

综述

分化型甲状腺癌脊柱转移的治疗进展

The treatment progresses of differentiated thyroid cancer spinal metastasis

欧阳汉强, 姜 亮, 宋世兵, 孟 娜, 李欣欣, 刘忠军

(北京大学第三医院骨科 100191 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.06.15

中图分类号: R736.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2014)-06-0570-04

脊柱转移瘤中, 甲状腺癌是常见的原发癌, 其中最常见的是分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)。总体上, 分化型甲状腺癌脊柱转移(Spinal Metastasis, SM)患者的生存期较长、预后较好。脊柱外科医生关注的重点是如何控制脊柱转移灶、提高患者生存质量, 同时尽可能减小外科手术的风险。近年来, 对于分化型甲状腺癌脊柱转移的临床治疗有了较大的进展, 现将目前常用的分化型甲状腺癌脊柱转移的诊断及治疗进展综述如下。

第一作者简介: 男(1988-), 住院医师, 博士在读, 研究方向: 脊柱外科

电话: (010)82267368 E-mail: ouyanghanqiang@gmail.com

通讯作者: 刘忠军 E-mail: zjliu@bjmu.edu.cn

1 诊断及预后

甲状腺癌分为分化型腺癌(乳头状癌、滤泡状癌, 占 90%)、非分化型腺癌(髓样癌, 占 5%~10%)和未分化型腺癌(<5%)^[1]。2010 年 Orita 等^[2]报告 3.7%的 DTC 发生骨转移。Rodolico 等^[3]分析 214 例 DTC 患者的肿瘤标本后提出, BRAF(V600E)基因突变和 p27(Kip1)基因的下调有可能导致乳头型 DTC 癌细胞的生长发育和远处转移。

甲状腺癌患者的 10 年生存率为 80%~95%; 而发生转移后, 10 年生存率仅为 40%; 其中 50%转移至肺, 25%转移至骨, 15%转移至肺和骨, 10%至其他部位^[4]。DTC 骨转移患者平均生存期约为 4 年, 10 年生存率为 13%~21%^[5,6]。Brown^[7]发现 DTC 肺转移预后优于骨转移, 10 年

- symptoms after cervical laminoplasty[J]. J Orthop Sci, 2009, 14(3): 279-284.
27. Sakaura H, Hosono N, Mukai Y, et al. Preservation of muscles attached to the C2 and C7 spinous processes rather than subaxial deep extensors reduces adverse effects after cervical laminoplasty[J]. Spine, 2010, 35(16): E782-786.
28. Shiraishi T. Skip laminectomy: a new treatment for cervical spondylotic myelopathy, preserving bilateral muscular attachments to the spinous processes: a preliminary report[J]. Spine J, 2002, 2(2): 108-115.
29. Kim K, Isu T, Sugawara A, et al. Selective posterior decompression of the cervical spine[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2011, 51(2): 108-112.
30. Zhang P, Shen Y, Zhang YZ, et al. Preserving the C7 spinous process in laminectomy combined with lateral mass screw to prevent axial symptom[J]. J Orthop Sci, 2011, 16(5): 492-497.
31. Chen Y, Liu XW, Chen D, et al. Surgical strategy for ossification of the posterior longitudinal ligament in the cervical spine[J]. Orthopedics, 2012, 35(8): e1231-e1237.
32. Zhang H, Sun T, Lu S, et al. Comparison of effectiveness between laminoplasty and laminectomy decompression and fusion with internal fixation for cervical spondylotic myelopathy[J]. Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2012, 26(10): 1191-1196.
33. 曹俊明, 张英泽, 申勇, 等. 全椎板减压侧块螺钉内固定治疗颈椎后纵韧带骨化症的疗效分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(10): 844-849.
34. Ohnari H, Sasai K, Akagi S, et al. Investigation of axial symptoms after cervical laminoplasty, using questionnaire survey[J]. Spine J, 2006, 6(3): 221-227.
35. Maeda T, Arizono T, Saito T, et al. Cervical alignment, range of motion, and instability after cervical laminoplasty[J]. Clin Orthop Relat Res, 2002, 401: 132-138.
36. Iizuka H, Nakagawa Y, Shimegi A, et al. Clinical results after cervical laminoplasty: differences due to the duration of wearing a cervical collar[J]. J Spinal Disord Tech, 2005, 18(6): 489-491.
- (收稿日期: 2014-03-11 修回日期: 2014-04-17)
(本文编辑 卢庆霞)

生存率超过 50%,其原因可能与骨转移灶对 ^{131}I 摄取差、对放射不如肺转移灶敏感有关。

术前明确患者预后(生存期),便于制定针对性的治疗方案;而明确病理类型及全身情况,是判断预后的先决条件。出现转移时,1%~9%的患者甲状腺原发灶未确诊或伴有其他肿瘤,因此 CT 引导下穿刺活检仍是诊断 DTC 转移的金指标^[1]。DTC-SM 病灶常见于椎体(85%),最常见于胸椎(60%~80%);其临床症状包括骨性疼痛(83%~59%)、脊髓压迫(28%)和病理性骨折(13%)^[8]。PET-CT 是最常用的判断全身转移灶的检测方法,其中 ^{124}I -PET-CT 对骨转移针对性更强^[9]。CT 有助于判断脊柱稳定性,MRI 有助于判断肿物与脊髓的关系,指导放疗与手术的选择^[8]。Orita 等^[2]研究表明,DTC 骨转移患者的良好预后与大剂量放射碘治疗相关,与手术治疗可能相关;不良预后与多脏器转移相关。

2 治疗方法

2.1 原发灶处理

首选甲状腺全切术;对于不能手术者,也可行大剂量 ^{131}I 治疗^[1,5,6]。

2.2 转移灶处理

2013 版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)的指导手册推荐了五种方法:外科干预、 ^{131}I 体内或体外放疗、动脉栓塞、二膦酸盐类药物、和靶向治疗^[4]。近几年,经皮椎体成形术和冷冻疗法也应用到此领域。其中,单发 SM 患者主要以手术治疗,多发 SM 及全身转移患者需结合外科、内科及放疗,制定个性化治疗方案。

2.2.1 外科干预

2.2.1.1 外科手术 手术是放疗的重要辅助或补充,适应证是脊柱不稳定、严重神经压迫症状和/或肿瘤对放射不敏感^[5,6]。转移瘤导致的脊髓压迫(epidural spinal cord compression, ESCC)行手术减压和固定后,74%~100%的患者可以行走,且恢复率高达 57%~82%^[10];而仅行普通放疗(conventional EBRT, cEBRT)治疗后,31%~76%的患者可以行走,仅 16%~51%可恢复行走功能。对于实体恶性肿瘤转移导致的严重脊髓受压,脊柱肿瘤研究组织(Spine Oncology Study Group)建议手术减压、术后放疗。

手术分为姑息切除术和全椎体切除术(total en-bloc spondylectomy, TES),需根据原发癌的类型、是否有内脏转移和椎体转移的数量所得的 Tomita 术前评分来选择合适的治疗方案。对于单发 DTC-SM 病灶, Tomita 评分通常 ≤ 3 分,应首选 TES;而对于多发 DTC-SM 病灶, Tomita 评分通常为 4~7 分,应首选姑息切除术;若 Tomita 评分 ≥ 8 分,则应选择保守治疗^[1,5,6]。2011 年,日

本的 Tomita^[11]团队报道 24 例 DTC-SM 患者,姑息切除者 14 例,术后的局部复发率为 57%,术后平均 41 个月再次手术,5 年生存率为 63%;TES 者 10 例,术后复发率仅为 10%,5 年生存率为 90%($P < 0.01$)。作者指出在 DTC 患者的生存期内 TES 手术可有效减少局部复发。美国 MSKCC 的 Bilsky^[12]团队提出的 NOMS 治疗框架,并着重介绍了分离手术(separation surgery)辅以放疗治疗转移瘤。NOMS 是 Neurologic(神经功能)、Oncologic(病理类型-放疗敏感性)、Mechanical(稳定性)与 Systemic(全身情况)的缩写,基于上述 4 种情况综合判断病情、决定治疗方案。分离手术指出经后路切除附件肿物,接着经椎弓根切除病椎的后半及后纵韧带,再重建脊柱稳定性;术后行立体定向放疗(stereotactic radiosurgery, SRS),其局部复发率每年低于 5%。分离手术在本质上是扩大的减压术,因彻底切除了与硬膜囊距离为 2~3mm 的所有肿物,术后可在不损害神经功能的情况下大剂量放疗残余肿瘤。2013 年,长征医院^[13]报告了 22 例 DTC-SM,随访 7 年的结果显示手术切除能显著改善神经功能,提高患者的生存质量。

此类手术并发症较多。意大利的 Boriani 等^[14]回顾性分析 134 例 TES 术(44 例 SM),其中 47 例发生了 70 个并发症(深部感染、内固定断裂、伤口裂开和血肿等)。作者指出复杂术式和肿瘤复发对并发症的发生影响最大。

2.2.1.2 动脉栓塞(embolization, EMB) 应用广泛,可阻断各类肿瘤的生长、升高白介素和减少术中失血,适用于肝癌、肾癌、甲状腺癌等各种富血性恶性肿瘤。Eustatia-Rutten^[15]为 16 例 DTC-SM 患者行 41 次动脉栓塞,24 例(59%)术后的疼痛和神经症状得到迅速但短暂的缓解;术后若结合放射治疗(ERBT 或 ^{131}I),有效期可从 6.5 个月增至 15 个月;仅 1 例产生因肿瘤坏死引起的发热和疼痛等症状。Yamazaki^[16]证明 EMB 术后 IL-6 水平升高,增强了机体的免疫力。EMB 的并发症包括疼痛、发热及穿刺部位动静脉瘘等,较少见。

2.2.1.3 经皮椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP) 通过骨水泥固化产热使肿瘤组织坏死、稳定微骨折防止椎体塌陷、毁损神经末梢缓解疼痛;适用于有椎体骨折、轴性疼痛及富血性恶性肿瘤的患者^[17]。Song 等^[18]回顾性分析 8 例 PVP 联合 ^{131}I 治疗的 DTC 骨转移患者,术后所有患者的骨痛症状都得到了迅速缓解。PVP 并发症发生率为 5%~10%,包块骨水泥渗漏、感染、过敏和出血等。Barragan-Campos 等^[19]分析了透视下 PVP 治疗的 117 例转移瘤的 304 节脊椎,共发生了 423 处渗漏,其中 332(78.5%)处为血管性渗漏,91(21.5%)处为非血管性;只有 8 例患者出现临床症状,其中 6(5.1%)例为局部血肿或神经根性疼痛,2(1.7%)例为肺栓塞(1

例死亡);并总结全身并发症原因多为血管内骨水泥渗漏,局部并发症原因多为骨水泥过敏、骨水泥压迫缺血和针管所致外伤。

2.2.1.4 冷冻疗法 可结合手术根治和免疫治疗,通过注射液氮进入肿瘤组织从而杀死癌细胞^[1,5,6]。2013 年 Murakami 等^[20]报道了 52 例 TES 手术结合冷冻疗法;术中将切下的椎板和椎体放入液氮中冷冻灭活,再被当做自体骨移植用于脊柱重建。38 例患者的 IL-12 在术后 1~3 个月内有明显增加。此方法不但能根治性切除局部肿瘤,还可增加 IL-12、提高机体的抗肿瘤免疫性,从而有效延长生存期。Maltais 等^[21]于 2010 年通过实验证明冷冻疗法可作为治疗肿瘤的一种简易方法。冷冻疗法的副作用包括液氮栓塞、局部坏死和局部神经血管结构的破坏。

2.2.2 放射治疗 ¹³¹I 是治疗 DTC 骨转移的基本疗法,适合于绝大多数对放射碘治疗敏感的患者,也是一个良好而独立的预后因素^[1,5,6]。甲状腺细胞捕捉放射碘的能力是 ¹³¹I 治疗的基础;¹³¹I 进入转移灶后可逐步释放 β 射线、破坏癌细胞。切除甲状腺后,转移灶的摄碘率升高;辅以维 A 酸和碳酸锂,可延长 ¹³¹I 的滞留时间、提高疗效。其对肺转移疗效最佳(50%缓解),骨转移(尤其是转移灶较大)疗效欠佳(7%~20%缓解)^[22]。Durante 等^[23]对 197 例骨转移患者行 ¹³¹I 治疗,头 2 年内每 3~9 个月治疗 1 次,每次 3.7GBq(100mCi),2 年后每年治疗 1 次;生存期达 10、15、20 年分别有 39 (19.8%)、23 (11.7%)、17 (8.6%)例。Schlumberger 等^[24]回顾性分析了 394 例 DTC 转移患者,其中 124 例(31.5%)对 ¹³¹I 敏感(肺转移 108 例、骨转移 16 例),其 5 年、10 年和 15 年的生存率分别为 96%、93%和 85%;而对 ¹³¹I 不敏感的 270 例患者相应的生存率仅为 37%、14%和 8%。

放射碘治疗的严重并发症包括继发白血病或其他恶性肿瘤、造血功能障碍等。Rubino 等^[25]推测每使用 3.7GBq 的 ¹³¹I 将于 10 年内在每 10000 例患者中诱发 3 例白血病和 53 例其他恶性肿瘤,故建议 ¹³¹I 的累计放射剂量应不大于 22GBq(600mCi)。

体外放疗 (external beam radiation therapy, EBRT) 适用于对 ¹³¹I 不敏感、手术不彻底、存在远处转移及老年的患者。EBRT 从以往的 1 年局部复发率高达 70%的 cEBRT 已发展为调强放疗、近距离放疗和等更为精准、强度更高的放疗。对于没有或轻微 ESCC 的转移瘤, SRS 的局部反应率高达 85%~95%。2013 年,美国纽约的 MSKCC 的 Laufer 等^[10]报告了 186 例 ESCC,分离手术 (separation surgery, 详见手术治疗部分)后行大剂量低分割 SRS (high-dose hypofractionated SRS, 分 3 个照射野, 24~30Gy), 其局部复发率每年低于 5%。对复发 SM 患者,同一团队还实施了再次或第三次的放疗;他们对 10 例 SM 复发患者行了三轮调强放疗^[26],三轮的间隔平

均为 18.5 个月,第三轮放疗后的平均生存 13 个月;累计有效放射量平均为 70.73Gy₂₂;三轮放疗后未见明显的毒副反应。Itshayek 等^[27]总结了 97 篇报道的 12929 例 SM 患者,仅 9 篇文献记录了放疗与手术间隔 5~21d;他们建议放疗与手术(无论先后顺序)的间隔时间至少 1 周,以减少伤口并发症。短期 EBRT 副作用包括皮肤红斑、干性脱皮、粘膜炎;长期 EBRT 副作用包括恶变、色素沉着和气管狭窄^[7]。

2.3 全身治疗

2.3.1 二磷酸盐类药物(如唑来膦酸) 通过抑制 DTC 诱导的破骨细胞活动,有效地减少疼痛、脊髓压迫、病理性骨折和高钙血症等骨骼相关事件 (skeletal-related events, SREs) 的发生,其疗效以 SREs 的最初发生时间和次数为指标,适用于骨质疏松及恶性肿瘤溶骨性转移引起的高钙血症和骨痛^[28]。2011 年 Orita 等^[29]回顾了 50 例 DTC 骨转移患者,接受唑来膦酸治疗的患者仅 14% 发生过 SREs,明显少于未接受治疗的患者 (50%, $P < 0.05$)。唑来膦酸的最佳剂量仍在研究中。Wexler^[6]推荐在第一年中每 3 个月使用 4mg 唑来膦酸,而后每年剂量加倍。二磷酸盐的主要的副作用是下颌骨坏死,5% 的患者在接受二磷酸盐治疗后的 4.4 年内发生过下颌骨坏死;但除非存在明确的禁忌证,否则仍强烈建议使用该类药物^[1]。

2.3.2 肿瘤小分子靶向治疗 是以病灶癌细胞内特殊结构为靶点,相对于手术、放疗和化疗等传统方法,更具有“治本”的功效。德尼单抗 (Denosumab) 是 FDA 新批准的一种人体单克隆抗体,可以抑制核因子 κB 受体活化因子配体,从而阻止破骨细胞对骨质的吸收^[3]。Fizazi 等报道 DTC-SM 患者每四周使用 120mg 的德尼单抗能有效减少 SREs,且效果优于同剂量的唑来膦酸^[30]。血管内皮细胞生长因子受体 (VEGFR) 是一种有效控制血管再生和肿瘤生长的因子,适合于对 ¹³¹I 不敏感的患者。基因治疗方案包括致癌基因沉默、肿瘤抑制因子、抗转录核糖酶治疗和慢病毒载体等^[1,6]。

随着对脊柱转移肿瘤的深入研究,针对分化型甲状腺癌脊柱转移的治疗方案,已经从简单的手术和放疗,发展为了一个结合脊柱外科、普通外科、放射科、核医学科和病理科的多学科综合诊治体系。针对不同患者采用合理的个性化治疗方案,将进一步提高分化型甲状腺癌脊柱转移的治疗效果,延长患者的生存期。

3 参考文献

1. Ramadan S, Ugas MA, Berwick RJ, et al. Spinal metastasis in thyroid cancer[J]. Head Neck Oncol, 2012, 4: 39.
2. Orita Y, Sugitani I, Matsuura M, et al. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma[J]. Surgery, 2010, 147 (3):

- 424-431.
3. Rodolico V, Cabibi D, Pizzolanti G, et al. BRAF V600E mutation and p27 kip1 expression in papillary carcinomas of the thyroid ≤ 1 cm and their paired lymph node metastases [J]. *Cancer*, 2007, 110(6): 1218-1226.
 4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thyroid Carcinoma[M]. Version 2. NCCN.org, 2013. 19-37.
 5. Muresan MM, Olivier P, Lecle`re J, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(1): 37-49.
 6. Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(8): 2296-2307.
 7. Brown AP, Greening WP, McCready VR, et al. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience [J]. *Br J Radiol*, 1984, 57(676): 323-327.
 8. Sciubba DM, Petteys RJ, Dekutoski MB, et al. Diagnosis and management of metastatic spine disease[J]. *J Neurosurg Spine*, 2010, 13(1): 94-108.
 9. Freudenberg LS, Antoch G, Jentzen W, et al. Value of (124) I-PET/CT in staging of patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Eur Radiol*, 2004, 14(11): 2092-2098.
 10. Laufer 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.
 11. Demura S, Kawahara N, Murakami H, et al. Total en bloc spondylectomy for spinal metastases in thyroid carcinoma [J]. *J Neurosurg Spine*, 2011, 14(2): 172-176.
 12. 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.
 13. Zhang D, Yin H, Wu Z, et al. Surgery and survival outcomes of 22 patients with epidural spinal cord compression caused by thyroid tumor spinal metastases [J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(3): 569-576.
 14. Boriani S, Bandiera S, Donthineni R, et al. Morbidity of en bloc resections in the spine[J]. *Eur Spine J*, 2010, 19(2): 231-241.
 15. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(7): 3184-3189.
 16. Yamazaki H, Nishimoto N, Oi H, et al. Serum interleukin 6 as a predictor of the therapeutic effect and adverse reactions after transcatheter arterial embolization[J]. *Cytokine*, 1995, 7(2): 191-195.
 17. Mendel E, Bourekas E, Gerszten P, et al. Percutaneous techniques in the treatment of spine tumors: what are the diagnostic and therapeutic indications and outcomes [J]? *Spine*, 2009, 34(22): 93-100.
 18. Song HJ, Wu CG, Xue YL, et al. Percutaneous osteoplasty combined with radioiodine therapy as a treatment for bone metastasis developing after differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2012, 37(6): 129-133.
 19. Barragan-Campos HM, Vallee JN, Lo D, et al. Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications [J]. *Radiology*, 2006, 238(1): 354-362.
 20. Murakami H, Demura S, Kato S, et al. Increase of IL-12 following reconstruction for total en bloc spondylectomy using frozen autografts treated with liquid nitrogen [J]. *Plos one*, 2013, 8(5): e64818.
 21. Maltais M, Thierry AR, Walshaw SO, et al. Cryotreatment as a simple method for cell preparation in autologous tumor cell-based vaccination[J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(3): 617-622.
 22. 郭卫. 骨转移性肿瘤外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013. 120-123.
 23. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (8): 2892-2899.
 24. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 1996, 37(4): 598-605.
 25. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(9): 1638-1644.
 26. Katsoulakis E, Riaz N, Cox B, et al. Delivering a third course of radiation to spine metastases using image-guided, intensity-modulated radiation therapy[J]. *J Neurosurg Spine*, 2013, 18(1): 63-68.
 27. Itshayek E, Yamada J, Bilsky M, et al. Timing of surgery and radiotherapy in the management of metastatic spine disease: a systematic review[J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(3): 533-544.
 28. Farooki A, Leung V, Tala H, et al. Skeletal-Related Events due to Bone Metastases from Differentiated Thyroid Cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2433-2439.
 29. Orita Y, Sugitani I, Toda K, et al. Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma[J]. *Thyroid*, 2011, 21(1): 31-35.
 30. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(10): 1564-1571.

(收稿日期:2013-12-17 末次修回日期:2014-05-08)

(本文编辑 彭向峰)