

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.09.013

## 恶性肿瘤中轴骨转移临床特点分析

操 晖 吴志圣<sup>△</sup> 张达颖<sup>△</sup> 张学学 廖云华 朱梦叶 顾丽丽  
(南昌大学第一附属医院疼痛科, 南昌大学第一附属医院人类遗传资源中心库, 南昌 330006)

近年来,随着医学诊疗技术的不断进步,恶性肿瘤的检出率及恶性肿瘤病人的生存期均出现了较大幅度的提升,由此而导致的相关临床问题也相继增多。据统计,80%的恶性肿瘤可发生骨转移,而80%以上的骨转移发生于中轴骨<sup>[1]</sup>。骨转移引起的相关症状早已成为临床研究的热点之一,但既往国内外研究重点主要集中于易发生骨转移的恶性肿瘤种类<sup>[2]</sup>、肿瘤骨转移机制<sup>[3]</sup>以及骨转移的规范化治疗<sup>[1]</sup>等,并未对恶性肿瘤中轴骨转移的临床特点进行系统分析。这导致人们对这类疾病的认识不足,常将此类疾病视为骨与软组织的慢性病变而误诊、漏诊,从而对恶性肿瘤病人生存期及生活质量产生严重的不良影响。本研究通过对126例恶性肿瘤中轴骨转移病人的临床资料进行系统分析,探讨恶性肿瘤中轴骨转移的临床特点,旨在进一步提高医务工作者对该类疾病的认识,为该类疾病的规范化治疗提供翔实的参考依据。

### 方 法

本研究通过南昌大学第一附属医院医学伦理委员会的伦理审核[(2021)医研伦审第(042)号],且所有数据资料均记录于南昌大学第一附属医院人类遗传资源中心库。收集南昌大学第一附属医院疼痛科2014年4月至2021年6月收治的126例恶性肿瘤中轴骨转移病人的临床资料,并对其相关参数进行分析。男性90例,女性36例,年龄39~95岁,平均66.5岁。病程0.25~24个月,平均3.9个月(见图1、2)。

所有病人入院后均进行全面而细致的体格检查,采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评估疼痛程度,常规行红细胞沉降率(sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)及肿瘤标记物如神经元烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment,

antigen21-1, CYFRA21-1)、前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)、甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)、癌抗原199(cancer antigen199, CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和癌抗原153(cancer antigen153, CA153)等检验。并针对性地行胸、腹部CT平扫,颅脑、颈、胸、腰MR平扫等影像学检查,怀疑有多部位转移病人行ECT或PET/CT检查,取病理活检。疑难病人请相关科室会诊,必要时转科治疗,但均追踪最终诊断。

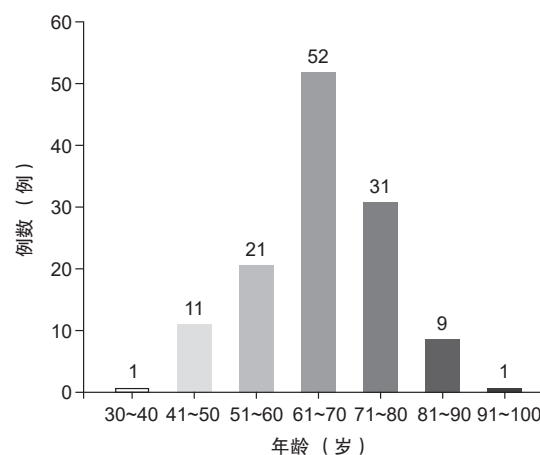


图1 恶性肿瘤病人年龄分布情况

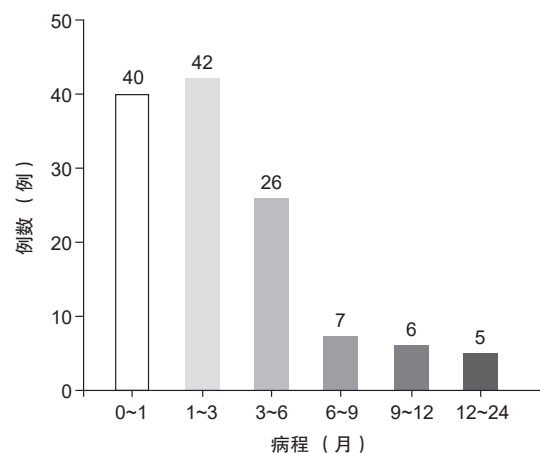


图2 恶性肿瘤病人病程分布情况

<sup>△</sup> 通信作者 吴志圣 1013473284@qq.com; 张达颖 zdysino@163.com

结 果

1. 原发肿瘤

所有原发恶性肿瘤中，肺癌 57 例，前列腺癌 16 例，胰腺癌 11 例，肝癌 9 例，淋巴瘤 6 例，不明原因恶性肿瘤 6 例，多发性骨髓瘤 3 例，结直肠癌 3 例，乳腺癌 3 例，胆囊及胆管癌 2 例，胃癌 2 例，十二指肠癌 2 例，宫颈癌 2 例，肾癌 2 例，恶性黑色素瘤 1 例，鼻咽癌 1 例（见图 3）。

2. 临床症状和体征

所有病人均有中轴骨部位疼痛，且多数病人同时伴有多个中轴骨部位疼痛，其中头痛 7 例，颈痛 16 例，胸痛 49 例，背痛 59 例，腰痛 71 例，骶尾部痛 20 例（见图 4）。伴或不伴肩部、腹部及四肢疼痛，疼痛性质为酸胀痛、针刺痛、刀割痛、牵拉痛、烧灼痛、抽搐痛、绞痛、胀痛、麻痛及性质不

明痛等（见图 5），均伴有疼痛部位不同程度压叩痛，部分伴颈、胸、背、腰等部位不同程度的活动受限。夜间痛 95 例，无夜间痛 25 例，情况不明 6 例。体重下降 0~25 kg，平均 3.8 kg（见图 6）。

3. VAS 评分

VAS 评分 3 有 2 例，VAS 评分 4 有 4 例，VAS 评分 5 有 28 例，VAS 评分 6 有 47 例，VAS 评分 7 有 29 例，VAS 评分 8 有 12 例，VAS 评分 9 有 4 例。

4. 转移部位

所有恶性肿瘤病人均出现一处或多部位转移，其中颅骨转移 4 例，颈椎转移 5 例，胸椎转移 48 例，腰椎转移 50 例，骶椎转移 15 例，肋骨转移 33 例，胸骨转移 7 例（见表 1）。主要影像学表现为：CT 或 MR 显示中轴骨多发性溶骨性骨质破坏伴（或不伴）软组织肿块形成，椎体压缩性改变，骨质密度不均匀增高；ECT 显示骨代谢异常增高灶。

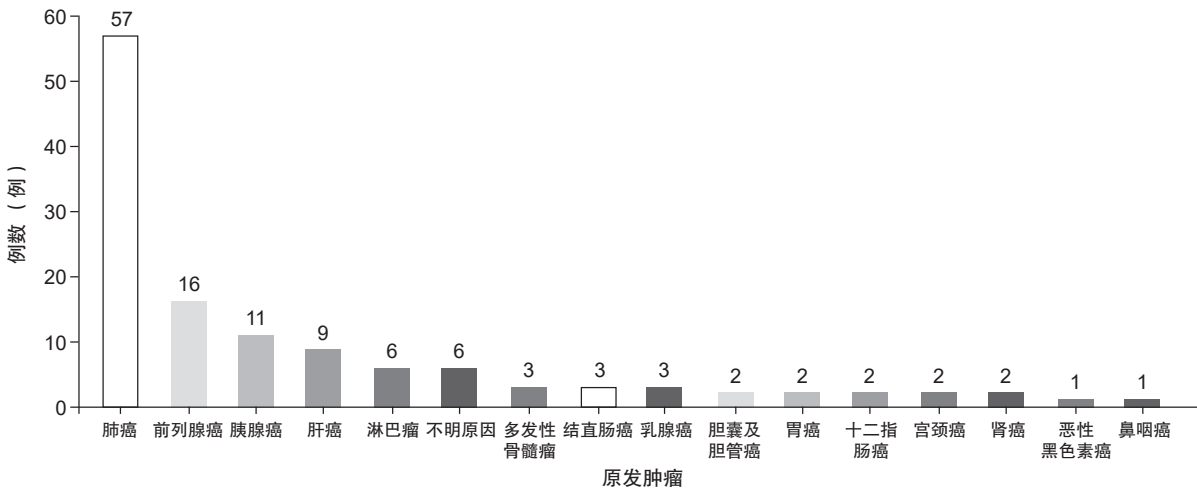


图 3 原发肿瘤数量分布情况

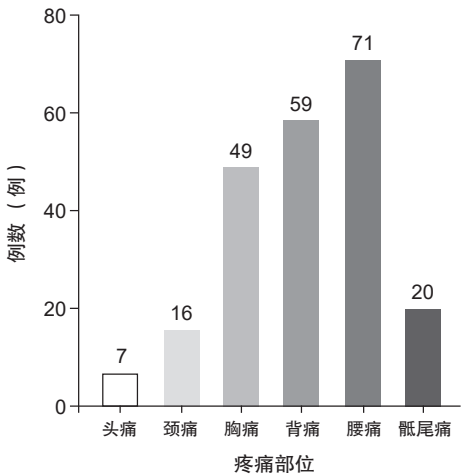


图 4 恶性肿瘤病人疼痛部位分布情况

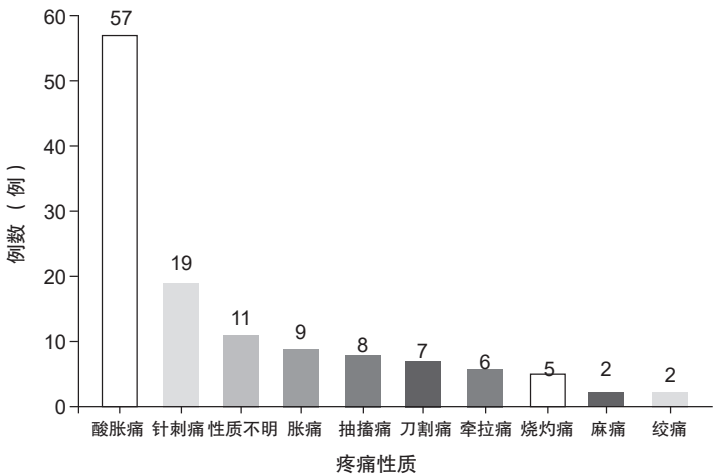


图 5 恶性肿瘤病人疼痛性质分布情况

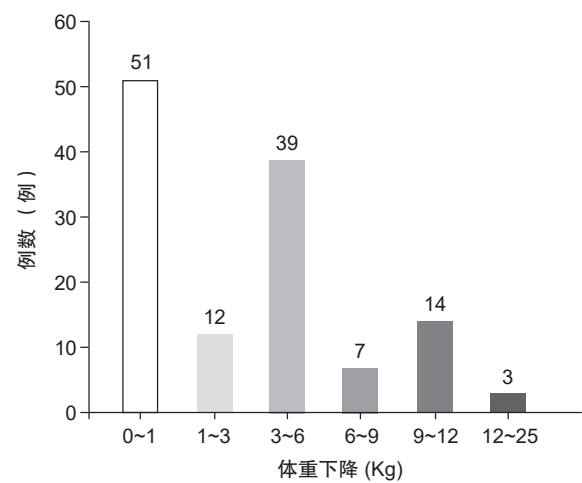


图 6 恶性肿瘤病人体重下降情况

5. 肿瘤标记物、红细胞沉降率、C 反应蛋白

肺癌病人中 NSE 升高 43 (75.4%) 例, CYFRA21-1 升高 40 (70.2%) 例; 前列腺癌病人中 PSA 升高 14 (87.5%) 例; 肝癌病人中 AFP 升高 6 (66.7%) 例; 消化道恶性肿瘤病人中 CA199 升高 14 (70.0%) 例, CEA 升高 13 (65.0%) 例; 乳腺癌病人中 CA153 升高 1 (33.3%) 例 (见表 2)。ESR 升高 95 (75.4%) 例, 平均 47.0 mm/h, CRP 升高 87 (69.0%) 例, 平均 35.9 mg/L。

讨 论

骨骼为恶性肿瘤常见的转移部位, 骨转移以溶骨性破坏为主, 可引起剧烈的、顽固性疼痛, 通常伴有高钙血症、病理性骨折、四肢功能障碍、脊髓压迫等。骨转移产生疼痛的主要机制包括: 恶性肿瘤刺激破骨细胞, 使其活性增强, 导致溶骨性破坏; 恶性肿瘤侵犯骨膜及周围软组织; 肿瘤细胞刺激前列腺素、肿瘤坏死因子、白介素-1 等致痛物质的释放<sup>[4]</sup>。本研究中, 所有病人均有中轴骨部位疼痛, 且多数病人同时伴有多个中轴骨部位疼痛和不同程度的躯体活动受限, 对病人的日常生活和工作产生了严重的不良影响。疼痛性质多种多样, 但以酸胀痛及针刺样痛居多, 75.4% 的恶性肿瘤病人出现夜间痛, 这与既往研究大致相符<sup>[5]</sup>。该研究中病人中位发病年龄为 67 岁, 平均病程和下降体重分别为 3.9 个月和 3.8 kg, 疼痛程度以中重度为主, 95% 的病人 VAS 评分  $\geq 5$ , 短期内较大幅度的体重下降和难以忍受的剧痛为病人就诊的两大主要因素。

表 1 恶性肿瘤转移部位分布情况

| 转移部位 | 参数 |        |
|------|----|--------|
|      | 例数 | 比例 (%) |
| 颅骨   | 4  | 2.5%   |
| 颈椎   | 5  | 3.0%   |
| 胸椎   | 48 | 29.6%  |
| 腰椎   | 50 | 30.9%  |
| 骶椎   | 15 | 9.3%   |
| 肋骨   | 33 | 20.4%  |
| 胸骨   | 7  | 4.3%   |

表 2 肿瘤标记物升高情况

| 肿瘤类型      | 肿瘤标记物     | 参数 |        |
|-----------|-----------|----|--------|
|           |           | 例数 | 比例 (%) |
| 肺癌 (57)   | NSE       | 43 | 75.4%  |
|           | CYFRA21-1 | 40 | 70.2%  |
| 消化道癌 (20) | CA199     | 14 | 70.0%  |
|           | CEA       | 13 | 65.0%  |
| 肝癌 (9)    | AFP       | 6  | 66.7%  |
| 前列腺癌 (16) | PSA       | 14 | 87.5%  |
| 乳腺癌 (3)   | CA153     | 1  | 33.3%  |

中轴骨主要包括躯干骨和颅骨, 其参与颅、脊柱、骨性胸廓及骨盆的形成, 为恶性肿瘤骨转移的最常见部位, 且常为多发性转移, 其原因主要包括: 中轴骨数量占人体骨骼比重高, 为 51.1%; 中轴骨内分布着大量的红骨髓, 其毛细血管网适宜癌栓的生长<sup>[6]</sup>; 脊椎静脉丛无瓣膜, 且相互吻合, 其分支与乳腺、肾、甲状腺和前列腺静脉广泛相通, 胸腹部及盆腔的癌栓可通过相互交通的静脉丛转移至脊柱<sup>[7]</sup>。本研究中病人均为多发转移, 常见转移部位由高到低排序依次为: 腰椎、胸椎、肋骨、骶椎、胸骨、颈椎和颅骨, 与既往报道基本相符<sup>[8]</sup>。因中轴骨为人体主要负重骨骼, 而胸腰椎为中轴骨负重结构的重要组成部分, 且胸腰椎椎体表面骨皮质较薄, 内部充满松质骨, 故随着转移瘤对椎体骨质破坏的增加, 常易发生病理性骨折而导致剧烈的腰背部疼痛, 本研究中半数以上的病人因腰背部疼痛而就诊。既往研究认为恶性肿瘤脊柱转移常先累及椎弓根或附件而非椎体, 并将此作为脊柱转移瘤与脊柱的其他病变相鉴别的依据。然而本研究发现, 在脊柱 MR 平扫检查中不少脊柱转移瘤先累及椎体, 而其附件未见异常, 需引起重视。全身骨扫描能较 X 线提前 3~6 个月发现骨转移病灶, 其对骨骼病变, 尤其是无症状的骨转移病灶的早期诊断有重要临床价值, 其阳性率可达 74%~97%, 是目前临床诊断骨转移的首选方法<sup>[9]</sup>。

肿瘤标记物为肿瘤发生和增殖过程中由肿瘤细胞产生、分泌并释放到血液、组织和体液中的蛋白质、激素、酶和多胺等物质，能反映肿瘤的存在和生长，对肿瘤的诊治具有重要意义。NSE 主要分布于神经内分泌组织以及神经组织中，其在诊断小细胞肺癌方面具有较高价值<sup>[10]</sup>。CYFRA21-1 属于酸性多肽，其在诊断非小细胞肺癌方面具有较高敏感度，尤其在鳞癌诊断方面具有较高特异性，而通过联合检测上述两个指标，能够显著提升肺癌诊断的准确性<sup>[11]</sup>。PSA 常用于前列腺癌的分期，其诊断效能优异，且 PSA 水平是初诊前列腺癌病人骨转移风险的关键预测因素，以 10 ng/ml 为界值时，随着 PSA 水平的升高，骨扫描阳性率也相应地增加<sup>[12]</sup>。AFP 是当前诊断原发性肝癌重要的肿瘤标记物，且其水平受肝癌分化程度及病变严重程度的影响，对原发性肝癌有相对专一性<sup>[13]</sup>。CA199 和 CEA 是存在于血液中的胃肠道肿瘤相关抗原，在消化道肿瘤，特别是胰腺癌病人血清浓度明显升高，是消化道恶性肿瘤检测的良好指标<sup>[14]</sup>。CA153 为诊断乳腺癌的经典标记物，有研究显示乳腺癌发生骨转移时，血清 CA153 表达水平显著增高，且其单项检测乳腺癌骨转移灵敏度较高<sup>[15]</sup>。在恶性肿瘤中 ESR、CRP 常升高，而在良性肿瘤中两者多正常，ESR、CRP 联合肿瘤标记物检测可提高恶性肿瘤病人的检出率，可作为临床筛选恶性肿瘤的有用指标<sup>[16]</sup>。

本研究的不足之处在于病例资料的时间跨度较短，病人数量偏少，且未对病人的治疗效果及预后进行分析，这些均有待进一步研究。综上所述，对于中重度中轴骨部位疼痛的中老年病人，若其病程在半年以内，且伴有较大幅度的体重下降，应警惕恶性肿瘤中轴骨转移可能。全面细致的病史采集、认真系统的体格检查、针对性强的检验及影像学检查，可以极大地提高恶性肿瘤中轴骨转移的诊断率，对延长恶性肿瘤病人生存期和改善其生活质量具有重要意义。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, *et al.* Metastatic bone disease: pathogenesis and therapeutic options: update on bone metastasis management[J]. *J Bone Oncol*, 2018, 15:004-4.
- [2] Hernandez RK, Wade SW, Reich A, *et al.* Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):1-11.
- [3] Hiraga T. Hypoxic microenvironment and metastatic bone disease[J]. *IJMS*, 2018, 19(11):3523.
- [4] 王翰, 陈辉, 熊源长. 肿瘤骨转移疼痛管理进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(11):859-862.
- [5] Vieira C, Fragoso M, Pereira D, *et al.* Pain prevalence and treatment in patients with metastatic bone disease[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3):3362-3370.
- [6] Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases[J]. *Q J Nucl Med*, 2001, 45(1):53-64.
- [7] Zhu M, Liu X, Qu Y, *et al.* Bone metastasis pattern of cancer patients with bone metastasis but no visceral metastasis[J]. *J Bone Oncol*, 2019, 15: 100219.
- [8] 吴家虹, 刘惠君. 骨转移瘤疼痛的诊断与治疗进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2007, 13(2):114-116.
- [9] Erturan S, Yaman M, Aydın G, *et al.* The role of whole-body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Chest*, 2005, 127(2):449-454.
- [10] Yu Z, Lu H, Si H, *et al.* A Highly efficient gene expression programming (gep) model for auxiliary diagnosis of small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125517.
- [11] Wu S, Pan Y, Mao Y, *et al.* Current progress and mechanisms of bone metastasis in lung cancer: a narrative review[J]. *Transl Lung Cancer R*, 2021, 10(1):439.
- [12] Singh OP, Yogi V, Redhu P, *et al.* Role of serum prostate-specific antigen as predictor for bone metastases in newly diagnosed prostate cancer[J]. *J Cancerres Ther*, 2019, 15(8):39.
- [13] Ma H, Sun X, Chen L, *et al.* Multiplex immunochips for high-accuracy detection of AFP-L3% based on surface-enhanced Raman scattering: implications for early liver cancer diagnosis[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(17): 8877-8883.
- [14] Dolscheid-Pommerich RC, Manekeller S, Walgenbach-Bruenagel G, *et al.* Clinical performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 and AFP in gastrointestinal cancer using LOCI™-based assays[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(1):353-359.
- [15] Chen WZ, Shen JF, Zhou Y, *et al.* Clinical characteristics and risk factors for developing bone metastases in patients with breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1-7.
- [16] Alkady MM, Abdel-Messeih PL, Nosseir NM. Assessment of serum levels of the adipocytokine chemerin in colorectal cancer patients[J]. *J Med Biochem*, 2018, 37(3):313.