

一种脊柱转移瘤治疗新策略的回顾性评估

李浩森¹, 沈靖南^{1*}, 刘少喻¹, 万 勇¹, 梁堂钊¹, Alessandro Gasbarrini², Stefano Boriani²

(1. 中山大学附属第一医院骨-显微医学部, 广东 广州, 510080; 2. 博洛尼亚 Maggiore 医院骨创伤与脊柱外科, 意大利博洛尼亚, 40100)

摘 要:【目的】回顾性评估一种新的脊柱转移瘤治疗策略——“流程表”的有效性和不足之处。【方法】研究对象为自 1996 年 2 月至 2009 年 1 月在我科接受治疗的脊柱转移性肿瘤 77 例患者, 这些患者为生存期明确的死亡病例。对每个病例按照 Tomita 脊柱转移瘤评分系统和 Tokuhashi 脊柱转移瘤评分系统(2005 年修订版)进行评分, 推断其相应的治疗方式, 并应用脊柱转移瘤治疗新策略——流程表进行治疗方式判定。将由 3 种脊柱转移瘤治疗策略所判定的治疗方式与实际治疗方式相比较, 分为实际治疗方式与判定治疗方式相一致和不一致两组。再根据流程表策略判定的治疗方式, 将病例进一步分成保守治疗、姑息手术和切除手术 3 组, 再将每组中按照实际治疗方式与判定治疗方式一致性分成两小组。然后再应用 t 检验, 一致和不一致两组间进行比较。【结果】按照 Tomita 脊柱转移瘤评分系统判定治疗 and 实际治疗的一致组生存时间(11.18 个月)虽长于不一致组(9.70 个月), 但组间无显著差异($P > 0.05$); 按照 Tokuhashi 脊柱转移瘤评分系统判定治疗 and 实际治疗的一致组生存时间和不一致组几乎相同(分别为 10.18 个月和 10.31 个月, $P > 0.05$); 而按脊柱转移瘤流程表策略判定治疗 and 实际治疗的一致组生存时间(10.62 个月)明显长于不一致组(7.70 个月, $P < 0.01$)。根据脊柱转移瘤流程表策略判定的治疗方式中, 保守治疗和姑息手术组间比较均无显著性差异($P > 0.05$), 而只有清除手术组间比较有显著性差异($P < 0.05$)。【结论】与评分系统比较, 脊柱转移瘤治疗新策略——流程表在改善患者生存时间方面的作用较明显。但该策略仍存在一定不足, 如某些评价指标准确性不很高、指标的细化程度不够等, 需进一步发展和完善。

关键词: 肿瘤; 转移; 脊柱; 治疗; 预后

中图分类号: R738.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2010)06-0822-06

Retrospective Evaluation of A New Treatment Strategy for Spinal Metastases

LI Hao-miao¹, SHEN Jing-nan^{1*}, LIU Shao-yu¹, WAN Yong¹,

LIANG Tang-zhao¹, ALESSANDRO Gasbarrini², STEFANO Boriani²

(1. Department of Orthopedics and Microsurgery, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Orthopedics and Traumatology-Spine Surgery, Ospedale Maggiore C.A. Pizzardi, Bologna 40100, Italy)

Abstract: 【Objectives】To retrospectively evaluate the efficacy of a new treatment strategy-"flow-chart" for spinal metastases and to explore the defects of the algorithm. 【Methods】This study investigated the 77 patients, who were dead and clear on survival time, treated from February 1996 to January 2009 in our department. Tomita scoring system and Tokuhashi scoring system (edition 2005) as well as flow-chart strategy were respectively applied to these cases to produce different management algorithms. The two subgroups of cases according to each algorithm were divided by comparison between the expected algorithm and the real management approach. Each group according to the different management approaches judged by flow-chart strategy were also divided into two subgroups of cases by comparison between the deduced algorithm and the real management approach. The comparisons between the two subgroups were performed by t -test. 【Results】The survival time of the cases in the same-treatment

收稿日期: 2010-03-21

基金项目: 广东省科技三项经费计划项目(2005B34001002)

作者简介: 李浩森, 博士, 从事骨外科医疗工作, 主治医师, E-mail: hamsli@sohu.com; * 通信作者: 沈靖南, 教授, 博士生导师, E-mail: shenjingnan@126.com

subgroup (11.18 months) was longer than the cases in the different-treatment subgroup (9.70 months) in the algorithm according to Tomita scoring system, but no significant difference was shown in comparison ($P > 0.05$); the survival time of the cases in the same-treatment subgroup (10.18 months) was nearly equal to the cases in the different-treatment subgroup (10.31 months) in the algorithm according to Tokuhashi scoring system ($P > 0.05$); while the survival time of the cases in the same-treatment subgroup (10.62 months) was significantly longer than the cases the different-treatment subgroup (7.70 months) in the algorithm according to the flow-chart strategy ($P < 0.01$). Among the approaches in the algorithm according to the flow-chart strategy, the comparisons between the two subgroups all showed no significant difference, except for the excisional surgery ($P < 0.05$). 【Conclusion】 The flow-chart strategy is better than the scoring system in the improvement of survival time. But this new strategy is defective in some aspects, such as some items for judgment are not exact or detailed enough. So it should be further revised.

Key words: tumor; metastasis; spine; treatment; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2010,31(6):822-827]

脊柱转移瘤治疗策略的合理性决定了治疗的效果。简单的减压手术(如椎板切除术)效果不理想,甚至不如局部放射性治疗^[1-2],而合理的手术治疗能明显地改善患者的生存时间和生存质量^[3-8]。各种不同的治疗策略在以往的文献里被提出,而现今在脊柱转移瘤治疗中被很多医生认同和采用的是 Tomita 评分系统^[5]或(和)Tokuhashi 评分系统^[9-10]。这类治疗策略的根本出发点是根据各种相关因素准确地预期患者的生存时间,从而对预期生存期较长的患者采取较为积极的肿瘤切除手术,反之则实施姑息性或保守治疗。固然,当今对于脊柱转移性肿瘤的治疗的重点还是改善患者的生存质量。但是,应该相信随着肿瘤学的不断发展和原发肿瘤治疗效果的不断改善,脊柱转移瘤患者的生存期有可能进一步延长。基于上述理念,意大利的博洛尼亚 Maggiore 医院设计开发了脊柱转移瘤治疗“流程图(flow-chart)”,并自 2002 年开始应用于临床治疗中,且已经对该策略的有效性进行了初步报告^[11],但国内外其他单位尚未充分认识和前瞻性应用该策略。本研究通过我科以往的治疗病例,回顾性客观评估“流程图”的有效性和不足之处。

1 材料和方法

1.1 一般资料

本研究资料来自中山大学附属第一医院骨科。自 1996 年 2 月至 2009 年 1 月在我科接受治疗的脊柱转移性肿瘤患者共 146 例,其中资料完整且生存期明确的死亡病例 77 例。男性 48 人,女性 29 人。平均年龄为 53 岁(23 至 81 岁)。肿瘤的

原发部位/性质见表 1。

表 1 肿瘤原发部位(性质)分布
Table 1 Profile of primary lesions

Primary lesions	cases of patients
Lung	22
Liver	6
Breast	5
Thyroid	5
Prostate	4
Nasopharynx	3
Primitive neuroectodermal tumor	3
Colorectum	2
Kidney	2
Pheochromocytoma	2
Nasal sinus	1
Leiomyoma	1
Esophagus	1
Stomach	1
Uterus	1
Unknown	16

1.2 治疗方式

实际治疗方式包括手术和保守治疗(包括PKP等姑息手段)。手术方式按照手术的范围和操作步骤分为姑息性手术和病灶切除手术,本组无整块切除病例。实际治疗方式总结见表 2。

表 2 实际治疗方式
Table 2 Approaches of real management

Management approaches	No. of patients
Conservative management	13
Palliative surgery	39
Excisional surgery	25

1.3 评价内容

定期行门诊和电话随访,所有患者的死亡时间被准确记录。根据所有患者治疗时的情况按照 Tomita 脊柱转移瘤评分系统^[5](表 3)和 Tokuhashi 脊柱转移瘤评分系统(2005 年修订版,表 4)^[10]进行评分。然后根据两种评分系统的评分结果,推断其相应的治疗方式,并参照脊柱转移瘤治疗新策略——“流程表”(Flow-chart)^[11]进行治疗方式判定。将由 3 种脊柱转移瘤治疗策略所判定的治疗方式与实际治疗方式相比较,

分别将病例分为实际治疗方式与判定治疗方式相一致组和不一致两组。分组情况见表 5。然后再将患者的生存时间按照 3 种分组方式,进行一致和不一致两组间统计学比较。为了对上述脊柱转移瘤治疗新策略进一步分析,根据该治疗策略判定的治疗方式,将病例进一步分成保守治疗、姑息手术和切除手术 3 组,再将每组中按照实际治疗方式与判定治疗方式一致性分成两小组,然后行两小组间统计学比较。进一步分组情况见表 6。

表 3 修正版 Tokuhashi 评分系统 (翻译后引用,来自参考文献 10)
Table 3 Revised Tokuhashi scoring system (Adapted from Reference 10)

Characteristic		Score
General condition (performance status)	Poor (PS 10% – 40%)	0
	Moderate (PS 50% – 70%)	1
	Good (PS 80% – 100%)	2
No. of extraspinal bone metastases foci	≥ 3	0
	1 – 2	1
	0	2
No. of metastases in the vertebral body	≥ 3	0
	2	1
	1	2
Metastases to the major internal organs	Unremovable	0
	Removable	1
	No metastases	2
Primary site of the cancer	Lung, osteosarcoma, stomach, bladder, esophagus, pancreas	0
	Liver, gallbladder, unidentified	1
	Others	2
	Kidney, uterus	3
	Rectum	4
	Thyroid, breast, prostate, carcinoid tumor	5
Palsy	Complete (Frankel A, B)	0
	Incomplete (Frankel C, D)	1
	None (Frankel E)	2

Criteria of predicted prognosis: Total Score (TS) 0 – 8 ≥ 6 months; TS 9 – 11 ≤ 6 months; TS 12 – 15 ≤ 1 year

1.4 统计方法

生存时间统计学的比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 被视为存在统计学差异的标准。统计软件为 SPSS15.0。

2 结果

2.1 三种治疗策略比较

由 3 种脊柱转移瘤治疗策略所判定的治疗方式与实际治疗方式相比较分组后,患者实际生存时间和组间比较结果见表 7。其中按照 Tomita 脊柱转移瘤评分系统判定治疗 and 实际治疗的一致组生存时间虽长于不一致组,但组间无统计学差异($P > 0.05$);按照 Tokuhashi 脊柱转移瘤评分系统判定治疗 and 实际治疗的一致组生存时间和不一致组几乎相同($P > 0.05$);而按脊柱转移瘤流程表判

表 4 Tomita 评分系统 (翻译后引用, 来自参考文献 5)

Table 4 Tomita scoring system (Adapted from Reference 5)

Prognostic factors		Prognostic Score
Primary tumor	Slow growth (breast, thyroid, etc.)	1
	Moderate growth (kidney, uterus, etc.)	2
	Rapid growth (lung, stomach, etc.)	4
Visceral mets	no	0
	treatable	2
	untreatable	4
Bone mets	solitary or isolated	1
	multiple	2

Treatment goals and surgical strategies: ①Prognostic score 2 ~ 3: Long-term local control (> 2years), Wide or Marginal excision; ②Prognostic score 4 ~ 5: Middle-term control (1 - 2years), Marginal or Intralesional excision; ③Prognostic score 6 ~ 7: Short-term control (1year), Palliative surgery; ④Prognostic score 8 ~ 10: Terminal (<1year), Supportive care.

表 5 实际治疗方式与判定治疗方式一致性分组

Table 5 Grouping by the accordance between the real treatment and the prognostic treatments

Treatment strategy	Grouping by the accordance	
	No. of patients in group with accordance	No. of patients in group without accordance
Tomita scoring system	27	50
Tokuhashi scoring system	55	22
Flow-chart	28	49

表 6 实际治疗方式与判定治疗方式一致性按新策略判定分组

Table 6 Grouping by the accordance between the real treatment and the prognostic treatment following the flow-chart

Prognostic treatment	Grouping by the accordance	
	No. of patients in group with accordance	No. of patients in group without accordance
Conservative treatment	6	27
Palliative surgery	11	12
Excisional surgery	11	10

表 7 实际治疗方式与判定治疗方式一致性分组后患者平均生存期和组间比较结果

Table 7 Comparison of postoperative survival time between the group with accordance and the group without accordance between the real treatment and the prognostic treatments

Treatment strategy	Mean survival time/months		Comparison outcome	
	Group with accordance	Group without accordance	T value	P value
Tomita scoring system	11.18	9.70	0.49	0.63
Tokuhashi scoring system	10.18	10.31	0.58	0.95
Flow-chart	14.62	7.70	2.96	0.004

定治疗和实际治疗的一致组生存时间明显长于不一致组($P < 0.01$)。

2.2 新治疗策略中不同治疗方法比较

根据脊柱转移瘤流程表判定治疗方式分组

后, 再将每组中按照实际治疗方式与判定治疗方式一致性分成两小组后, 组间比较的结果见表 8。其中保守治疗和姑息手术组间比较均无统计学差异($P > 0.05$), 而只有切除手术组间比较有统计学

表 8 按新策略判定分组后实际治疗方式与判定治疗方式一致性再分组患者平均生存期和组间比较结果
Table 8 Comparison of postoperative survival time between the group with accordance and the group without accordance between the real treatment and the prognostic treatment following the flow-chart

Treatment strategy	Mean survival time/months		Comparison outcome	
	Group with accordance	Group without accordance	T value	P value
Conservative treatment	9.54	8.04	0.44	0.67
Palliative surgery	10.19	8.60	0.72	0.48
Excisional surgery	21.82	5.71	2.56	0.028

差异($P < 0.05$)。

3 讨 论

脊柱转移瘤评分系统的提出是脊柱转移瘤治疗策略的创新性发展。Tokuhashi 等^[9]首次提出脊柱转移瘤综合评分系统,并根据评分结果指导治疗方案的选择。患者治疗策略的制定依据其预测的生存期,而生存期的预期则基于评分的结果:该系统评分 ≥ 9 时,建议手术治疗;当 ≤ 5 分时,建议姑息性治疗。2005 年,Tokuhashi 等^[10]在分析了原有评分系统的基础上制定了新的修正评分系统。2001 年,Tomita 等^[5]在对既往脊柱转移瘤病例的生存期的相关因子分析的基础上,提出了新的评分系统和相应的治疗策略。将由各项评分总和判定的预期生存期分成长生存期、中等生存期、短生存期和终末期,建议分别采取广泛切除或边缘切除、边缘或病灶内切除、姑息性手术治疗和非手术支持治疗。在较多情况下,用这类评分系统确定治疗方案可以避免“过度治疗(over-treatment)”^[12]。

然而,现有的评分系统将治疗方案的制定完全基于预计生存期之上。这种治疗策略在临床应用时经常遇到问题。例如,一个存在手术禁忌证(如严重心肺功能不全)的患者,由于按照评分系统得到的预计生存期较长,所以被判断为适合外科治疗,而对这类患者实施手术的风险很大,患者很可能死于手术过程中。此外,评分系统在指导伴有神经功能受损的患者时,其不合理性更加显而易见。因为由于肿瘤压迫所导致的急性脊髓神经功能障碍,只有得到及时减压,其功能才有可能被挽救,所以如果此类患者因为预计生存期较短,而不予实行手术减压,其结果是严重减低了患者的

生存质量,而生存期也有可能进一步缩短。包括评分系统在内的当前的很多治疗策略存在的一个共同不合理之处是:对患者预后的判断是在治疗尚未开始之前,而忽略了治疗的合理性和实施的准确性本身就是决定预后的重要条件。

基于肿瘤治疗评价学的基本理念——成功的治疗策略应尽可能延长患者的生存时间,笔者通过以往的脊柱转移瘤病例资料,对 Tomita 评分系统和 Tokuhashi 评分系统的准确性进行了回顾性检验。结果显示,按照两种评分系统判定的治疗方式,不能很好地改善本组患者的生存时间。与之相对,本研究检验的脊柱转移瘤治疗新策略——流程图判定的治疗方式,能够较好地改善本组患者的生存时间。

这一结果可能与样本量较小、取样误差等因素有关,但在一定程度上显示出两种评分系统指导临床治疗的效率不很高。这与国内有些学者的研究结果相一致^[13]。究其原因,把评分系统作为脊柱转移瘤治疗方式选择依据存在一定局限性:①患者作为治疗对象的整体性在一定程度上被忽略。患者各方面的临床特点和指标都可能对治疗决策产生影响,根据某几个量化指标作出的判断并非十分准确。②患者的个体性也没有充分考虑。个体的多样性使不同患者各个评价指标之间的关联性存在差别,这需要治疗策略具有相当的灵活性和可变性,而评分系统对所有患者都采取同一套的量化评分。③单纯强调避免“过度治疗”的同时可能造成部分患者“治疗不足(Undertreatment)”。

本研究还显示根据流程图判定患者需要接受清除性手术的准确性较高,而根据该流程图判定患者需要接受保守治疗或姑息性手术的准确性较低。这可能与样本量等因素有关,也在一定程度

上反映出该治疗新策略尚存在一定不足。分析原因,可能有以下几点:①该策略将权威的麻醉学手术风险评分——美国麻醉协会(ASA,american society of anesthesiologists)评分^[14]作为手术治疗的首要判定标准,将所有手术风险较高(ASA = 3和4)的患者判定为不具备手术条件,这样做虽然大大降低了手术的风险,但没考虑到患者全身情况也可能受脊柱肿瘤病灶的影响(如胸椎肿瘤造成心肺功能不全),其中一部分患者术中和术后经过积极处理度过危险期后,全身情况会较术前明显改善,如果这些患者得不到及时手术治疗,情况可能会进一步恶化。②该策略对辅助治疗敏感的患者采取保守治疗或姑息性手术,其中一部分有条件行病灶清除性手术的患者联合行病灶清除性手术,效果可能会更好。③该策略虽然已经考虑到个体的多样性,但仍可能忽略具体患者的个体差异(基础疾病、生理状态等等),可考虑结合量化评分使评价指标再细化一些,例如出现特定的临床指标提示下一步的治疗策略。因此,该策略还需要在临床应用中不断完善。

本研究作为对一种新的治疗策略的评价,在研究对象例数方面确实偏少,而且为回顾性研究。今后还需要前瞻性、大样本、多中心联合研究对此策略进一步评价。

参考文献:

[1] Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases: randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy [J]. J Neurosurg, 1980, 53(6): 741-774.

[2] Bednar DA, Brox WT, Viviani GR. Surgical palliation of spinal oncologic disease: a review and analysis of current approaches [J]. Can J Surg, 1991, 34(2): 129-131.

[3] Sundaresan N, Rothman A, Manhart K, et al. Surgery for solitary metastases of the spine. Rationale and

results of the treatment [J]. Spine, 2002, 27(16): 1802-1806.

[4] Harrington KD. Metastatic disease of the spine [J]. J Bone Joint Surg (Am), 1986, 68(7): 1110-1115.

[5] Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases [J]. Spine, 2001, 26(3): 298-306.

[6] Tomita K, Kawahara N, Baba H, et al. Total en bloc spondylectomy: A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors [J]. Spine, 1997, 22(3): 324-333.

[7] Sakaura H, Hosono N, Mukai Y, et al. Outcome of total en bloc spondylectomy for solitary metastasis of the thoracolumbar spine [J]. J Spinal Disord Tech, 2004, 17(4): 297-300.

[8] Liljenqvist U, Lerner T, Halm H, et al. En bloc spondylectomy in malignant tumors of the spine [J]. Eur Spine J, 2008, 17(4): 600-609.

[9] Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, et al. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis [J]. Spine, 1990, 15(11): 1110-1113.

[10] 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.

[11] Gasbarrini A, Cappuccio M, Mirabile L, et al. Spinal metastases: treatment evaluation algorithm [J]. Eur Rev Med Pharmac Sci, 2004, 8(6): 265-274.

[12] 邹学农, Grejs A, 李海声, 等. 预期寿命估计对脊柱转移瘤手术选择与预后预测的临床意义[J]. 癌症, 2006, 25(11): 1406-1410.

[13] 孙宇庆, 蔡樾伯, 荣国威. 脊柱转移瘤术前评估系统的比较[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(8): 570-574.

[14] Eichhorn JH. Prevention of intraoperative anesthesia accidents and related severe injury through safety monitoring [J]. Anesthesiology, 1989, 70(4): 572-577.

(编辑 徐杰)