

脊柱转移癌的治疗进展

Advances in the management of spinal metastasis

姬涛, 郭卫

(北京大学人民医院骨与软组织肿瘤治疗中心 100044 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.11.13

中图分类号: R738.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2014)-11-1031-04

恶性肿瘤患者发生脊柱转移的几率为 30%~40%, 在前列腺癌、乳腺癌患者中脊柱转移癌发生率更是高达 50% 以上。脊柱转移癌会影响脊柱强度引起脊柱不稳, 随着病情发展会引起神经根或脊髓受压。在所有恶性肿瘤患者中, 出现脊柱转移并引起硬膜外脊髓受压(epidural spinal cord compression, ESCC)的占 40%^[1]。脊柱转移癌的治疗目标是缓解疼痛、改善神经症状、维持脊柱稳定性、提高患者生活质量^[2]。通过有效的治疗, 使脊柱转移癌患者在有限的生存期内维持行走功能。多学科综合治疗是目前脊柱转移癌的主要治疗模式, 这其中包括对疾病的系统评估、外科治疗、放化疗和药物靶向治疗^[3]。近年来, 随着放疗技术的进步, 脊柱转移癌的治疗理念发生了根本性的变化, 在现有放疗技术背景下, 分离手术^[4-7]在脊柱转移癌治疗中被提出, 是目前脊柱转移癌外科治疗方面的一个新概念。笔者就脊柱转移癌治疗相关进展特别是放疗进展和外科治疗新概念——分离手术两方面综述如下。

1 脊柱转移癌的治疗策略

1.1 治疗策略的演进

脊柱转移癌治疗方案的选择依赖于各种治疗方法的效果。在 20 世纪 70 年代, 由于脊柱内固定材料十分有限, 在提高脊柱稳定性方面, 手术治疗相对于放疗并没有明显的优势, 术后随访发现手术治疗的效果与传统放疗相似, 所以手术在当时脊柱转移癌治疗方面的应用较少^[8]。到 20 世纪 80 年代, 随着脊柱内固定器械的发展及脊柱外科技术的逐渐成熟, 外科干预的效果显著提高, 所以手术在脊柱转移癌的治疗中发挥着越来越重要的作用^[9]。手术能够改善脊柱稳定性, 解除神经压迫, 缓解神经症状, 而放疗能够提供肿瘤局部控制。在传统放疗时代, 脊柱转移癌治疗方案的决策基础是肿瘤对放疗的敏感性。对于放疗敏感肿瘤, 放疗可以达到满意的局部肿瘤控制, 这类肿瘤包括骨髓瘤、淋巴瘤、小圆细胞恶性肿瘤、肺癌、乳腺癌等, 对于这

些肿瘤, 放疗的 2 年局部控制率可达到 80%~98%^[10]。但是, 对于放疗不敏感肿瘤, 如肾癌、甲状腺癌、肝癌、结直肠癌、非小细胞肺癌等, 传统放疗仅能达到 30% 的肿瘤局部控制。所以对于放疗不敏感肿瘤的脊柱转移癌, 手术切除仍有着积极的作用。

随着放疗技术的发展, 立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy)技术逐渐成熟, 该技术是使用专用的立体定位装置, 通过 CT 或 MRI 扫描定位, 利用聚焦的原理, 将各个照射野或照射弧的放射线集中到肿瘤区(靶区), 而靶区周围正常组织受量很少。根据肿瘤特点可进行单次立体定向放射手术(stereotactic radiosurgery, SRS)和分次立体定向放射治疗(fractionated stereotactic radiotherapy, SRT)^[11]。随着 SRS 的出现, 原本对放疗不敏感的肿瘤通过 SRS 治疗后依旧可以得到很好的局部控制, 这一革命性技术的出现使得脊柱转移癌的评估及治疗策略发生了根本性的变化^[10]。“放疗不敏感肿瘤”是指肿瘤相对于传统放疗技术的不敏感, 而 SRS 突破了传统概念中放疗不敏感肿瘤无法接受放射治疗的理念, 使得几乎各类肿瘤均可以通过传统放疗或 SRS 得到和手术相似的局部控制效果。从 2000 年开始, 随着 SRS 的应用, 各类放疗更多地应用于脊柱转移癌的治疗中, 而开放手术在转移癌治疗中的应用程度有所降低^[2, 3, 11-13]。脊柱转移癌的治疗目标仍是保证脊柱稳定性的前提下最大限度维持患者行走功能, 主要的治疗方法仍是放疗和手术, 但两者发挥的作用、应用范围在不同时期有所不同^[3]。

1.2 治疗方案的选择

在脊柱转移癌的治疗中, 评估系统和治疗方案选择策略十分重要。Tomita 评分、Tokuhashi 评分侧重于评估肿瘤进展程度、手术方式及预测外科治疗效果^[14, 15]。但这些评分都是在传统放疗技术下制订的。随着 SRS 应用到脊柱转移癌的治疗中, NOMS 评估系统可以更好地对脊柱转移癌进行评估并制定合理的治疗方案。NOMS 评估及治疗方案决策流程由 Memorial-Sloan Kettering 癌症中心的 Bilsky 及其同事提出^[16], 该体系是在目前放疗技术下对于脊柱转移癌治疗方案选择的唯一评价体系。该评估体系包括四方面的内容: 神经功能(neurologic)、肿瘤学特征

第一作者简介: 男(1980-), 主治医师, 医学博士, 研究方向: 骨与软组织肿瘤外科治疗与相关基础研究

电话: (010)88326157 E-mail: jitaomd@163.com

通讯作者: 郭卫 E-mail: bonetumor@163.com

(oncologic)、稳定性 (mechanical instability) 和全身转移 (systemic disease), 四个方面首字母缩写即是该系统的名称。该系统目的是通过对具体病例进行评估后指导治疗方案的选择, 该评估系统整合了最新的放疗、外科技术, 为患者制订合理的治疗方案提供参考。神经功能评估主要是依据硬膜受压程度, ESCC 评分^[4]是用来详细描述硬膜或脊髓受压的程度, 0 级是指病变局限于骨内, 无椎管内受累; 1 级指硬膜受压, 脊髓未受压; 2 级指脊髓受压但仍可见脑脊液信号 (MRI 轴位 T2 加权图像); 3 级指脊髓受压并且脑脊液信号中断。肿瘤学特征主要指放疗的敏感性, 根据肿瘤对于传统放疗技术的反应, 将肿瘤分为放疗敏感和放疗不敏感两类。目前一致的观点认为放疗敏感的肿瘤为淋巴瘤、骨髓瘤、精原细胞瘤, 这类肿瘤无论在有 ESCC 情况下均可接受传统放疗; 对于实体肿瘤, 放疗相对敏感肿瘤包括乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和神经内分泌肿瘤。放疗不敏感肿瘤包括肾癌、甲状腺癌、肝癌、结肠癌、非小细胞肺癌、肉瘤和黑色素瘤^[6]。对于放疗不敏感肿瘤进行 SRS 治疗仍可以得到较可靠的局部控制。脊柱不稳是外科干预的绝对指征, 脊柱肿瘤研究组对脊柱不稳的定义: 由于肿瘤导致的脊柱完整性受累, 并出现在生理负荷下活动时疼痛、有症状或进行性加重的畸形或和神经功能受累^[7]。对于脊柱稳定性的评估可通过肿瘤性脊柱不稳评分系统^[7]进行判断, 对于评分在 13~18 分的病例应当考虑手术固定。转移程度方面主要将患者情况评估为是否可以耐受手术。具体评估及治疗方案选择流程见图 1^[8]。

通过流程图可以发现, 目前在放疗技术可以实现 SRS 的情况下, 外科干预仅限于椎体稳定性的改善, 对于放疗不敏感肿瘤引起的脊髓严重受压, 先通过分离手术使硬膜和病变分离, 以便实施之后的 SRS。

2 SRS

SRS 是立体定向放射治疗的一种, 其特点是: (1) 精确的立体定位, (2) 多路径照射方式, 远超过常规放疗的焦比 (单位体积内病变组织与健康组织所受剂量之比),

(3) 对肿瘤组织有准确的剂量照射, 给予肿瘤组织较大的杀伤, 同时又明显降低对周围正常组织的照射^[9]。SRS 通过计算机计划放疗方案, 可对肿瘤组织实施一次性大剂量致死照射, 与手术切除肿瘤相似, 所以被称为立体定向放射手术。

SRS 可以在靶区和正常组织间形成剂量陡降区, 从而实现最大剂量照射靶区而对正常组织照射剂量降到最低。这一点也是 SRS 与传统放疗在技术上最大的区别^[9]。这一特点对于脊柱转移癌的治疗有着十分重要的意义, 因为这样可以在脊髓安全照射剂量下最大限度提高椎体肿瘤照射剂量, 脊髓的放疗安全剂量上限为 14Gy^[4], 按靶区与周边 50% 递减的剂量梯度计算^[10], 椎体理论上单次最大照射剂量为 28Gy, 这一剂量在精准的空间定位下可以达到对肿瘤的理想控制。各类放疗方法剂量详见表 1^[9, 20, 21]。

SRS 一般选用单次大剂量 (24Gy) 或高分次剂量 (18~36Gy/3~6 次) 放疗方案。一般放疗的具体剂量需要根据以下因素进行制定, 包括之前是否接受过放疗、肿瘤的放疗敏感性、ESCC 分级、椎旁浸润和受累节段数量。一般对于肿瘤较大 (累及 2 个以上节段)、ESCC 在 1b (硬膜囊受压变形) 以上、之前接受过放疗的病例采用高分次剂量放疗。其他情况采用单次大剂量放疗, 如一个或两个节段的受累、ESCC 为 1a (硬膜外间隙受压但硬膜囊无形变)、椎旁无肿块的情况可进行单次 24Gy 放疗。此外, 放疗剂量也会根据术中放疗使用情况进行调整, 单次大剂量放疗的上限受周围正常结构所能承受最大放射剂量限制, 脊髓最大安全剂量为 14Gy, 食管为 14.5Gy, 马尾神经为 16Gy。一般放疗设计靶区为术前 MRI 提示的肿瘤侵犯范围, 并根据术后椎管造影 CT 扫描结果确定硬膜边界, 一般靶区设计是在肿瘤累及范围外 2~3mm 的范围, 这样以代偿微小的放疗误差。一般在术后 10~20d 进行 SRS。Gerszten 等^[21]对 500 例脊柱转移癌病例实施 SRS, 对于初次接受 SRS 治疗的患者, 肿瘤局部控制率为 90%。Ryu 等^[22]通过一项前瞻性研究对放疗不敏感肿瘤导致的 ESCC 脊柱转移癌病例实施 SRS, 放疗后 2 个月时硬膜外肿瘤体积缩小平均 65%, 神经功能改善率为 81%。对于既往接受传统放疗失败的病例再次接受 SRS 可获得 1 年 80% 的局部控制率^[10]。

3 分离手术

分离手术是指通过手术的方法将椎管内前方硬膜与椎体后缘进行分离^[5]。其产生背景主要是由于 SRS 放疗技术被引入脊柱转移癌的治疗中。SRS 出现后, 对于放疗敏

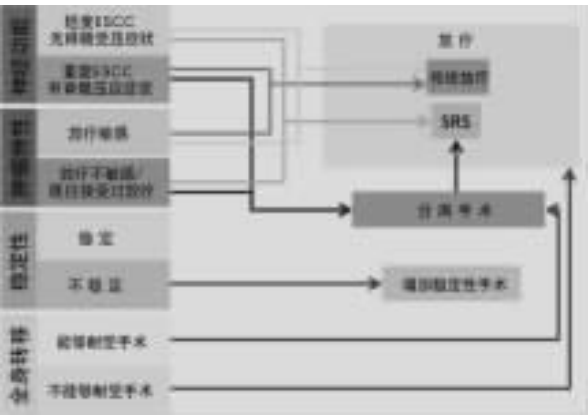


图1 NOMS 脊柱转移癌评估体系^[18]

表1 传统放疗及 SRS 的放疗剂量^[9, 20, 21]

放疗方式	总剂量/分次	单次剂量
传统放疗	60~70Gy/30~35 次	2Gy/次
低分次剂量放疗	18~36Gy/5~6 次	3~7Gy/次
高分次剂量放疗	24~30Gy/3 次	8~10Gy/次
单次大剂量放疗	24Gy/1 次	24Gy/1 次

感肿瘤可以实施传统放疗,对于放疗不敏感肿瘤可以实施 SRS,这样几乎各类脊柱转移瘤均可以通过放疗得到满意的局部控制。这在很大程度上降低了手术切除病变椎体(主要指放疗不敏感肿瘤的脊柱转移瘤)的必要性。但为了实施 SRS,需要在肿瘤组织和硬膜之间有几毫米的距离,从而可以实现对肿瘤组织实施根治性的放疗而避免对脊髓组织产生影响。由于上述原因,手术的目的从原来的最大限度切除肿瘤累及的病变椎体转变成将硬膜和病变椎体分离开从而可以安全地实施 SRS,这也是分离手术的目的^[23]。

分离手术的指征^[9]:①放疗不敏感的脊柱转移瘤出现严重脊髓受压;②既往接受过放疗治疗的脊柱转移瘤(再次)出现严重脊髓受压。具体手术方式与脊柱经椎弓根后外侧入路椎体切除^[23]相似,具体操作包括常规显露脊柱受压节段及邻近节段后方椎板,进行受压节段的椎板切除硬膜减压,并在邻近的上下至少 2 个节段进行侧块螺钉或椎弓根螺钉后路固定。后方减压彻底后,通过一侧或双侧经椎弓根入路切除关节突关节,并显露硬膜前方,为了使硬膜前方减压充分,需将后纵韧带一并切除,韧带的切除一般在非肿瘤节段进行以便较好地显露分离硬膜。分离硬膜两侧时应注意尽量保留节段神经,如进行肿瘤切除,可以结扎双侧肋间神经。通过椎弓根进行椎体部分切除以便达到更为充分的减压,但不建议进行椎体全切,一般情况下不需要进行脊柱前柱的重建,但如果椎体切除超过 50%,需要进行骨水泥+斯氏钉或钛网等方法的重建^[23]。可以利用 3mm 高速磨钻进行骨性结构的切除,包括椎板、关节突关节及单侧或双侧椎弓根。通过分离手术可以解除硬膜受压,便于术后进行 SRS,从而达到肿瘤的局部控制。分离手术后常规需要进行椎管造影 CT 扫描以确定硬膜界限,因为在内固定存在的情况下 MRI 检查会因伪影的影响无法判断硬膜精确的位置和界限。

4 分离手术联合术后 SRS 的治疗结果

Moulding 等^[6]在 2010 年报道了 21 例接受后路减压联合单次大剂量 SRS 的脊柱转移瘤病例,放疗剂量为 18~24Gy,肿瘤局部控制率为 81%。当时还没有明确提出分离手术的概念。之后,Lauffer 等^[4]在 2013 年提出了分离手术的概念并发表了分离手术联合 SRS 治疗脊柱转移瘤的文章。文章回顾了 2002 年~2011 年共 186 例患者,均接受了减压分离手术联合术后高分次剂量放疗或单次大剂量放疗,其中 136 例为严重脊髓受压(ESCC 2 或 3),术后 58.6%的患者接受了低分次剂量放疗(18~36Gy/5~6 次),19.9%的患者接受了高分次剂量放疗(24~30Gy/3 次),其余 21.5%患者接受了单次大剂量放疗(24Gy),术后平均 1.6 个月完成放疗治疗;无论何种肿瘤,术后应用 SRS 可以获得相对持久的局部肿瘤控制,局部肿瘤进展占 18.3%(进展中位时间为 4.8 个月),55.6%的患者死亡前未出现肿瘤进展(该部分患者中位生存时间为 5.6 个月),其余的

26.1%患者均存活并且未见肿瘤进展(中位时间为 7.1 个月),全部病例 1 年局部肿瘤进展为 16.4%;单因素分析发现放疗剂量影响局部肿瘤进展,数据进一步证实无论肿瘤类型,单次大剂量 SRS 或高分次剂量 SRS 均可以达到满意的局部控制;分离手术联合 SRS 的并发症发生率较低,放疗并没有引起神经功能损伤,4 例患者由于内固定失败接受翻修手术,其中 1 例为肿瘤局部进展病例。Amankulor 等^[24]对 318 例接受分离手术联合大剂量 SRS 的脊柱转移瘤病例进行随访,发现因金属内置物失败翻修率为 2.8%。

5 总结

立体定向放疗的出现彻底改变了脊柱转移瘤的治疗策略,目前放疗在脊柱转移瘤中起着十分重要的作用,脊柱转移瘤的治疗目标是保证脊柱稳定性的前提下最大限度维持患者行走。对于有脊髓受压的脊柱转移瘤患者,分离手术是一种安全有效的手术方式,尽管大部分脊柱转移瘤可以通过传统的放疗方法进行控制,但对于传统放疗不敏感肿瘤引起的重度 ESCC 病例,应当先进行分离手术,在解除硬膜受压后进行 SRS,从而达到稳定的局部肿瘤控制。在 SRS 引入脊柱转移瘤治疗领域后,切除病变椎体的必要性大大减低。分离手术实质上是恢复脊髓周围脑脊液间隙,解除硬膜受压,术后可以安全实施 SRS,从而达到椎体转移瘤有效的局部控制,避免肿瘤进展。在目前脊柱转移瘤综合治疗方面,分离手术实际上是将重度 ESCC 无法进行 SRS 的病例通过手术达到解除 ESCC 可以进行 SRS,从而实现对脊柱转移瘤的有效治疗。

6 参考文献

- Sciubba DM, Petteys RJ, Dekutoski MB, et al. Diagnosis and management of metastatic spine disease: a review [J]. J Neurosurg Spine, 2010, 13(1): 94-108.
- Kaloostian PE, Yurter A, Zadnik PL, et al. Current paradigms for metastatic spinal disease: an evidence-based review [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(1): 248-262.
- Bilsky MH, Laufer I, Burch S. Shifting paradigms in the treatment of metastatic spine disease[J]. Spine, 2009, 34(22 Suppl): S101-107.
- Lauffer I, Iorgulescu JB, Chapman T, et al. Local disease control for spinal metastases following "separation surgery" and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients[J]. J Neurosurg Spine, 2013, 18(3): 207-214.
- Fisher C, Batke J. Editorial: separation surgery[J]. J Neurosurg Spine, 2013, 18(3): 205-206.
- Moulding HD, Elder JB, Lis E, et al. Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases [J]. J Neurosurg Spine, 2010, 13(1): 87-93.
- Witham TF, Khavkin YA, Gallia GL, et al. Surgery insight:

- current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006, 2(2): 87-94; quiz 116.
8. Rades D, Fehlauser F, Schulte R, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(21): 3388-3393.
9. Bilsky MH, Yenice K, Lovelock M, et al. Stereotactic intensity-modulation radiation therapy for vertebral body and paraspinal tumors[J]. *Neurosurg Focus*, 2001, 11(6): e7.
10. Masucci GL, Yu E, Ma L, et al. Stereotactic body radiotherapy is an effective treatment in reirradiating spinal metastases: current status and practical considerations for safe practice[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(12): 1923-1933.
11. Yamada Y, Bilsky MH. Technology impacting on biology: spine radiosurgery[J]. *Cancer*, 2011, 117(15): 3290-3292.
12. Bilsky MH, Gerszten P, Laufer I, et al. Radiation for primary spine tumors[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2008, 19(1): 119-123.
13. Yamada Y, Lovelock DM, Yenice KM, et al. Multifractionated image-guided and stereotactic intensity-modulated radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(1): 53-61.
14. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis[J]. *Spine*, 2005, 30(19): 2186-2191.
15. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases[J]. *Spine*, 2001, 26(3): 298-306.
16. Laufer I, Rubin DG, Lis E, et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors [J]. *Oncologist*, 2013, 18(6): 744-751.
17. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group[J]. *Spine*, 2010, 35(22): E1221-1229.
18. Moussazadeh N, Laufer I, Yamada Y, et al. Separation surgery for spinal metastases: effect of spinal radiosurgery on surgical treatment goals [J]. *Cancer Control*, 2014, 21 (2): 168-174.
19. Amini A, McDermott JD, Gan G, et al. Stereotactic body radiotherapy as primary therapy for head and neck cancer in the elderly or patients with poor performance[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 274.
20. Yamada Y, Lovelock DM, Bilsky MH. A review of image-guided intensity-modulated radiotherapy for spinal tumors [J]. *Neurosurgery*, 2007, 61(2): 226-235.
21. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution[J]. *Spine*, 2007, 32(2): 193-199.
22. Ryu S, Rock J, Jain R, et al. Radiosurgical decompression of metastatic epidural compression[J]. *Cancer*, 2010, 116(9): 2250-2257.
23. Wang JC, Boland P, Mitra N, et al. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2004[J]. *J Neurosurg Spine*, 2004, 1(3): 287-298.
24. Amankulor NM, Xu R, Iorgulescu JB, et al. The incidence and patterns of hardware failure after separation surgery in patients with spinal metastatic tumors[J]. *Spine J*, 2014, 14 (9): 1850-1859.

(收稿日期:2014-08-12 修回日期:2014-10-26)

(本文编辑 李伟霞)