特异性<sup>[11]</sup>。

### 3.2 X线

骨X线平片诊断骨转移的敏感度低，难以早期发现骨转移灶，骨X线平片不作为常规的检查项目，但可以进一步确认有临床症状或者其他影像学检查发现的骨质异常，并可根据骨质破坏程度评价病理性骨折的风险<sup>[12]</sup>。

### 3.3 CT

CT比常规X线平片诊断骨转移瘤的敏感度高，可精确地显示骨质破坏范围及软组织肿块，可诊断骨转移瘤并对骨质破坏程度进行评价。增强CT可以显示骨转移瘤的血供、与邻近血管的关系，判断脊柱的转移瘤是否突入椎管<sup>[13]</sup>。CT对于SPECT检查阳性而X线平片阴性、有局部症状、疑有骨转移、MRI禁忌的患者尤其有价值。但对骨皮质的早期转移、骨髓浸润，CT诊断的敏感度较低。

### 3.4 MRI

MRI对骨转移的诊断有较高的敏感度和特异性，能准确显示转移灶侵犯的部位、范围以及周围软组织受侵犯的情况。MRI的敏感度优于SPECT，尤其适用于伴有神经症状的脊柱骨转移灶。当怀疑骨转移但全身骨显像和CT均不能确定时，可进行MRI检查。MRI对于骨髓腔的早期转移灶有较高的敏感度，是评价骨转移骨髓浸润的首选工具。但是，MRI对于四肢长骨，尤其是骨皮质转移的诊断有一定局限性<sup>[14]</sup>。

### 3.5 PET/CT及PET/MRI

<sup>18</sup>F-FDG PET/CT对于溶骨及骨髓的转移灵敏度高，而<sup>18</sup>F-NaF PET/CT对于成骨性转移的灵敏度高，优于<sup>99m</sup>Tc-MDP SPECT骨显像<sup>[15]</sup>。<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT作为前列腺癌的特异性显像剂，不仅在评估全身脏器和淋巴结受累中具有极大优势，在评估骨转移时，也优于<sup>99m</sup>Tc-MDP SPECT和<sup>18</sup>F-FDG PET/CT<sup>[16-17]</sup>，目前处于临床研究阶段，有待临床普及；但在对前列腺癌原发病灶为神经内分泌癌或经ADT治疗发生神经内分泌分化的转移灶的判定，目前认为<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT具有优势。最近，<sup>18</sup>F-PSMA PET/CT用于前列腺癌患者的临床研究也在逐步开展，有助于临床普及PSMA PET/CT。PSMA还可以与多种放射性核素（如<sup>177</sup>Lu）稳定结合，用于放射性靶向治疗和放射免疫引导手术，实现诊疗一体化，为前列腺癌的临床决策提供新的视角<sup>[18]</sup>。PET/MRI集合了PET及MRI的多重优势，可较PET/CT更早发现更小、更多的骨转移病灶，但临床应用性价比有待进一步分析<sup>[19]</sup>。

疑有骨转移的前列腺癌推荐行以下影像学检查：首选SPECT检查，阳性者进一步行CT或MRI；有条件的医疗单位可将PET/CT或PET/MRI作为前列腺癌骨转移患者进一步检查的手段。

骨代谢的血清学标记如碱性磷酸酶可作为骨转移灶骨质破坏或修复的参考标志物。

## 4 治疗方法

前列腺癌骨转移的治疗目的主要是缓解骨转移灶导致的疼痛，提高患者生活质量，预防和减少骨相关事件的发生。应采取多学科诊疗的模式制定诊疗策略。主要治疗方法包括：

### 4.1 药物治疗

4.1.1 内分泌治疗 内分泌治疗是前列腺癌远处转移治疗中最基本的治疗方式。而雄激素剥夺治疗（androgen deprivation therapy, ADT）是骨转移前列腺癌的基础治疗。内分泌治疗主要方式有：（1）手术或药物单纯去势：手术去势能迅速降低患者睾酮水平并持续保持睾酮低水平，但大部分患者难以接受。药物去势包括应用促性腺激素释放激素类似物、促性腺激素释放激素拮抗剂和雌激素。黄体生成素释放激素类似物主要有亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林等。促性腺激素释放激素（GnRH）拮抗剂有地加瑞克等。

（2）雄激素受体抑制剂：单一抗雄激素治疗：单一应用高剂量雄激素受体拮抗剂效果不如手术或药物去势，因此不推荐作为主要ADT药物。阿帕鲁胺（apalutamide）是一种新的非甾体雄激素受体抑制剂，其与雄激素受体的结合力是比卡鲁胺的7~10倍，能够强效抑制雄激素受体的功能，SPARTAN临床试验研究显示阿帕鲁胺相比安慰剂能明显延长非转移去势抵抗性前列腺癌患者无转移生存期的中位时间（40.5月 vs. 16.2月）<sup>[20-21]</sup>。恩杂鲁胺也是非甾体雄激素受体阻断剂，其与雄激素受体的结合力是比卡鲁胺的5~8倍，能够强效抑制雄激素受体的功能。AFFIRM临床试验显示，对于经过多西他赛化疗的CRPC患者，口服恩杂鲁胺组较安慰剂组能明显延长总生存率（18.4月 vs. 13.6月）<sup>[22]</sup>。（3）雄激素生物合成抑制剂：醋酸阿比特龙通过抑制雄激素合成途径的关键酶CYP17，从而抑制睾丸、肾上腺、前列腺癌细胞的雄激素合成。国际COU-AA-301研究<sup>[23]</sup>表明，对于多西他赛化疗后进展的转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC）患者，醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗组

较安慰剂联合泼尼松组能明显延长患者中位生存期(15.8月 vs. 11.2月),降低死亡风险26%;国际COU-AA-302研究<sup>[24]</sup>表明对于无症状或轻度症状的mCRPC患者,醋酸阿比特龙联合泼尼松组较安慰剂联合泼尼松组能明显延长患者中位生存期(34.7月 vs. 30.3月),降低死亡风险19%。目前恩杂鲁胺及阿比特龙被推荐用于症状轻微和疼痛明显的去势抵抗性骨转移患者。(4)最大限度雄激素阻断(maximal androgen blockade, MAB):同时去除或阻断肾上腺和睾丸来源的雄激素。长期接受ADT治疗的患者,需要预防性地补充钙元素及维生素D。

**4.1.2 化疗** 化疗是前列腺癌骨转移主要的治疗方式之一。基于TAX327和SWOG9916大型临床试验结果,多西他赛被批准用于mCRPC的标准治疗。CHAARTED的临床试验将转移性、激素敏感性前列腺癌患者随机分为多西他赛+ADT组与单纯ADT组,接受多西他赛+ADT治疗高瘤负荷组总生存期比单纯ADT治疗组更长(51.2月 vs. 34.4月)。对有症状的激素抵抗性前列腺癌患者,米托蒽醌可显著缓解骨痛,但对生存期无明显延长;卡巴他赛联合泼尼松治疗多西紫杉醇失败的mCRPC患者,其PSA缓解率为39.2%, OS为15.1月,卡巴他赛可作为多西他赛治疗失败后的二线化疗方案。

**4.1.3 靶向治疗** 奥拉帕尼(Olaparib)是PARP抑制剂,在BRCA1和BRCA2基因突变的mCRPC患者中具有很好的治疗效果,反应率高达88%。TOPARP-A的多中心II期临床研究显示,既往接受过多西他赛、卡巴他赛、醋酸阿比特龙及恩杂鲁胺治疗后进展的mCRPC患者,接受奥拉帕尼治疗后,有BRCA及ATM基因突变的患者较无突变的患者的中位放射影像学无进展生存期(median radiologic progression-free survival)更长(9.8月 vs. 2.7月,  $P=0.000$ )<sup>[25]</sup>。

**4.1.4 双膦酸盐** 双膦酸盐是恶性肿瘤骨转移的基础用药。对于前列腺癌骨转移伴有骨痛的患者,双膦酸盐可减少和推迟mCRPC骨转移患者的骨相关事件发生。无论激素敏感型或去势抵抗型均应考虑使用双膦酸盐类药物进行治疗<sup>[26-27]</sup>。

常用双膦酸盐药物用药方法:一般用12个月左右。(1)一代药物氯膦酸盐片1 600 mg/d口服,或静脉注射氯膦酸盐针300 mg/d, >2 h/d持续5 d;(2)二代药物帕米膦酸盐90 mg,静脉注射>2 h,每3~4周一次;(3)三代药物唑来膦酸盐4 mg,静脉注射>15 min,每3~4周一次;禁

用于肌酐清除率<35 ml/min的患者;因卡膦酸二钠10 mg,静脉注射2~4 h,每3~4周一次,65周岁以上患者推荐剂量为一次5 mg,肌酐清除率<30 ml/min的患者慎用或减量使用,并监测肾功能;伊班膦酸盐4 mg,静脉注射>2 h,肌酐清除率<30 ml/min的患者不建议使用,每3~4周一次。

常见不良反应及注意事项:双膦酸盐安全性良好,最常见的不良反应是流感样症状(如发热、疲乏、寒战及关节或肌肉疼痛等),临床上可采用乙酰氨基酚类退热处理及补液支持治疗。口服双膦酸盐类的不良反应还有食管炎、恶心、呕吐、腹泻等;一般对症处理即可。静脉注射的双膦酸盐类药物可导致肾脏毒性、低钙血症、颌骨坏死等<sup>[28]</sup>。其所致的急性肾衰竭通过透析等治疗往往是可以逆转的,然而临床上也有转为慢性肾病者,因此使用双膦酸盐时需注意避免与有肾功能损害作用的药物同时使用,同时注意监测肾功能、肌酐清除率。补充维生素D及钙剂可减少低钙血症的发生。定期监测电解质水平,对于肾功能不全的患者在使用双膦酸盐时应高度警惕低钙血症的发生。下颌骨坏死以预防为主,双膦酸盐的累积使用剂量及用药持续时间、拔牙或植牙手术史、牙周病史及感染病史均为其发生的高危因素,临床上应规范其使用时间和累积剂量。同时在初始治疗前应该进行口腔检查及预防性治疗,治疗期间也需要注意保持良好的口腔卫生。

**4.1.5 地诺单抗(denosumab, D-mab)** 地诺单抗是首个获批的特异性靶向核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)的单克隆抗体。地诺单抗与RANKL有很强的亲和力,可抑制破骨细胞的活化、减少骨质吸收、促进骨重建、降低骨折的发生率。在减少和推迟mCRPC骨转移患者的骨相关事件发生方面,地诺单抗优于唑来膦酸。地诺单抗常见的不良反应包括低钙血症及下颌骨坏死等。

## 4.2 镇痛治疗

骨转移疼痛处理原则:根据患者病情、体力状况、疼痛的部位及其特点,采取恰当的综合治疗手段,达到消除疼痛,提高生活质量的目的<sup>[29]</sup>。

**4.2.1 镇痛药物治疗原则和疼痛的评估** 止痛药物应遵循世界卫生组织(WHO)癌症疼痛治疗的基本原则,即首选口服及无创途径给药、依照阶梯给药、按时给药和个体化给药,同时注意具体细节<sup>[30]</sup>。对于前列腺癌骨转移疼痛患者,应遵循

“常规、量化、全面、动态”的原则进行充分评估。同时需对疼痛进行全程、动态监测，评估患者的症状及变化情况，及时调整治疗方案。

**4.2.2 常用镇痛药物** (1) 非甾体类抗炎药物和对乙酰氨基酚：此类药物具有止痛和抗炎的作用，通常用于缓解轻度的疼痛，或与阿片类药物联合使用来缓解中、重度的疼痛，但有消化道刺激症状，需注意预防消化道溃疡或出血；(2) 阿片类药物：是治疗中、重度癌痛的首选药物。首选口服给药途径或透皮吸收途径，也可临时皮下注射用药，应注意预防便秘、恶心、呕吐等不良反应；(3) 双膦酸盐：通过改善骨转移部位的酸性微环境，使骨溶解减少，减轻癌痛，比如唑来膦酸、因卡膦酸二钠等<sup>[31]</sup>。(4) 辅助镇痛用药：主要包括抗惊厥药、抗抑郁药、皮质激素、N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)拮抗剂及局部麻醉药等。

### 4.3 外照射放疗

放射治疗是前列腺癌骨转移的主要治疗方法之一。单次或多次外照射能够迅速缓解大部分骨转移灶引起的疼痛。随着当前放射治疗技术的不断发展，新技术的应用提高了照射的精准度和肿瘤靶区的剂量，降低了肿瘤周围正常器官的早期及晚期毒性风险。

目前认为前列腺癌骨转移外照射放射治疗指征有：躯干承重骨发生骨转移的无症状者可预防照射，降低承重骨骨折的风险。非承重骨骨转移有疼痛或其他症状者可尽早开始放射治疗。前列腺癌骨转移外照射的方式分为：常规分割、大分割多次照射和单次照射。单次放疗一般应用于由于肿瘤病变导致行动不便、中重度疼痛的患者，而且需要充分评估周围危及器官的放射损伤风险。相比而言，单次和短疗程放射治疗成本更低<sup>[32]</sup>。研究表明，单次放疗的疼痛缓解率不劣于多次分割放疗模式，而且中重度血液不良反应的发生率低于多次分割<sup>[33]</sup>。对于前列腺癌非椎体转移的患者，可以考虑单次8 Gy治疗，但研究显示单次放疗后局部进展和病理性骨折的风险高于多次放疗，需充分评估及沟通<sup>[34-35]</sup>。前列腺癌椎体转移的患者，为了减小对脊髓的损伤，可采用降低单次放疗剂量、大分割多次放疗或常规分割模式。建议放疗同时采用影像引导技术(image guide radio therapy, IGRT)，采用锥形束CT进行摆位误差的校验。立体定向体部放疗(SBRT)是一种新兴的治疗技术，采用较少次数的分割治疗，能够做到高适

形、高剂量的辐射，只有在精确的IGRT下才是安全的。与调强放射治疗(IMRT)相比，需要在更有经验的放疗医师指导下进行。目前研究显示相比常规分割放疗而言，SBRT对于骨转移灶有更好的局部控制率<sup>[36]</sup>，但需要长期的随访了解其远期效应。SBRT的实施对放射治疗设备和质控有较高要求，需根据医疗单位的具体情况谨慎应用。

### 4.4 放射性核素治疗

放射性核素治疗是前列腺癌骨转移的一种有效的治疗手段。核素治疗前必须做全身<sup>99m</sup>Tc-MDP骨显像。

**4.4.1 常用药物** 目前骨转移癌放射性核素治疗的常用药物是<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>和<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>，<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>在国内比较常用。

**4.4.2 适应证及禁忌证** 适应证：(1) 临床诊断明确的前列腺癌多发性骨转移瘤，<sup>99m</sup>Tc-MDP骨显像为阳性；(2) 治疗前1周内的血常规：血红蛋白>90g/L，白细胞≥3.5×10<sup>9</sup>/L，血小板≥80×10<sup>9</sup>/L。禁忌证：(1) 放射性药物可能产生骨髓毒性，血细胞的计数低至一定的范围是使用<sup>89</sup>Sr的相对禁忌证，但目前并未明确定义相关指标下限。(2) 肾功能受损时，血肌酐>180 μmol/L和(或)肾小球滤过率<30 ml/min的患者不建议接受<sup>89</sup>Sr治疗。

(3) 脊髓压迫以及病理性骨折急性期的患者不建议单独接受<sup>89</sup>Sr治疗。

**4.4.3 注意事项** (1) <sup>89</sup>Sr对骨髓造血功能的影响：治疗前4~8周内、治疗后6~12周内应该停用有骨髓抑制作用的化疗药物；治疗前后3个月内应避免行大野放疗；(2) 排除非骨肿瘤导致的骨痛患者。

**4.4.4 疗效及不良反应** <sup>89</sup>Sr在治疗后2~7天约有64%以上的患者疼痛缓解，目前报道疼痛缓解持续最长时间可达15个月。注射<sup>89</sup>Sr后部分患者会出现骨髓抑制，一般在治疗后10~16周可恢复正常<sup>[4]</sup>。未见<sup>89</sup>Sr导致消化道反应、过敏以及肝肾功能损害的报道。

### 4.5 骨外科治疗

**4.5.1 外科治疗的目的**<sup>[37]</sup> (1) 明确肿瘤的组织学性质，以利于肿瘤的进一步治疗；(2) 获取病灶的组织标本，便于分子病理学及遗传学分析，利于靶向及免疫治疗；(3) 缓解骨转移引起的疼痛；(4) 预防以及治疗骨折；(5) 提高患者生存质量；(6) 减少或避免患者长期卧床所引发的深静脉血栓形成、坠积性肺炎等并发症。

**4.5.2 不同骨转移部位的手术适应证** 负重长管

状骨的手术适应证：（1）正常活动预计将会发生骨折；（2）病理性骨折；（3）病变直径>2.5 cm或>1/2骨皮质的溶骨性破坏；（4）疼痛非手术治疗无效。手术时机：（1）尽可能在骨折发生前进行外科干预；（2）Mirels评分系统可有效评估病理骨折风险，指导预防性内固定；（3）评分≤7分可继续内科治疗或放疗、暂不考虑手术；（4）评分≥9分者应手术治疗，预防性内固定<sup>[38]</sup>。脊柱转移瘤的手术适应证：（1）脊柱不稳或有椎体塌陷；（2）肿瘤压迫导致明显的神经功能障碍；（3）对放疗、化疗或激素治疗均不敏感的肿瘤；（4）顽固性疼痛非手术治疗无效；（5）需要进行病理组织学确诊；（6）肿瘤环硬脊膜生长、压迫脊髓。

4.5.3 寡转移性前列腺癌 患者影像学检查发现数目≤5个且局限于淋巴结或骨骼的转移灶称寡转移性前列腺癌<sup>[39]</sup>。寡转移状态是存在于局限性疾病与广泛性转移之间的过渡阶段，在一定时间内、转移灶可能表现出较为惰性的生物学行为如局部进展缓慢甚至停滞而没有广泛的转移<sup>[40]</sup>。由于肿瘤的异质性以及转移部位的差异，有些患者能较长时间维持寡转移状态，并从局部治疗中获益<sup>[41]</sup>。寡转移前列腺癌患者接受原发灶切除或放射治疗相比无局部治疗能降低癌特异性死亡<sup>[42-43]</sup>。所以，对于寡转移灶的外科治疗可以高姑息甚至以根治为目的。

4.5.4 外科相对禁忌证 （1）预计生存时间<3个月；（2）全身广泛骨破坏；（3）涉及多个器官广泛转移；（4）全身状况差，不能耐受手术。

4.5.5 外科治疗需注意以下几方面问题 （1）骨转移瘤的治疗需要多学科协作、MDT讨论，在制定方案时应考虑患者预期寿命、肿瘤类型和分期、内脏转移的程度、患者状况评分、转移灶发展的速度、骨折的风险以及对放化疗、激素治疗、靶向、免疫等治疗的敏感程度。（2）骨转移外科治疗以牢固固定为主，大多数时候无需考虑骨愈合。（3）长管状负重骨内置物既要有强度也要有韧性，固定要牢固稳定，治疗范围应包括整个负重破坏区域，要尽可能将肿瘤切除减少复发，根据肿瘤的外科边界整体切除。（4）脊柱转移瘤多位于椎体，如果行椎体全切多采用前后入路，前方重建纠正后突畸形，后路椎弓根固定维护脊柱稳定，也可单纯后路切口行椎体全切，尽量去除肿瘤并解除脊髓及神经根的压迫。对一些寡转移病灶可以根据患者的身体情况以及医疗机构的手

术能力力求整体（En bloc）切除。（5）骨盆转移瘤累及髋臼可行全髋关节置换或肿瘤切除旷置，破坏承重弓应内固定及骨水泥加强应力传导，也可采用骨盆置换术；外侧髂骨可行单纯切除，无需重建；骶骨转移瘤位于骶3以下可直接整块切除，保留一侧的骶2骶3神经，术后大多可恢复大小便功能，如全骶骨切除需大小便双造瘘。

#### 4.6 微创介入治疗

4.6.1 前列腺癌骨转移消融治疗 对溶骨性破坏为主的前列腺癌骨转移肿瘤，可以实施局部消融治疗，以控制肿瘤，缓解症状<sup>[44]</sup>。常用的消融方法有物理性消融（冷冻消融、射频消融、微波消融）及化学性（乙醇）消融等。氩氦刀冷冻消融为主要消融方式。（1）适应证：全身各部位以溶骨性骨破坏为主的前列腺癌骨转移肿瘤，病灶数目≤3个，最大直径<5 cm者（但要考虑消融后骨骼的承重能力）；多发前列腺癌骨转移肿瘤的减瘤治疗；前列腺癌骨转移的止痛（减症治疗）；无手术和放化疗机会，或拒绝手术和放化疗者。

（2）禁忌证：椎体超过2/3骨破坏，消融后严重影响椎体负重，有截瘫风险者；肿瘤邻近关节、大血管、神经干，消融可能影响其功能者；弥漫性转移者；凝血功能障碍者。

4.6.2 骨肿瘤经皮骨成形术 泛指全身各部位骨骼疾病的经皮骨水泥注射治疗技术，在影像设备引导下经皮穿刺病变骨骼，将骨水泥注射到病变部位，从而达到加固骨骼，灭活肿瘤，缓解疼痛的目的。经皮椎体成形（PVP）术及经皮骨成形术（POP）已广泛应用于椎体血管瘤、骨质疏松性椎体压缩性骨折和椎体肿瘤，并证明具有良好的临床疗效<sup>[45]</sup>。

4.6.3 放射性粒子组织间植入治疗 放射性粒子组织间植入治疗骨转移性病变已经具备较为成熟的经验，碘125粒子为放射性粒子的代表。近距离治疗具有创伤小、并发症较低、治疗方便、患者痛苦小、生存质量高和延长生存期等优点。

### 5 前列腺癌骨转移的多学科诊疗

MDT是建立在循证医学基础上的治疗模式，这种治疗模式围绕患者的病情，通过多学科专家的讨论制定个体化的诊疗方案。多项研究证实MDT有助于多种肿瘤的规范化诊疗，改善患者生存<sup>[46-47]</sup>。

前列腺癌骨转移多学科诊疗的一般程序：MDT讨论前需要完成实验室、影像学、内镜、病

理等相关检查，经由高年资医师审核，报请MDT秘书统一安排。参与讨论的专家团队一般包括泌尿外科、骨外科、肿瘤内科、放疗科、核医学科、影像科、病理科等专家。讨论过程中，首先由主管医师汇报患者病史，然后由影像科、病理科专家解读影像片及病理报告，之后在首席专家的主持下，由相关专科的专家提出自己的诊断和治疗策略。以指南及循证医学证据为指导，结合患者的具体情况（包含患者意愿），综合各学科专家的诊疗意见，与患者交流后，由患者决定治疗选择，首席专家最终确定合理的个体化治疗方案，并交由相关专科具体实施。若治疗中患者病情变化或治疗效果不满意，需再次提请MDT讨论，调整治疗方案。

在MDT治疗模式下，形成外科治疗联合化学治疗、放射治疗、靶向治疗、介入治疗的个体化的综合治疗模式。而加强MDT组织管理是实现骨转移等肿瘤疾病规范化诊疗的有效保障，使患者获得最佳治疗效果的同时，也有效地减少了医疗资源的浪费，还可全面提升医务人员的治疗水平。

**专家组成员**

**发起人:**

- 叶定伟 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科
- 魏少忠 湖北省肿瘤医院泌尿外科

**秘书:**

- 罗波 湖北省肿瘤医院腹部放疗科
- 崔殿生 湖北省肿瘤医院泌尿外科
- 张海梁 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科

**评审专家（按姓氏拼音排序）:**

- 边家盛 山东省肿瘤医院泌尿外科
- 陈惠庆 山西省肿瘤医院泌尿外科
- 付成 辽宁省肿瘤医院泌尿外科
- 郭剑明 复旦大学附属中山医院泌尿外科
- 何朝宏 河南省肿瘤医院泌尿外科
- 何志嵩 北京大学第一医院泌尿外科
- 贺大林 西安交通大学第一医院泌尿外科
- 侯建全 苏州大学附属第一医院泌尿外科
- 胡志全 华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科
- 康新立 海南省人民医院泌尿外科
- 李军 甘肃省肿瘤医院泌尿外科
- 李鸣 新疆维吾尔自治区人民医院泌尿中心

- 李宁忱 北京大学首钢医院泌尿外科
- 李长岭 中国医学科学院肿瘤医院泌尿外科
- 廖洪 四川省肿瘤医院泌尿外科
- 林国文 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科
- 刘南 重庆大学附属肿瘤医院泌尿肿瘤外科
- 吕家驹 山东省立医院泌尿外科
- 蒙清贵 广西医科大学附属肿瘤医院泌尿外科
- 牛远杰 天津医科大学第二医院泌尿外科
- 潘铁军 中国人民解放军中部战区总医院泌尿外科
- 齐隽 上海交通大学医学院附属新华医院泌尿外科
- 秦晓健 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科
- 史本康 山东大学齐鲁医院泌尿外科
- 孙忠全 复旦大学附属华东医院泌尿外科
- 涂新华 江西省肿瘤医院泌尿外科
- 王弘恺 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科
- 王启林 云南省肿瘤医院泌尿外科
- 魏强 四川大学华西医院泌尿外科
- 吴小候 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科
- 邢金春 厦门大学附属第一医院泌尿外科
- 邢念增 中国医学科学院肿瘤医院泌尿外科
- 杨勇 北京大学肿瘤医院泌尿外科
- 姚旭东 上海市第十人民医院泌尿外科
- 张爱莉 河北医科大学第四医院泌尿外科
- 周芳坚 中山大学肿瘤医院泌尿科
- 朱刚 北京和睦家医院外科
- 朱绍兴 浙江省肿瘤医院泌尿肿瘤外科
- 邹青 江苏省肿瘤医院泌尿外科

**参与专家（按姓氏拼音排序）:**

- 曹振东 河北承德医学院附属医院放射科
- 陈永忠 湖北省肿瘤医院微创介入中心
- 黄洪林 南华大学永州中心医院肿瘤科
- 姜新 吉林大学第一医院放疗科
- 李金柱 吉林市肿瘤医院放疗科
- 梁新军 湖北省肿瘤医院腹部肿瘤内科
- 娄云峰 郑州大学附属洛阳中心医院放射治疗科
- 邱大胜 湖北省肿瘤医院PET-CT中心
- 王娜 兰州大学第二医院肿瘤内科
- 王鸿振 哈尔滨医科大学附属第一医院CT室
- 王华斌 湖北省肿瘤医院骨软组织外科
- 王剑锋 吉林大学中日联谊医院放疗科
- 肖欢 海南医学院第一附属医院核医学科
- 徐兆国 中国医科大学附属盛京医院肿瘤科
- 薛良军 皖南医学院弋矶山医院放疗科
- 张建光 山东淄博万杰肿瘤医院放疗三科
- 张文学 天津医科大学总医院放射治疗科



参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Roudier MP, Morrissey C, True LD, *et al.* Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases[J]. *J Urol*, 2008, 180(3): 1154-1160.
- [4] McAllister SS, Weinberg RA. The Tumour-Induced Systemic Environment as a Critical Regulator of Cancer Progression and Metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(8): 717-727.
- [5] Haffner MC, Mosbrugger T, Esopi DM, *et al.* Tracking the Clonal Origin of Lethal Prostate Cancer[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(11): 4918-4922.
- [6] Robert PH, Gerald PM. Prostate Cancer: An Update[J]. *CA Cancer J Clin*, 1986, 36(5): 274-292.
- [7] Perez-Lopez R, Lorente D, Blackledge MD, *et al.* Volume of bone metastasis assessed with whole-body diffusion-weighted imaging is associated with overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Radiology*, 2016, 280(1): 151-160.
- [8] 崔炳强. 全身骨显像评价前列腺癌骨转移特点及其临床应用价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21(11): 817-818. [Cui BQ. Clinical application value of the whole body bone imaging for evaluating the characteristic of osseous metastasis in patients with prostate carcinoma[J]. *Zhongguo Lin Chuang Yi Xue Ying Xiang Za Zhi*, 2010, 21(11): 817-818.]
- [9] 那彦群, 孙颖浩, 曹登峰, 等. 前列腺癌诊断治疗指南[M]//中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册: 2014版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 61-84. [Na YQ, Sun YH, Cao DF, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of prostate cancer[M]//Chinese handbook of diagnosis and treatment of urological diseases: 2014 edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 61-84.]
- [10] Min JW, Um SW, Yim JJ, *et al.* The role of whole-body FDG PET/CT, Tc<sup>99m</sup> MDP bone scintigraphy, and serum alkaline phosphatase in detecting bone metastasis in patients with newly diagnosed lung cancer[J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(2): 275-280.
- [11] Bjurlin MA, Rosenkrantz AB, Beltran LS, *et al.* Imaging and evaluation of patients with high-risk prostate cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(11): 617-628.
- [12] Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases[J]. *Q J Nucl Med*, 2001, 45(1): 53-64.
- [13] Scutellari PN, Addonizio G, Righi R, *et al.* Diagnostic imaging of bone metastases[J]. *Radiol Med*, 2000, 100(6): 429-435.
- [14] 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, 1843. [Zhou CY, Chen JZ, He JW, *et al.* Imaging analysis of bone metastases in the extremities[J]. *Shi Yong Fang She Xue Za Zhi*, 2013, 29(11): 1823-1825, 1843.]
- [15] 廖光星, 冷志星, 肖国有. 前列腺癌骨转移影像诊断方法研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2016, 40(6): 464-468. [Liao GX, Leng ZX, Xiao GY. Progress of imaging in the diagnosis of bone metastases of prostate cancer[J]. *Guo Ji Fang She Yi Xue He Yi Xue Za Zhi*, 2016, 40(6): 464-468.]
- [16] Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, *et al.* Comparison of bone scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(12): 2114-2121.
- [17] 宋伟, 李宇, 康飞, 等. <sup>68</sup>Ga-PSMA-617 PET/CT与<sup>99</sup>Tcm-MDP骨扫描诊断前列腺癌骨转移的比较[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2018, 39(10): 766-770. [Song W, Li Y, Kang F, *et al.* Comparison of <sup>68</sup>Ga-PSMA-617 PET/CT and <sup>99</sup>Tcm-MDP bone scintigraphy for bone metastases in prostate cancer[J]. *Zhonghua Mi Niao Wai Ke Za Zhi*, 2018, 39(10): 766-770.]
- [18] Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT imaging in the management of prostate cancer[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2018, 8(1): 16.
- [19] Riola-Parada C, García-Cañamaque L, Pérez-Dueñas V, *et al.* Simultaneous PET/MRI vs. PET/CT in oncology. A systematic review[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2016, 35(5): 306-312.
- [20] Al-Salama ZT. Apalutamide: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(6): 699-705.
- [21] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, *et al.* Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1408-1418.
- [22] Scher HI, Fizazi K, Saad F, *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(13): 1187-1197.
- [23] Fizazi K, Scher H, Molina A, *et al.* Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10): 983-992.
- [24] Charles JR, Smith MR, Fizazi K, *et al.* Abiraterone Acetate Plus Prednisone Versus Placebo Plus Prednisone in Chemotherapy-Naive Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (COU-AA-302): Final Overall Survival Analysis of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 152-160.
- [25] Joaquin M, Suzanne C, Shahneen S, *et al.* DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(18): 1697-1708.
- [26] Errante D, Mannucci N, Bernardi D, *et al.* Comment on 'Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of bisphosphonates'[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(2): 350-352.
- [27] 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.
- [28] Valcamonico F, Petrelli F, Ferrari L, *et al.* Is time to first skeletal-related event the best primary end point in the assessment of bisphosphonate efficacy in patients with castration-sensitive

- prostate cancer?[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(32): 3684-3685.
- [29] Taneja SS. Re: Effect of Enzalutamide on Time to First Skeletal-Related Event, Pain, and Quality of Life in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: Results from the Randomised, Phase 3 AFFIRM Trial[J]. *J Urol*, 2015, 194(2): 392-393.
- [30] 国家中医药局办公室, 国家卫生健康委办公厅. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(1): 4-8. [National Administration of Traditional Chinese Medicine Bureau, National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of cancer pain(2018 edition)[J]. *Quan Ke Yi Xue Lin Chuang Yu Jiao Yu*, 2019, 17(1): 4-8.]
- [31] Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, *et al*. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(6): 986-989.
- [32] Konski A, James J, Hartsell W, *et al*. Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment of patients with bone metastases[J]. *Am J Clin Oncol*, 2009, 32(4): 423-428.
- [33] 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.
- [34] Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, *et al*. Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology Appropriateness Criteria Expert Panel on Radiation Oncology[J]. *J Palliat Med*, 2009, 12(5): 417-426.
- [35] Chow E, Harris K, Fan G, *et al*. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(11): 1423-1436.
- [36] Jabbari S, Gerszten PC, Ruschin M, *et al*. Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: practice guidelines, outcomes, and risks[J]. *Cancer J*, 2016, 22(4): 280-289.
- [37] Bickels J, Dadia S, Lidar Z. Surgical management of metastatic bone disease[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91(6): 1503-1516.
- [38] 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.
- [39] Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination?[J]. *Cancer*, 2019, 125(3): 340-352.
- [40] Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(6): 378-382.
- [41] 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.
- [42] Satkunasivam R, Kim AE, Desai M, *et al*. Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy vs No Local Therapy for Survival Benefit in Metastatic Prostate Cancer: A SEER-Medicare Analysis[J]. *J Urol*, 2015, 194(2): 378-385.
- [43] Christian G, Jutta E, Christian GS, *et al*. Role of Radical Prostatectomy in Metastatic Prostate Cancer: Data From the Munich Cancer Registry[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(3): 602-603.
- [44] 刘玉金, 杨仁杰, 张秀美, 等. 骨盆骨肿瘤的介入治疗[J]. *介入放射学杂志*, 2007, 4(16): 232-234. [Liu YJ, Yang RJ, Zhang XM, *et al*. Therapy of pelvis bone tumor by interventional therapy[J]. *Jie Ru Fang She Xue Za Zhi*, 2007, 4(16): 232-234.]
- [45] 何煜, 吴春耕, 李明华, 等. 经皮椎体成形术治疗颈椎转移瘤[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21(3): 225-230. [He Y, Wu CG, Li MH, *et al*. Percutaneous vertebroplasty for metastatic lesions of the cervical spine[J]. *Jie Ru Fang She Xue Za Zhi*, 2012, 21(3): 225-230.]
- [46] European Partnership Against Cancer consensus group, Albrecht T, Audisio R, *et al*. Policy statement on multidisciplinary cancer care[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(3): 475-480.
- [47] Hong NJL, Wright FC, Gagliardi AR, *et al*. Examining the potential relationship between multidisciplinary cancer care and patient survival: an international literature review[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(2): 125-134.

[编辑校对: 安凤]