

转移性脊柱肿瘤预后的重新评估

韩 帅,毛 敏,严望军,肖建如

【关键词】 脊椎肿瘤; 肿瘤转移; 预后; 综述文献

【中图分类号】 R 733.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1672-2957(2015)05-0307-04

【DOI】 doi:10.3969/j.issn.1672-2957.2015.05.012

随着医疗技术的进步及医疗管理水平的提高,原发性肿瘤患者的生存期明显延长。随着生存期延长,临床治疗中转移性骨病(metastatic bone disease, MBD)患者增加^[1-2]。脊柱是 MBD 常见受累区域。约有 28% 的肿瘤患者会出现脊柱转移,其中 10% ~ 20% 会进展为转移性脊髓压迫(metastatic spinal cord compression, MSCC)^[3-5]。MSCC 常导致骨相关事件(skeletal related events, SREs)的发生,出现疼痛、椎体病理骨折、脊柱不稳、高钙血症及脊髓压迫等症状,进而引起神经功能障碍甚至瘫痪。严重影响患者生存质量,加速死亡进程。既往认为,出现脊柱转移是原发性肿瘤的终末期表现之一,此类患者生存期有限,既往多采取以放疗为主的治疗方法^[6]。有研究表明,靶向治疗药物可明显延长患者的无进展生存期,带有内固定的脊柱肿瘤切除术可降低术后并发症的发生率,延长生存时间和改善生存质量^[7-8]。目前认为理想的治疗是针对不同患者具体情况个体化治疗,但不同类型的原发肿瘤患者的生存时间长的可达数年,短的仅几个月。如何准确的评价患者的预期寿命一直是脊柱外科医生面临的棘手问题之一。因此,本文对近年探讨转移性肿瘤导致 MSCC 患者生存期及影响因素的文献进行归纳分析,试图为 MSCC 患者的治疗选择提供一定的依据,现综述如下。

1 经典脊柱评分系统的临床指导意义

2005 年提出的 Tokuhashi 修正评分^[9]和 2009 年提出的 Tomita 改良评分^[10]是临床最常用的评价脊柱转移癌患者预后的方法,2 种评分均从原发肿瘤病理性质、是否伴有内脏器官转移以及骨骼受累程度 3 个方面对患者的生存期进行预判。此外,

Tokuhashi 评分中还包括患者的 Karnofsky 评分、椎体累及数和患者的 Frankel 评分。由于研究本身的缺陷加上近年医疗技术的进步,上述评分变得越来越难以满足临床治疗需要。新化疗方案的应用,靶向治疗药物和双磷酸盐药物的出现极大地延长了患者的生存期,而脊柱外科技术的发展又进一步的降低了手术本身的风险。2013 年,Taboured 等^[11]回顾性分析了 148 例 MSCC 患者,发现 Tokuhashi 评分预测的准确性仅 51%,而 Tomita 评分则与预后无明显相关。建立新的针对 MSCC 患者的生存评分迫在眉睫。

1.1 Tokuhashi 评分和 Tomita 评分的不足

受研究条件所限,二者的评分均有明显的不足之处:①二者均为回顾性研究,作者先对患者进行评分,然后再根据评分分组并采取不同的治疗手段,这种做法本身就造成了选择上的偏倚。肿瘤恶性程度低,无脏器受累,骨骼受累轻的 MSCC 患者理应会有最好的预后。②2 个研究的患者数虽较多,但如按照癌种统计,则患者较少,以 Tokuhashi 为例,其研究共纳入 246 例患者,其中肺癌 48 例,乳腺癌 26 例,肾癌 24 例,肝癌 15 例,前列腺癌 15 例,直肠癌 5 例,甲状腺癌 7 例,结肠癌等均不足 10 例。如此少的样本量显然难以对预后作出正确的评价。③2 种评分系统对 MSCC 患者一般状况的评价尚存在缺陷。虽然 Tomita 与 Tokuhashi 均认为 MSCC 患者的一般状态和神经功能状态是判断是否需要手术治疗的重要依据,但均未考虑患者神经功能状态是否为急性因素所致。Frankel 评分对 Karnofsky 评分的影响十分显著,如患者因椎体压缩骨折等原因导致急性脊髓压迫入院,则入院前后患者评分会有明显差异。此类患者如能及时手术解除压迫,预后相对较好,而如果不进行手术干预,则患者极可能死于瘫痪导致的感染、血栓等并发症,而非癌症本身。④脊柱转移肿瘤与脊柱原发性肿瘤的最大区别就在于前者存在原发肿瘤病灶,从理论上来说,针对原发性肿瘤

基金项目:国家自然科学基金资助(81272035)

作者简介:韩帅(1986—),博士在读

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院骨科

通信作者:肖建如 jianruxiao83@163.com

的药物治疗才是延长患者生存时间的决定因素。单纯针对脊柱转移灶的手术目的应该是解除神经压迫, 维护脊柱稳定性, 在患者生存期内预防肿瘤原位复发。

1.2 Tokuhashi 修正评分与改良 Tomita 评分

研究表明, Tokuhashi 修正评分在预测肝癌、肾癌、前列腺癌 MSCC 患者生存期方面表现尚可, 但在肺癌、结直肠癌、乳腺癌方面则不尽如人意^[12]。而根据改良 Tomita 评分做出的预测与真实情况相去甚远, 而 Zhang 等^[13]在对 36 例 MSCC 肝癌脊柱转移患者进行多因素分析后认为 Tomita 评分是影响预后的独立因素。

2 原发肿瘤的性质对患者的预后

肺癌与结肠癌 MSCC 患者预后最差, 据文献报道, 脊柱转移发生后, 即使手术切除脊柱病灶, 非小细胞肺癌和小细胞肺癌患者中位生存期也分别只有 122 d 和 128 d^[14]。结直肠癌 MSCC 患者中位生存期仅 7 个月。如果发生 SREs, 则患者中位生存期仅 4.5 个月^[15]。其次为肾癌, 目前肾癌 MSCC 患者的寿命仅 11.3 个月^[16]。肝癌 MSCC 患者生存期与既往相比有很大提高, 30 年前肝癌 MSCC 患者的平均寿命仅 3~4 个月, 而近年研究表明, 肝癌 MSCC 患者的生存期已经延长至 2 年左右^[17-18]。前列腺癌预后较佳, 发生椎体转移后患者中位生存期为 14 个月, 但如果伴有 MSCC, 即使手术解除压迫, 患者中位生存期也仅 4 个月^[19-20]。乳腺癌发生率高居女性恶性肿瘤之首, 占有 MSCC 患者的 20%, 但乳腺癌患者预后相对较好, 中位生存时间可达 21 个月^[21-22]。甲状腺癌脊柱转移患者的预后最佳, 分化型甲状腺癌患者的 10 年生存率为 80%~95%, 即使有远处转移, 20 年生存率也可达 43%^[23]。

3 不同原发肿瘤的特异性指标

多项研究表明, 肿瘤的病理分级, 常规血清学指标以及特异性肿瘤标志物是判断患者预后的独立危险因素。Tatsui^[16]在对经历了手术治疗的 267 例患者的回顾性研究中发现, 肾癌病理 Fuhrman 分级, 决定了患者的术后生存时间。James 等^[24]与 Solomayer 等^[25]研究发现, 乳腺癌 MBD 预后与患者雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 及孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 表达情况有关, 与尼杰等^[26]的研究结果一致。研究证明, 不同分子亚型的乳腺癌远处转移机制并不相同, Lumin-A 型患者不仅无病生存期、总生存期高, 远处转移率低, 且多发生非内脏部位转移, 预后较好; 而 HER2 型和三阴性

患者远处转移率高, 而且多为内脏转移, 无病生存期、总生存期低, 预后较差^[27-28]。Albain 等^[29]根据美国西南肿瘤协作组的患者数据库进行 Cox 分析后认为, 血清乳酸脱氢酶正常的非小细胞肺癌患者预后较好。Chen 等^[12]对其治疗的 41 例肝癌患者进行回顾性研究, 认为血清白蛋白 >37 g/L, 乳酸脱氢酶 <200 U/L 的患者预后较佳。

4 针对特定肿瘤建立的新评分

Crnalic 等^[30]在对 68 例前列腺癌 MSCC 患者进行回顾性分析后, 提出了一个全新的判断前列腺 MSCC 患者预后的评分系统, 包含 4 个要素: ①激素依赖状态 (依赖 2 分, 不依赖 0 分); ②术前 Karnofsky 评分 (≥ 80 , 2 分; 70~80, 1 分; ≤ 70 , 0 分); ③内脏转移情况 (无 2 分, 有 0 分); ④术前前列腺特异抗原水平 (激素依赖组 1 分, 激素抵抗组 <200 ng/L 1 分, ≥ 200 ng/L 0 分), 患者根据评分可分为 3 组, A 组累计 0~1 分, B 组累计 2~4 分, C 组累计 5~6 分, 3 组的中位生存期分别为 3 个月, 16 个月和 61.7 个月 (仍有半数患者存活)。相较于常用的改良 Tokuhashi 评分, 新评分操作更为简便, 与前列腺癌脊柱转移患者术后生存时间相关程度更高。

5 表皮生长因子 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制剂及双磷酸盐

5.1 EGFR 抑制剂治疗特定基因型患者

EGFR 是上皮生长因子细胞增殖和信号传导的受体。文献^[31]表明在许多实体肿瘤中存在 EGFR 的高表达或异常表达。EGFR 与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂可以抑制肿瘤血管形成从而抑制肿瘤进展, 目前应用于临床治疗, 效果显著^[31]。对于 EGFR 阳性的非小细胞肺癌患者, 吉非替尼已经代替紫杉醇、顺铂等常规化疗药物成为临床一线化疗药物, 可明显延长患者无进展生存期。吉非替尼还有抑制骨吸收作用, 对脊柱转移患者, 吉非替尼能明显缓解疼痛, 诱导正常的骨形成^[32-33]。另外, 近年来针对肝癌的靶向治疗药物索拉非尼被证明可明显延长晚期肝癌患者的生存期^[17-18]。新一代的 EGFR 抑制剂苹果酸舒尼则被证明可明显提高肾癌患者的无进展生存期^[34-35]。具有类似效果的还有血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 受体单克隆抗体。曲妥珠单抗引领着乳腺癌分子靶向治疗的新时代。全球至少有 6 项随机对照临床试验以及 >15 000 例 Her-2 阳性

的乳腺癌病例证实其可显著提高患者无转移生存率和总生存率^[36]。近年, 临床使用 VEGF 抗体对结直肠癌患者进行治疗, 如贝伐单抗, 西妥昔单抗等, 均被证实有确实疗效^[37-39]。

5.2 预防和缓解恶性肿瘤导致的 SREs

双磷酸盐是一种特异性的作用于骨的二磷酸化合物, 对骨组织有高度的亲和力, 可特异性沉积在骨形成或吸收的部位, 可以通过抑制破骨细胞活性、诱导破骨细胞凋亡、抑制甲醛戊酸等机制抑制因破骨活性增加而导致的骨吸收。此外, 体外实验显示双磷酸盐还有直接抑制肿瘤细胞的的作用。此类药物可缓解恶性肿瘤引起的中到重度的骨痛, 并能明显减 SREs 的发生, Scagliotti 等^[40] 研究发现, 使用狄诺塞麦和唑来膦酸治疗非小细胞肺癌患者 702 例, 可抑制破骨细胞介导的骨质吸收及肿瘤引起的骨溶解, 生存时间延长 1.4 个月, 差异具有统计学意义。文献[15]对结直肠癌患者的三期临床试验得出了类似的结论, 支持了唑来膦酸可预防结直肠癌骨转移导致的 SREs。但也有研究认为, 虽然双磷酸盐在预防和缓解 SREs 中有一定效果, 可改善患者生存质量, 但并不能提高骨转移患者的总生存期^[41-42]。

6 En-bloc 手术

对于肿瘤原发灶经手术彻底切除, 影像学检查证实无其余转移灶的 MSCC 患者, En-bloc 手术是一个值得考虑的选择, 但手术仍有一定的风险。Murakami 等^[43] 对 6 例肺癌脊柱局部转移的患者进行 En-bloc 手术治疗后, 死于术后感染 1 例, 死于心脏病 1 例, 另外 4 例存活患者的平均生存时间为 46.3 个月。汤宇等^[44] 对非小细胞肺癌脊柱单发转移患者行 En-bloc 手术后经放疗、化疗及双磷酸盐抑制骨溶解治疗等辅助治疗后, 部分患者术后随访存活时间 >5 年。

7 小 结

由于 MSCC 发生率较低, 大规模前瞻性研究难以进行。即使原发肿瘤相同, MSCC 患者的治疗史也不尽相同, 导致回顾性队列研究也常有较大偏倚, 各研究结论差别较大。Tokuhashi 评分和 Tomita 评分提出时间较长, 随着医疗技术的进步, 预测情况与患者实际情况差异明显。但除前列腺癌外, 目前尚未出现可替代 Tokuhashi 和 Tomita 评分的独立评价体系。根据现有资料分析认为, 对每一种由实体肿瘤造成 MSCC 的患者进行独立评分是发展的趋势, 患者对于靶向治疗、双磷酸盐治疗的反应等有望成为新的评价因子。对于脊柱外科医师来说, 评价

MSCC 患者预后的手段依然有限, 在选择手术患者时仍需谨慎, 目前一般认为患者生存期 >6 周才有可能从稳定手术中获益, 生存期 >6 个月的患者才考虑行脊柱肿瘤切除术。伴有背痛的 MBD 患者可能即将会发生 MSCC 而缓慢进展的瘫痪, 数小时内发生的完全瘫痪和只有骨块压迫的 MSCC 患者是最有可能从手术中获益的人群。应及早行手术治疗, 延迟的手术效果并不理想^[45]。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007 [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1):43-66.
- [2] Manabe J, Kawaguchi N, Matsumoto S, et al. Surgical treatment of bone metastasis: indications and outcomes [J]. Int J Clin Oncol, 2005, 10(2):103-111.
- [3] Inoue T, Oh RJ, Shiom H. New approach for treatment of vertebral metastases using intensity-modulated radiotherapy [J]. Strahlenther Onkol, 2011, 187(2):108-113.
- [4] Stieler F, Wolff D, Bauer L, et al. Reirradiation of spinal column metastases: comparison of several treatment techniques and dosimetric validation for the use of VMAT [J]. Strahlenther Onkol, 2011, 187(7):406-415.
- [5] Uhl M, Sterzing F, Hahl G, et al. CT-myelography for high-dose irradiation of spinal and paraspinal tumors with helical tomotherapy: revival of an old tool [J]. Strahlenther Onkol, 2011, 187(7):416-420.
- [6] Bartels RH, van der Linden YM, van der Graaf WT. Spinal extradural metastasis: review of current treatment options [J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(4):245-259.
- [7] Falicov A, Fisher CG, Sparkes J, et al. Impact of surgical intervention on quality of life in patients with spinal metastases [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(24):2849-2856.
- [8] Lee BH, Kim TH, Chong HS, et al. Prognostic factor analysis in patients with metastatic spine disease depending on surgery and conservative treatment: review of 577 cases [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1):40-46.
- [9] Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 30(19):2186-2191.
- [10] Kawahara N, Tomita K, Murakami H, et al. Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: surgical techniques and related basic background [J]. Orthop Clin North Am, 2009, 40(1):47-63.
- [11] Tabouret E, Cauvin C, Fuentes S, et al. Reassessment of scoring systems and prognostic factors for metastatic spinal cord compression [J]. Spine J, 2015, 15(5):944-950.
- [12] Chen H, Xiao J, Yang X, et al. Preoperative scoring systems and prognostic factors for patients with spinal metastases from hepatocellular carcinoma [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(23):E1339-1346.
- [13] Zhang D, Xu W, Liu T, et al. Surgery and prognostic factors of patients with epidural spinal cord compression caused by hepatocellular carcinoma metastases: retrospective study of 36

- patients in a single center[J]. *Spine* (Phila Pa 1976), 2013, 38 (17):E1090-1095.
- [14] Hessler C, Regelsberger J, Raimund F, et al. Prognosis after surgical treatment of spinal metastases due to lung cancer[J]. *Chirurg*, 2008, 79(7):671-679.
- [15] Santini D, Tampellini M, Vincenzi B, et al. Natural history of bone metastasis in colorectal cancer; final results of a large Italian bone metastases study [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 (8):2072-2077.
- [16] Tatsui CE, Suki D, Rao G, et al. Factors affecting survival in 267 consecutive patients undergoing surgery for spinal metastasis from renal cell carcinoma[J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 20(1):108-116.
- [17] Pan JJ, Javle M, Thinn MM, et al. Critical appraisal of the role of sorafenib in the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepat Med*, 2010, 2:147-155.
- [18] Tralhão JG, Dagher I, Lino T, et al. Treatment of tumour recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Analysis of 97 consecutive patients[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(6):746-751.
- [19] Williams BJ, Fox BD, Sciubba DM, et al. Surgical management of prostate cancer metastatic to the spine[J]. *J Neurosurg Spine*, 2009, 10(5):414-422.
- [20] Cmalic S, Hildingsson C, Wikström P, et al. Outcome after surgery for metastatic spinal cord compression in 54 patients with prostate cancer[J]. *Acta Orthop*, 2012, 83(1):80-86.
- [21] Rades D, Abrahm JL. The role of radiotherapy for metastatic epidural spinal cord compression [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(10):590-598.
- [22] Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, et al. Prognostic factors predicting functional outcomes, recurrence-free survival, and overall survival after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in breast cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(1):182-188.
- [23] Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis[J]. *Am J Surg*, 1997, 174(5):474-476.
- [24] James JJ, Evans AJ, Pinder SE, et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological-radiological correlations and prognostic features[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(4):660-665.
- [25] Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 59(3):271-278.
- [26] 尼杰, 智英辉, 翟振, 等. 乳腺癌骨转移预后相关因素分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(16):30-32.
- [27] Zhu L, Loo WT, Cheng CW, et al. Possible predictive markers related to micro - metastasis in breast cancer patients[J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(5):1217-1223.
- [28] Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6):1648-1655.
- [29] Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer; an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base [J]. *J Clin Oncol*, 1990, 8(9):1563-1574.
- [30] Cmalic S, Löfvenberg R, Bergh A, et al. Predicting survival for surgery of metastatic spinal cord compression in prostate cancer; a new score [J]. *Spine* (Phila Pa 1976), 2012, 37 (26):2168-2176.
- [31] Shostak K, Chariot A. EGFR and NF- κ B: partners in cancer [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(6):385-393.
- [32] Okano Y, Nishio M. Efficacy of gefitinib in treatment of lung cancer patients with bone metastasis[J]. *Clin Calcium*, 2008, 18 (4):527-533.
- [33] Zukawa M, Nakano M, Hirano N, et al. The effectiveness of gefitinib on spinal metastases of lung cancer-report of two cases [J]. *Asian Spine J*, 2008, 2(2):109-113.
- [34] Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19):3101-3106.
- [35] Escudier B, Szczylik C, Porta C, et al. Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(6):327-337.
- [36] 柳光宇. 曲妥珠单抗用于乳腺癌辅助治疗的基本原则与策略[J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(6):412-415.
- [37] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer; the PRIME study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (31):4697-4705.
- [38] Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12):2013-2019.
- [39] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14):1408-1417.
- [40] Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7 (12):1823-1829.
- [41] Yamada K, Kohno N. Efficacy of bisphosphonates for bone pain control [J]. *Nihon Rinsho*, 2007, 65(1):152-156.
- [42] Strube A, Hoffmann J, Stepina E, et al. Sagopilone inhibits breast cancer bone metastasis and bone destruction due to simultaneous inhibition of both tumor growth and bone resorption [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(11):3751-3759.
- [43] Murakami H, Kawahara N, Demura S, et al. Total en bloc spondylectomy for lung cancer metastasis to the spine [J]. *J Neurosurg Spine*, 2010, 13(4):414-417.
- [44] 汤宇, 李博, 杨兴海, 等. 非小细胞肺癌脊柱转移治疗现状及进展[J]. *脊柱外科杂志*, 2013, 11(3):186-190.
- [45] Eastley N, Newey M, Ashford RU. Skeletal metastases-the role of the orthopaedic and spinal surgeon [J]. *Surg Oncol*, 2012, 21 (3):216-222.

(收稿日期:2014-08-15)

(本文编辑 张建芬)