



Metastatska bolezen hrbtenice

Metastatic disease of the spine

David Mernik,¹ Janez Ravnik,² Tamara Petrun³

Izvleček

Tumorji hrbtenice so primarni in sekundarni. Hrbtenica je najpogostejše mesto, kjer odkrijemo kostne metastaze. Do kar 70 % bolnikov z neoplazmo razvije metastazo v hrbtenici. Do 10 % bolnikov z neoplazmo utрпи metastatsko kompresijo hrbtenjače. Metastaze so kar 20-krat pogostejša neoplazma hrbtenice kot primarna neoplazma. Zelo pogosto je metastaza v hrbtenici prvi znak bolezni. Klinična slika je pestra in obstajajo različni pristopi k zdravljenju, ki so se precej spremenili v zadnjih letih. Revolucionarni uspeh je zdravljenje z uporabo stereotaktične radioterapije. Zdravljenje metastaz v hrbtenici je zelo pomembno in kompleksno področje, v katerem se prekriva veliko medicinskih strok in zahteva široko znanje in hitro ukrepanje. Pravilno diagnosticiranje in zdravljenje je ključnega pomena za bolnikovo kakovost življenja. Če se le ta bolezen ne prepozna in se nepravilno ali nepravočasno ukrepa, pa so posledice običajno nepopravljive.

Abstract

Tumours of the spine are either primary or secondary. The spine is the most common site where we find bone metastases. Up to 70% of patients with cancer develop a metastasis in the spine. Up to 10% of patients with cancer suffer from metastatic spinal cord compression. Metastases in the spine are 20 times more common than primary tumours. Very often they are the first sign of a systemic cancer disease that we find. The symptoms of metastatic spine disease are very varied. There are many different approaches to treatment, and there has been tremendous advancement in recent years, especially with the development of stereotactic radiotherapy. The treatment of metastatic spine disease is a very complex and important field of medicine. It takes an interdisciplinary and decisive approach to save the patient's critical spinal function. Not recognizing metastatic spinal disease or its inappropriate treatment usually has irreversible consequences.

¹ Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

² Oddelek za nevrokirurgijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

³ Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: David Mernik, e: dr.david.mernik@gmail.com

Ključne besede: rak; hrbtenica; metastaza; kirurgija; onkologija; radioterapija; hrbtenična nestabilnost; kompresija hrbtenjače

Key words: cancer; spine; metastasis; surgery; oncology; radiotherapy; spinal instability; spinal cord compression

Prispelo / Received: 29. 7. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 23. 6. 2021

Citirajte kot/Cite as: Mernik D, Ravnik J, Petrun T. Metastatska bolezen hrbtenice. Zdrav Vestn. 2022;91(3–4):117–27. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravWestn.3141>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Tumorji hrbtenice so primarni in sekundarni (metastaze). Primarni tumorji izvirajo iz hrbtenice ali pridruženih struktur. Sekundarni tumorji izvirajo iz oddaljenih organov in se širijo po krvi in zajamejo hrbtenico (1). Redko poteka metastaziranje z neposredno invazijo, limfogeno ali po cerebrospinalni tekočini (t.i. »drop metastaze«) (2). Metastaze vsebujejo celice, ki so podobne začetnemu tumorju (1). Hrbtenica je najpogostejše mesto, kjer odkrijemo kostne metastaze (3,4). Do 70 % bolnikov z neoplazmo razvije metastazo v hrbtenici (1,3-6). Do 10 % bolnikov z neoplazmo utрпи metastatsko kompresijo hrbtenjače (3-10). Metastaze so kar 20-krat pogostejša neoplazma hrbtenice kot primarna neoplazma (6).

Večina tumorjev se nahaja v ekstraduralnem prostoru (6). Največkrat je prizadeta torakalna hrbtenica (70 %), nato lumbalna (20 %) (4). Začetno anatomsko mesto metastaze v hrbtenici je posteriorni del telesa vretenca. Pedikel ni nikoli primarno mesto metastaze. Vključen je v proces širjenja po že nastali metastazi v telesu vretenca, čeprav je prvi znak metastaze, ki jo vidimo na nativni radiološki sliki, destrukcija pedikla (11). Obstajajo pa izjeme. Opisan je primer osamljene metastaze samo v spinoznem procesu vretenca (12).

Najvišja incidenca metastatske bolezni hrbtenice (MBH) je med 40. in 65. letom starosti, kar odseva v bistvu splošno incidenco raka (6). Rak prostate, rak dojke in rak pljuč so izvor pri polovici primerov vseh metastaz v hrbtenici. Sledijo rak ledvice, rak prebavil, rak ščitnice in hematološki raki (multipli mielom, limfomi) (4). Izvor metastaze lahko običajno ugotovimo že po anamnezi, vendar je pri nekaterih bolnikih metastaza v hrbtenici prvi pojav bolezni (13). Metastaza neznanega izvora je prvi pojav bolezni pri do 7 % bolnikov z rakom (14). V seriji 201 bolnika v terciarni nevrokirurški enoti v Avstriji je bila metastaza v hrbtenici prvi pojav bolezni pri kar 40,3 % bolnikov (15). Metastaze se lahko pojavijo tudi po več letih po uspešno zaključenem zdravljenju raka (1).

Če je razkroj vertebralnega telesa dovolj velik, pride do maligne kompresije hrbtenjače (MKH) (9,16,17). Izraz MKH se nanaša na kompresijo hrbtenjače in tudi na kompresijo kavde ekvine (16). Kompresijo hrbtenjače lahko kategoriziramo v dve fazi. Zgodnja faza je ozdravljiva in odseva kratko trajanj kompresije hrbtenjače, ki jo povzroči maligna masa. Značilen je edem hrbtenjače, venska kongestija in demielinizacija. A ob

dlje trajajoči kompresiji hrbtenjače pride do druge faze, ki je nepovratna. Vzrok za to je infarkt hrbtenjače. Maligna kompresija zahteva takojšnje kirurško ukrepanje ali takojšnje obsevanje pri visoko radiosenzitivnih tumorjih (mielom, limfom) (8).

2 Klinična slika

Bolečina v predelu hrbtenice je prvi in najpogostejši simptom (1,2,6). Predvsem je sumljiva bolečina v torakalnem predelu hrbtenice, kjer je degenerativna bolečina redkejša kot v lumbalnem ali cervikalnem delu hrbtenice (2). Vzrok bolečine je na začetku pritisk na periost (1). Palpacija ali perkusija prizadetega dela lahko izzove bolečino na teh mestih (2,6). Tipična bolečina zaradi neoplazije se začne postopoma, se intenzivira sčasoma, vztraja ponoči in tudi v mirovanju. Akutna bolečina, brez znane travme pa je simptom patološkega zloma (1).

Ko se bolečina poslabša s premikanjem prizadetega segmenta, govorimo o mehanski bolečini (ali aksialni bolečini). Sumljiva je za mehansko nestabilnost hrbtenice. Ta bolečina se običajno ne odziva na konzervativno zdravljenje (2,6). Raziskovalna skupina Spine Oncology Study Group je opredelila mehansko nestabilnost. Mehanska nestabilnost je izguba hrbtenične integritete (zaradi neoplastičnega procesa), ki je povezana z bolečino ob gibanju. Že ob fiziološki obremenitvi povzroči simptome ali/in je prisotna napredujoča deformacija ali/in je prisoten nevrološkim primanjkljaj (18). Če metastaza pritiska na spinalni živec, se pojavi radikularna bolečina. Radikularno bolečino lahko povzroči tudi patološki zlom (1,2,6). Pri bolniku z znanim rakom in novonastalo bolečino v hrbtenici moramo vedno predpostavljati, da gre za MBH, dokler ne izključimo te možnosti z diagnosticiranjem (6).

Drugi najpogostejši simptom je nevrološki deficit. Pojavi se mišična oslabelelost, omrtvelost občutenja in avtonomna disfunkcija (najpogosteje motnje mokrenja) (2,6). Nevrološki deficit se pojavi zaradi pritiska metastaze na hrbtenjačo, hude deformacije hrbtenice ali zloma z retropulzacijo tkiva v hrbtenični kanal (19). Pri intraduralni in intramedularni metastazi se lahko pojavi Brown-Sequardov sindrom (6).

Maligna kompresija hrbtenjače (MKH) je urgentno stanje, ki zahteva takojšnje obravnavo (9). Študije so pokazale, da se MKH prepozna zelo pozno v razvoju

bolezni. Sposobnost hoje po zdravljenju je neposredno povezana s sposobnostjo hoje ob času postavitve diagnoze. Ko bolnik ne more več hoditi, je verjetnost povrnitve funkcije minimalna, zato večina posledično potrebuje neprekinjeno nego (16). Bolniki s parezo (ampak ne s plegijo), postanejo paraplegiki že znotraj 24 ur v 28 % primerov, kar opozarja na nujnost stanja (19). V seriji 248 bolnikov s slikovno potrjeno diagnozo MKH jih je 94 % tožilo za bolečino, ki je bila lokalizirana kot hrbtina bolečina in/ali radikularna bolečina. Radikularno bolečino je navajalo 79 % bolnikov (196/248). Povprečna bolečina, opisana z vizualno analogno skalo, je bila 8/10, 29 % je navajalo bolečino 10/10. Bolečino so opisovali kot ostro, streljajočo, globoko in pekočo. Raven kompresije ni korelirala z mestom bolečine. Samo 18 % posameznikov je lahko še hodilo ob času postavitve diagnoze. 85 % bolnikov je opazilo šibkost ali težave s hojo. Povprečno trajanje šibkosti je bilo 20 dni (razpon 7–120). Ni bilo korelacije med bolečino in sposobnostjo hoje (čeprav zdravniki v klinični praksi težave s hojo velikokrat pripisujejo prav bolečini). 68 % jih je opazilo težave z občutenjem. 56 % jih je navajalo težave z uriniranjem (vsaj enkrat niso mogli opraviti mokrenja, četrtnina je navajala zastajanje urina, 15 % inkontinenco). Pri 84 % je bilo mogoče zaznati šibkost pri kliničnem pregledu, pri 58 % pa senzorično abnormalnost. Klinično ugotovljene ravni prizadetosti niso korelirale z ugotovitvami pri slikovnih preiskavah (16).

Zapoznala napotitev bolnika s simptomi, ki ima metastazo v hrbtenici, k hrbtениčnemu kirurgu je najmočnejši napovednik slabega izida zdravljenja. Bolniki z MBH, ki so bili zdravljeni elektivno, so imeli znatno boljši izid kot tisti, ki so bili zdravljeni akutno zaradi razvoja alarmantnih simptomov (nevrološki deficit, mehanska nestabilnost) MBH. Elektivna skupina je imela manj invazivne posege (52,9 % proti 13,3 %), manj izgube krvi (200 ml proti 450 ml), krajšo hospitalizacijo (7 dni proti 13 dni) in manj zapletov (26,2 % proti 48 %). To močno poudarja pomen pravočasne napotitve k specialistu (17). Več študij je opazilo zaskrbljujoči trend nesorazmerno pogostejših urgentnih napotitev na obravnavo ob koncu tedna (predvsem ob petkih), kar kaže na slabo organiziranost zdravstvenega sistema in slabo prepoznavo problema (15).

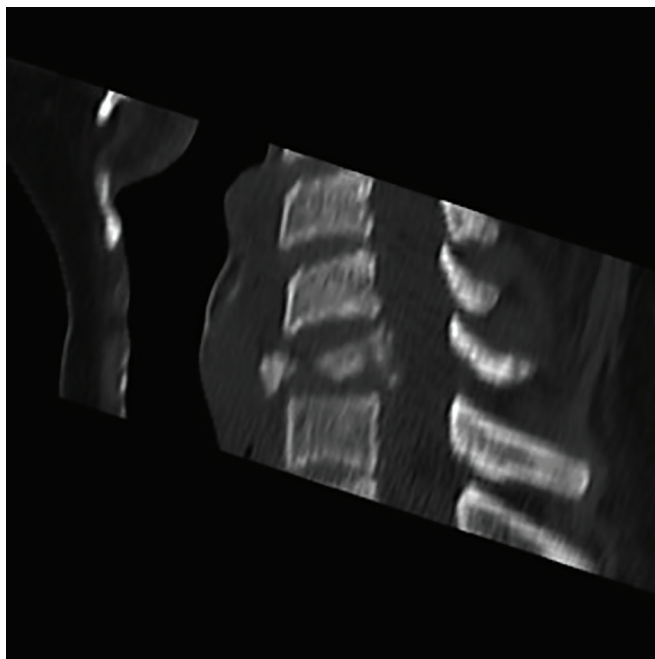
Na oddelku onkološke ortopedije na Poljskem so hospitalizirali 854 bolnikov zaradi metastaz v hrbtenici. Povprečno trajanje osnovne bolezni pred nastankom metastaze je bilo 13 mesecev (razpon 4–43 mesecev), 81 % jih je imelo patološki zlom ob sprejemu, samo 19 % jih je imelo metastatsko spremembo brez zloma (5).

3 Diagnosticiranje

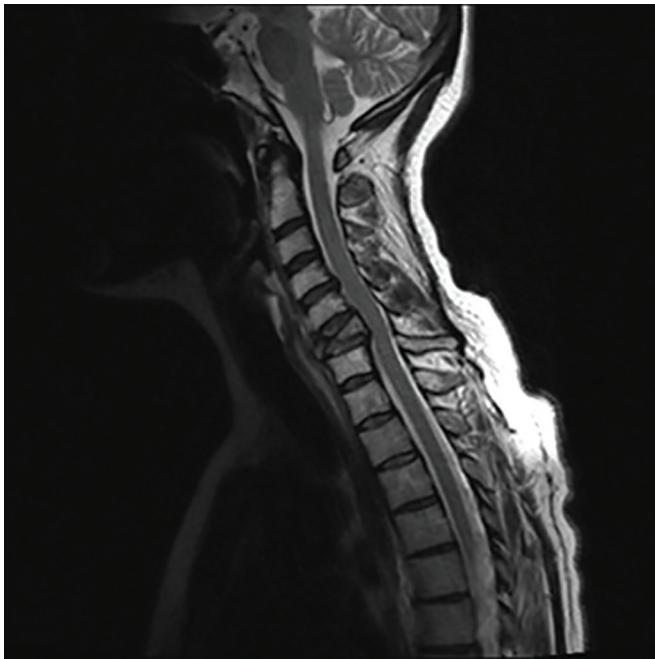
Cilj mora biti čim bolj zgodnja diagnoza MBH in ne čakanje na nedvomne klinične znake hude okvare. Pomembna je postavitve diagnoze, preden bolnik izgubi sposobnost hoje (16). Težiti bi morali k elektivnim posegom in preprečiti čezmerno število urgentnih napotitev, zato naj bo diagnostični postopek čim hitrejši (17).

Poleg anamneze in kliničnega pregleda so sestavni del diagnosticiranja slikovne preiskave (19). Nativni rentgenski posnetek je običajno prva slikovna preiskava, ki jo opravi bolnik, zaradi enostavnosti dostopa, nezahtevnosti in izjemno nizke cene preiskave (2). V študiji 248 bolnikov z maligno kompresijo hrbtenjače je nativni rentgenski posnetek pravilno napovedal raven kompresije samo pri 21 % bolnikov (16). Spremembe na rentgenski sliki so namreč opazne šele ob destruktiji več kot 50 % spongiozne kostnine vretenca (1). Erozija pedikla je prvi znak metastaze na nativnem rentgenskem posnetku (t.i. znak mežikajoče sove) (6).

Kostna scintigrafija je radiološki postopek, pri katerem uporabimo radioizotop za odkrivanje regij s povišanim remodeliranjem kostnine, s čimer zaznamo metastaze (1,2). Ima visoko občutljivost, a nizko specifičnost (pozitiven izvid dobimo tudi v primeru infekcije ali spondiloze) (1,6). V seriji 139 opravljenih scintigrafij pri bolnikih z maligno kompresijo hrbtenjače je ta preiskava natančno napovedala raven utesnitve samo v 19 % primerov (16).



Slika 1: Računalniška tomografija (CT) metastaze karcinoma dojke na ravni C6 pri 50-letni bolnici.



Slika 2: Magnetnoresonančno slikanje metastaze karcinoma dojke na ravni C6 pri 50-letni bolnici.

Računalniška tomografija (CT) je slikovna preiskava, ki je primerna za prikaz kostnih struktur in omogoča ločevanje litičnih in blastičnih sprememb (2) kot to prikazuje **Slika 1**. Pozitronska emisijska tomografija (PET) zaznava povečan metabolizem fluorodeoksiglukoze v rakavih celicah. Uporablja se v kombinaciji z računalniško tomografijo (PET/CT). Ker je draga preiskava in predstavlja radiacijsko obremenitev bolnika, naj bi se uporabila samo v primeru, da so izčrpane ostale slikovne preiskave (2). Prednost te preiskave je zgodnja prepoznavna metastatske bolezni in visoka občutljivost (2,20).

Magnetnoresonančno slikanje (MRI) je zlati standard za diagnosticiranje MBH (1,2,6,16,20). Ta metoda omogoča najboljšo oceno kostnega mozga, spinalnega kanala in odnosov metastaz do pridruženih struktur (1) kot to prikazujeta **Sliki 2** in **3**. V primerjavi z ostalimi slikovnimi metodami (nativni rentgenski posnetek, CT, nuklearne preiskave) je superiorna v natančnosti, občutljivosti in specifičnosti (2). MRI je v 98 % občutljiva in specifična preiskava za odkrivanje metastaz v vretencih (21). T2 slike, pridobljene z MRI, so uporabne za ugotavljanje kompresije hrbtenjače. Slike T1 in STIR so učinkovite pri odkrivanju fraktur. Dodajanje gadolinija (kontrastno sredstvo) omogoča boljše prepoznavo žilja in tumorske infiltracije (2). Postkontrastna supresija maščobe na sliki omogoča diferenciacijo metastaze od kostnega mozga v mejnih primerih (6). Zaradi jasne odločitve, katera slikovna preiskava je najboljša, se predpostavlja, da opravljanje nativne rentgenske slike ali scintigrafije pred MRI



Slika 3: Magnetnoresonančno slikanje metastaze pljučnega karcinoma na ravni L4 pri 56-letnem bolniku.

ni ustrezno in samo prispeva k bolj zapoznani postavitvi diagnoze (16). CT uporabimo kot alternativo MRI, kadar ima bolnik vstavljen osteosintetski material, ki bi naredil MRI sliko nepregledno zaradi slikovnih artefaktov (2).

Bolnik z mielopatijo (mišična šibkost, senzorični primanjkljaj, motnje uriniranja) in znano diagnozo raka (ali pa je zelo sumljivo, da ima raka) naj bo takoj sprejet v bolnišnično obravnavo. Bolnik z rakom in sumljivo bolečino naj opravi urgentno MRI, kadar je preiskava dostopna (6).

V primeru znane anamneze rakave bolezni je število metastaz osnovno vprašanje. V primeru metastaze neznanega izvora je za histološko potrditev diagnoze ključna biopsija. Biopsijo opravimo tudi v primeru diferencialno diagnostične nejasnosti (npr. bolnik ima dva primarna raka, sum na nerakavo bolezen) (22). To lahko opravimo na več načinov: s tankoigelnno biopsijo, navadno biopsijo z iglo, incizijsko biopsijo ali pa ekscizijsko biopsijo. Biopsijski kanal se zaseje s tumorskimi celicami, zato se pri biopsiji izogibamo nevrovaskularnim strukturam in načrtujemo biopsijski kanal tako, da se lahko odstrani ob kirurški odstranitvi metastaze (1). Če gre za metastazo neznanega izvora, poleg rutinskih laboratorijskih testov opravimo še preiskavo tumorskih označevalcev in PSA, funkcijske teste ščitnice in elektroforezo proteinov. MRI celotnega telesa, CT prsnega koša, trebuha in medenice ter PET-CT so uporabne slikovne preiskave za umeščanje primarnega tumorja. Biopsija naj bo zadnja v seriji preiskav, saj oslabi prizadeto kost in lahko vodi v patološki zlom (22,23).

4 Zdravljenje

Izjemen razvoj tehnik za zdravljenje MBH je močno otežil odločanje o pravilnem načinu zdravljenja. Obravnavana bolnika z MBH zahteva multidisciplinarni pristop in kombinirano znanje onkologa, hrbteničnega kirurga, radiologa in specialista na področju zdravljenja bolečine (24).

4.1 Sistem odločanja NOMS

Za pomoč pri izbiri terapije so razvili sistem odločanja NOMS, ki je moderen, dovršen in zanesljiv model zdravljenja bolnikov z MBH (25,26). Temelji na štirih točkah odločanja: sistemska bolezen, mehanska stabilnost, nevrolška ocena in onkološka ocena (*angl.* framework: Neurologic, Oncologic, Mechanic, Systemic, NOMS) (24). Ta sistem odločanja ima aplikativne lastnosti in omogoča multidisciplinarni pristop in stalen razvoj z uvedbo novih metod zdravljenja (26).

4.1.1 Sistemska bolezen

Bolniki z metastazami so običajno obravnavani kot neozdravljivi z zelo različno, a omejeno dobo preživetja (18). Trenutno ne obstaja dokazano učinkovita terapija MBH, ki bi omogočala ozdravitev, zato se zdravljenje usmerja v ohranjanje funkcije (27). Bolnik mora biti v tako dobrem splošnem stanju, da je sposoben prenesti načrtovane posege (26). Koristi katerega koli zdravljenja se morajo ovrednotiti glede na breme osnovne bolezni, zato morajo potencialne koristi zdravljenja pretehtati tveganja. Bolnik ima lahko tako kratko dobo preživetja, da potencialne koristi posega sploh ne doživi. Stvarne možnosti zdravljenja moramo predstaviti bolniku in z njim ovrednotiti cilje (18).

Prisotnost simptomatske sistemske bolezni v ključnih organih (možgani, pljuča, jetra) zmanjša potrebo po urgentnih posegih za minimalno prizadete bolnike z metastazo v hrbtenici. Če je bolnik v slabem splošnem stanju (status Karnofsky ≤ 40) in je predvideno preživetje ≤ 2 meseca, se odločimo za zunanje obsevanje in paliativno oskrbo, da minimaliziramo stranske učinke zdravljenja (18).

Običajno je operacija sprejemljiva, če je preživetje ocenjeno na 3 mesece ali več (2,3). Ker o operaciji odločajo kirurgi, bi le-ti morali biti dobro seznanjeni z napovednimi dejavniki, ki opredeljujejo preživetje (3). Največji vpliv na dobo preživetja ima histologija primarnega tumorja (22). Srednje preživetje ob diagnozi spinalne metastaze se močno razlikuje glede na

izvor primarnega tumorja. Najslabše srednje preživetje ima rak pljuč, to je 3,9 meseca. Rak prostate ima srednje preživetje 18,8–24 mesecev, rak ledvice 24,5 meseca. Najboljšo napoved izida ima rak dojke, to je 24–80 mesecev (27). Moramo se zavedati, da obstaja ogromna variabilnost glede preživetja tudi znotraj posameznih histoloških tipov raka. Če ima pljučni rak mutacije, ki omogočajo moderno tarčno zdravljenje, se takšnemu posamezniku preživetje podaljša od nekaj mesecev do nekaj let (24). Sposobnost hoje pred operacijo statistično pomembno vpliva na preživetje. Prisotnost multiplih metastaz, patološke frakture in cervikalna umeščenost metastaz ne vplivajo na preživetje (27).

Obstajajo številni napovedni točkovni sistemi, ki naj bi omogočali oceno preživetja. Največkrat uporabljena sta sistema Tokuhashi in Tomita, čeprav ne obstaja soglasje o najboljšem točkovniku. Obstajajo študije, ki dajejo prednost drugim točkovnim sistemom (2). Primerjava šestih napovednih sistemov (Tomita, Tokuhashi, Van der Linden, Bauer, Rades, Bollen) je ocenila, da je najbolj natančen sistem Bollen z ocenjeno 4-mesečno natančnostjo 75 % (28). Zaradi stalnega in občutnega napredka v zdravljenju osnovne bolezni (razvoj novih oblik sistemskega zdravljenja), moramo biti skeptični do uporabe točkovnih sistemov ali jih celo popolnoma opustiti (2,27,29). Ne obstajajo dokazi prvega razreda za podporo omenjenim sistemom. Ko so preverjali uporabnost teh sistemov v retrospektivnih študijah, so se le-ti izkazali namreč za nezanesljive (27).

4.1.2 Mehanska stabilnost

Bolečina zaradi metastaze v hrbtenici je bolečina zaradi tumorja (vzrok je pritisk tumorja na periost) ali mehanske narave (bolečina ob gibanju, ni bolečine v mirovanju). Mehanska bolečina je znak za možno hrbtenično nestabilnost. Pomembno je, da zdravnik posede bolnika, da oceni mehansko bolečino. Pogosta napaka zdravnikov je, da pogledajo bolnika, ko leži in ko predpostavljajo, da je brez bolečin, saj jih v ležečem položaju bolnik ne navaja (8).

Za oceno mehanske nestabilnosti hrbtenice uporabimo lestvico The Spinal Instability Neoplastic Score (SINS). To je prvi sistem za oceno nestabilnosti hrbtenice, ki temelji na dokazih in je enostavna za uporabo (22). SINS omogoča enostavno komunikacijo med različnimi kliničnimi specialisti in hrbteničnimi kirurgi (30). Občutljivost SINS za določanje nestabilne lezije in potencialno nestabilne lezije je 96 %, medtem ko je specifičnost 80 % (2). Prepoznavna nestabilnosti je namreč ključnega pomena, saj bistveno vpliva na način

zdravljenja (22). Bolniki z visoko oceno SINS (13-18), imajo jasno indikacijo za kirurško stabilizacijo in se jim občutno izboljša stanje po operaciji (24).

4.1.3 Nevrološka ocena

Nevrološka ocena vključuje klinični nevrološki pregled (znaki in simptomi mielopatije, radikulopatije, motoričnega in senzoričnega primanjkljaja) in oceno ogroženosti hrbtenjače zaradi kompresije na MRI (18). Bilsky s sodelavci je razvil lestvico, ki omogoča opredeljevanje kompresije hrbtenjače na podlagi slikovne diagnostike z MRI (31). Lestvica Bilsky je prešla v ustaljeno rabo med onkologi, ki se ukvarjajo s hrbtenico (18). Bolnik, pri katerem se razvije motorični nevrološki primanjkljaj zaradi metastaze solidnega raka, potrebuje takojšnjo kirurško dekompresijo (32). Izjema so tipi raka, ki so popolnoma radiosenzitivni (18).

4.1.4 Onkološka ocena

Onkološka ocena je iskanje najboljšega možnega zdravljenja glede na tip tumorja. Raznovrstni histološki tipi tumorjev se povsem različno uspešno zdravijo s sistemsko terapijo, operacijo ali obsevanjem (8). Obstajajo tri odločilne lastnosti tumorja: radiosenzitivnost, radiodzivnost in vaskularnost. Radiosenzitivnost je občutljivost celic raka za uničujoči učinek ionizirajočega sevanja. S tem dosežemo boljši lokalni nadzor nad tumorjem. Vpliva na izbiro odmerka obsevanja. Radiodzivnost je odsev hitrosti, s katero se tumor skrči kot odziv na obsevanje. Ta lastnost zadeva tumorje, ki povzročajo kompresijo hrbtenjače in vpliva na odločitev, ali bomo izvedli dekompresijo z obsevanjem ali pa kirurško. Vaskularnost je količina žilja, ki ga vsebuje tumor in je pomembna predvsem pri kirurškem pristopu (18).

4.2 Kortikosteroidi

Kortikosteroidi so ustaljeno zdravilo za zdravljenje metastaz v hrbtenici. Predvideva se, da pomagajo zmanjšati edem ter vnetje. Tako naj bi pomagali ob kompresiji hrbtenjače. Prav tako naj bi neposredno citotoksično učinkovali na določene hematogene tipe raka (limfom, mielom) in celo občasno na raka dojke. Odmerki in smernice za uporabo so še nedorečeni in se v praksi zelo razlikujejo (33). Pri predpisovanju kortikosteroidov izključno pri maligni kompresiji hrbtenjače je pregled literature, ki ga je opravila organizacija Cochrane, ugotovil, da ne obstajajo zadovoljivi dokazi

o koristih zdravljenja s kortikosteroidi v primerjavi s placebom. To ne velja za splošno zdravljenje metastaz v hrbtenici. Jasno je, da so visoki odmerki (96 mg deksametazona na dan) povezani z resnimi stranskimi učinki, ki jih ob nižjih odmerkih niso opazili (16–32 mg deksametazona) (34). Čeprav ni kakovostne literature na temo zdravljenja s kortikosteroidi za primer kompresije, Kumar s sodelavci po pregledu literature predlaga zdravljenje MKH z začetnim intravenskim bolusom 10 mg deksametazona, ki mu sledi 16 mg deksametazona peroralno na dan, nato postopna prekinitve uporabe kortikosteroidov kmalu po odločilnem zdravljenju (35).

4.3 Podporno zdravljenje z bisfosfonati in denosumabom

Bisfosfonati so skupina zdravil, ki zavirajo delovanje osteoklastov in tako zmanjšajo osteolizo, ki jo stimulira metastaza v hrbtenici. Zmanjšajo tveganje za patološki zlom, blažijo litično bolečino in preprečujejo hiperkalcemijo (2). Bisfosfonati zmanjšajo smrtnost ob kostnih metastazah in prav tako izboljšajo kakovost življenja. So tudi dokazano stroškovno učinkoviti. Učinkovina denosumab se je izkazala za nekoliko učinkovitejše zdravilo v primerjavi z zoledronsko kislino (36).

4.4 Sistemska terapija

Sistemska zdravljenje je sestavni del dolgoročnega obvladovanja metastaz v hrbtenici. Terapija se razlikuje glede na histološki tip tumorja (2). Redko se uporablja kot samostojno zdravljenje, razen v primeru visoko kemosenzibilnih tumorjev, kot so limfom, seminom in nevroblastom (33). Onkologija je izredno napredovala pri zdravljenju raka, genetska analiza s tarčno terapijo pa pomeni revolucijo pri zdravljenju določenih tipov raka in je občutno podaljšala pričakovano preživetje bolnikov (24,25,29,30,37). Zaradi ogromnih kliničnih aplikacij sistemske terapije je pomembno, da so hrbtenični kirurgi seznanjeni z novimi dognanji na področju sistemskega zdravljenja raka (30).

4.5 Radioterapija

Radioterapija je osnovno zdravljenje bolnikov z metastazami v hrbtenici. Doseže olajšanje bolečine in lokalno kontrolo rasti tumorja oziroma njegovo zmanjšanje (2,18,33). Lahko gre za samostojno zdravljenje ali za zdravljenje v kombinaciji s kirurškimi posegi ali drugim zdravljenjem. Skoraj vsi primeri so zdravljeni z radioterapijo v različnih oblikah: radioterapija z

zunanjim obsevanjem, stereotaktična radioterapija in stereotaktična radiokirurgija (18).

Največkrat se uporabi radioterapija z zunanjim obsevanjem (18,33). Pri njej se obseva določeni del telesa, ki vključuje tudi zdravo tkivo. Ker se ob tem obseva hrbtenjača (visoko občutljiva na sevanje), je odmerek omejen (21). Radioterapija z zunanjim obsevanjem se izvaja v eni ali več frakcijah. Terapija zgolj z eno frakcijo ima trikrat večjo verjetnost, da bo potrebno ponovno obsevanje kot frakcionirano obsevanje. Obstajajo dokazi, da več frakcij nudi boljšo lokalno kontrolo kot obsevanje z eno frakcijo (18). Bolniki z ocenjenim dobrim preživetjem bi morali prejeti več frakcij in bi jih morali dolgoročno slediti (34). Za izvajanje radioterapije z zunanjim obsevanjem je ključnega pomena poznavanje radiosenzitivnosti tumorjev (18). Tumorji, ki se dobro odzovejo na radioterapijo z zunanjim obsevanjem, so hematološki tipi raka ter določeni solidni tumorji (rak dojke, rak prostate in germinomi). Pri radiorezistentnih tumorjih (rak ledvic, kolorektalni rak, maligni melanom, sarkom, rak ščitnice, hepatocelularni rak, nedrobnocelični rak pljuč) dosežemo lokalni nadzor v manj kot 50 % (24,30,33). Pri MKH pri radiosenzitivnih tumorjih je radioterapija z zunanjim obsevanjem odlična samostojna terapija za razrešitev kompresije, pri drugih histologijah pa je manj uspešna (24).

Stereotaktična radiokirurgija in stereotaktična radioterapija sta izraza, ki se lahko uporabljata izmenjaje v kontekstu zdravljenja spinalnih metastaz (2). Stereotaktično kirurgijo so razvili na Švedskem za zdravljenje metastaz centralnega živčnega sistema. Ko so isto načelo uporabili 20 let kasneje za zdravljenje patologije zunaj centralnega živčnega sistema, so to tehniko poimenovali stereotaktična radioterapija (38). Gre za zdravljenje, ki aplicira visoke odmerke natančno pod vodstvom slikovnih naprav. Običajno uporabimo 1 – 5 frakcij (2). V primerjavi z običajnim obsevanjem lahko apliciramo trikrat večjo biološkoefektivni odmerek obsevanja in ob tem ne poškodujemo vitalnih struktur ob metastazi (18). Te nove tehnike obsevanja omogočajo trajno kontrolo vseh metastaz ne glede na tip histologije in so tako praktično izkoreninile koncept radiorezistentnih tumorjev. Statistične analize poročajo o do 98-odstotno uspešnem lokalnem obvladovanju 4 leta po zdravljenju (39). Pri maligni kompresiji hrbtenjače je trenutno nevarnost nevrološke poškodbe prevelika (zaradi bližine vitalnih struktur) za uporabo stereotaktičnega obsevanja (24). V primerih brez MKH se stereotaktično obsevanje lahko uporabi kot definitivno zdravljenje (25).

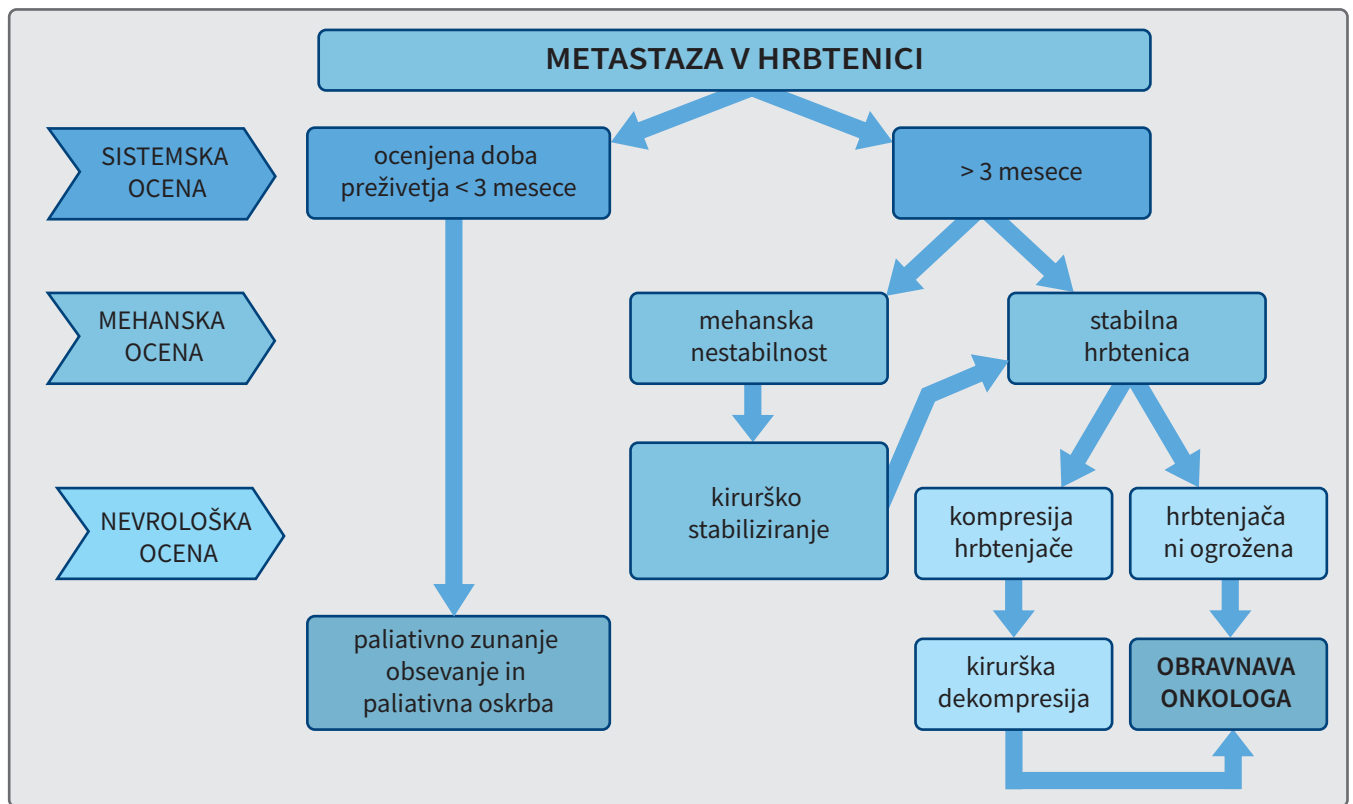
4.6 Kirurgija

Kirurški pristop k zdravljenju MBH se je v zadnjih desetletjih dramatično spremenil. Ustaljena kirurška praksa pred koncem 20. stoletja je bila posteriorna dekompresija (laminektomija), a je vodila v slabe rezultate zdravljenja. Ker je kompresija hrbtenjače zaradi metastaze ventralna, takšen poseg sploh ni odpravil vzroka težave, temveč je povzročil dodatno nestabilnost hrbtenice. Kasneje so razvili dekompresijo z ventralno resekcijo tumorja (2,7,8,27,29). Osnova kirurškega zdravljenja metastaz hrbtenice je odstranjevanje/zmajševanje tumorske mase in sprostitev pritiska na nevrhalno tkivo, čemur sledi učvrstitev z vstavitvijo instrumentov (40) kot to prikazuje Slika 4.

Patchell s sodelavci je leta 2005 objavil prelomno študijo, v kateri je dokazal izrazito boljši izid zdravljenja maligne kompresije hrbtenjače v skupini, ki se je zdravila z dekompresijskim kirurškim posegom, ki mu je sledila radioterapija, v primerjavi s skupino, ki se je zdravila samo z radioterapijo. Predvsem je bil



Slika 4: Rentgen (RTG) slika stanja po operaciji (zadnji pristop, dekompresija spinalnega kanala, učvrstitev na več ravneh in vertebroplastika prizadetega telesa vretenca) zaradi metastaze pljučnega karcinoma na ravni L4 pri 56-letnem bolniku.



Slika 5: Algoritem obravnave metastaz v hrbtenici.

nevrološki izid izrazito boljši (sposobnost hoje 62 % vs. 19 %). Iz študije so izključili radiosenzitivne tumorje (41). Študijo so potrdile tudi kasnejše raziskave (33).

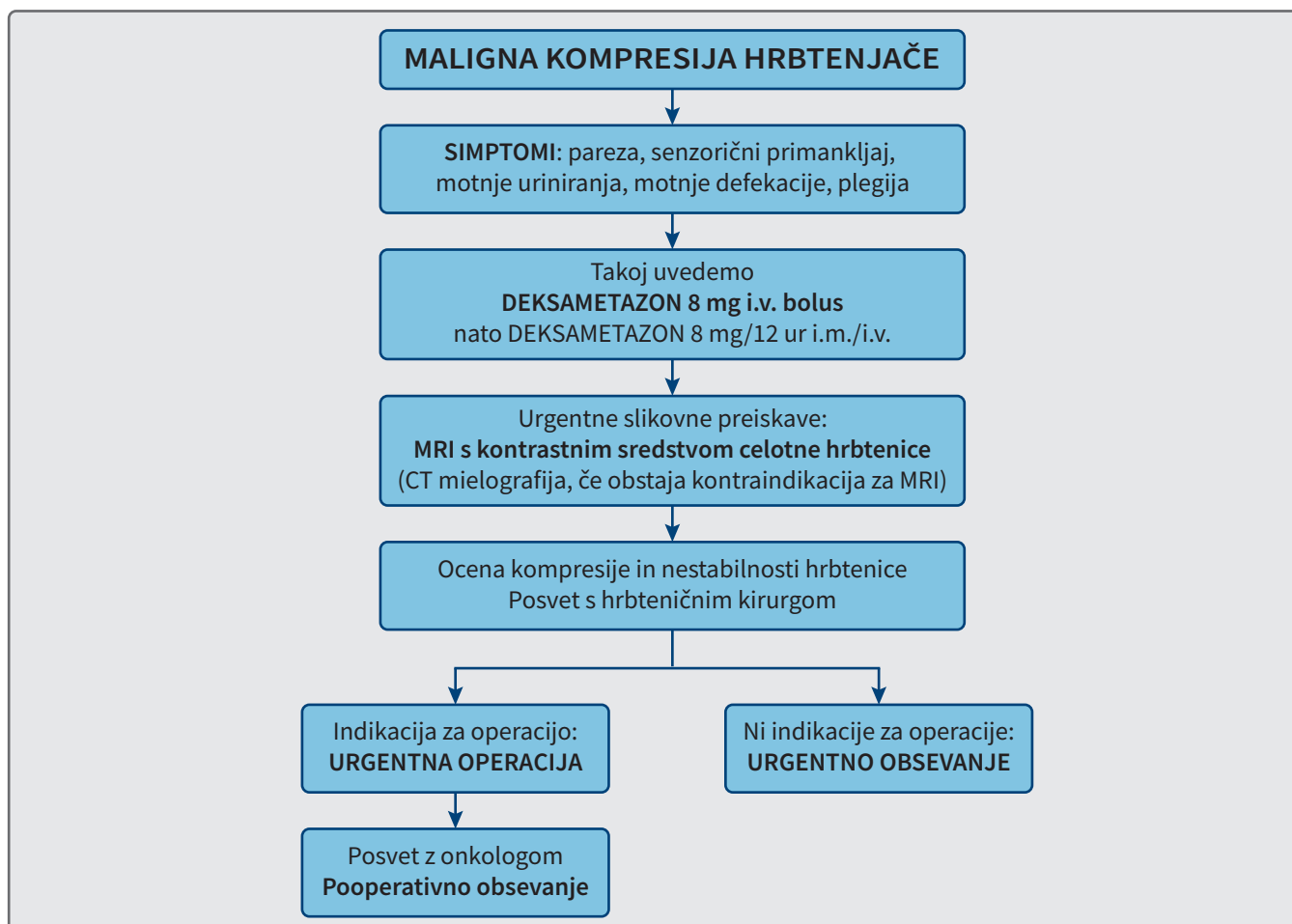
Kirurško zdravljenje v svojem bistvu ni onkološko, kar pomeni, da kirurški poseg sam po sebi ne omogoča lokalne ozdravitve. Stopnja ponovitve bolezni v eni seriji bolnikov je bila izredno visoka (96 % v 4 letih) (42). Kaloostian s sodelavci je objavil analizo različnih kirurških posegov za zdravljenje MKH: laminektomija z radioterapijo ali brez nje je dosegla nevrološko izboljšanje v 46 %, laminektomija z radioterapijo in posteriorno stabilizacijo v 62 %, anteriorna dekompresija s stabilizacijo pa je bila najuspešnejša z nevrološkim izboljšanjem v 68 % primerov (19).

Bolniki z dobro sistemsko kontrolo bolezni in eno samo metastazo so primerni kandidati za t. i. resekcijo *en bloc*. Pri raku ščitnice in ledvic je verjetno celo ustrežnejše opraviti tak poseg zaradi izrazite vaskularnosti metastaz, saj je pristop v samo spremembo tvegan. V primeru feokromocitoma je t.i. *en bloc* pristop prav tako ustrežnejši zaradi nevarnosti, da pride do simpatikomimetičnega učinka (8). Kwon s sodelavci je pokazal, da je pri bolnikih, ki so odzivni na adjuvantno terapijo, s totalno resekcijo znatno boljše preživetje v primerjavi z bolniki, ki so jim napravili subtotalno

resekcijo. V primeru neodzivnosti na adjuvantno terapijo obseg resekcije ne vpliva na preživetje (43).

Separacijska kirurgija je poseg za zdravljenje MKH, pri katerih se resekcija tumorja omeji na odstranitev dela tumorja, ki je v stiku z nevalnimi elementi, pri čemer se ustvari 2–3 mm velik prostor med tumorjem in hrbtenjačo. To omogoča varno stereotaktično obsevanje 2–4 tedna po operaciji (2). Cilj je doseči dekompresijo 360°, ki omogoča popolno ekspanzijo dure in živčnih korenin. Nepopolna separacija je bolj povezana s ponovitvijo bolezni (18,24). Transpedikularni pristop pa je optimalen (33). Zaradi destabilizacije hrbtenice ob posegu je treba hkrati kirurško stabilizirati hrbtenico (18). Ob uporabi separacijske kirurgije z obsevanjem (hipofrakcionirana terapija) so opazili lokalno napredovanje tumorja samo v 4,1 % po enem letu (44).

Jasne indikacije za kirurški poseg so mehanska nestabilnost, maligna kompresija hrbtenjače zaradi radiorezistentnega tumorja, priprava na stereotaktično obsevanje (separacijska kirurgija) in lokalno nadziranje tumorja v primeru, da ne moremo uporabiti radioterapije (18). Zapleti in potrebe po ponovni operaciji so očitni problem kirurgije, kar moramo upoštevati, ko se odločamo za kirurški poseg (33).



Slika 6: Algoritem obravnave metastatske kompresije hrbtenjače.

Vertebroplastika in kifoplastika sta minimalno invazivna posega, ki se uporabljata za zdravljenje patoloških zlomov pod pogojem, da je hrbtenica stabilna (2,7,18). Kaloostian s sodelavci v metaanalizi navaja, da vertebroplastika doseže izboljšanje mobilnosti v 62 % in izboljšanje bolečine v 91 %. V isti analizi poroča o kifoplastiki, ki nudi izboljšanje mobilnosti v 69 % in izboljšanje bolečine v 93 % (19).

Itshayek s sodelavci je opravil pregled literature na temo časovne kombinacije radioterapije s kirurgijo. Ugotovili so, da je uporaba radioterapije varna vsaj en teden pred posegom ali po njem (45).

5 Predlagani algoritem obravnave s strani avtorjev

Jasno je, da je izrednega pomena hitra in pravilna obravnava bolnika z MBH. Bolnik z anamnezo maligne bolezni in sumljive bolečine naj opravi MRI

čimprej. Bolnik, ki ima mielopatijo (mišična šibkost, senzorični primanjkljaj, motnje uriniranja ali defekacije) z znano diagnozo maligne bolezni, naj se takoj sprejme v bolnišnično obravnavo ter naj takoj opravi MRI celotne hrbtenice s kontrastnim sredstvom (zaradi izključitve kompresije hrbtenjače na več ravneh). Ob sumu na MHK se mora bolniku uvesti terapija proti edemu s kortikosteroidi (deksametazon 8mg i.v. bolus, nato deksametazon 8mg/12 ur i.v./i.m./p.o.). Na podlagi slikovne diagnostike, predvidene napovedi izida in posveta s hrbtencičnim kirurgom sledi nadaljnje zdravljenje. Pravilno postopanje pri obravnavi pacienta z metastazo v hrbtenici obrazloži algoritem, ki je predstavljen v Sliki 5. Kako ukrepati v primeru maligne kompresije hrbtenjače pa je opredeljeno v Sliki 6.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Ciftdemir M, Kaya M, Selcuk E, Yalniz E. Tumors of the spine. *World J Orthop.* 2016;7(2):109-16. DOI: [10.5312/wjo.v7.i2.109](https://doi.org/10.5312/wjo.v7.i2.109) PMID: [26925382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26925382/)
- Yurter AJ, Sciubba DM. Management of Metastatic Spine Disease. *JSM Neurosurg Spine.* 2014;2(2):1020.
- Choi D, Crockard A, Bunger C, Harms J, Kawahara N, Mazel C, et al.; Global Spine Tumor Study Group. Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. *Eur Spine J.* 2010;19(2):215-22. DOI: [10.1007/s00586-009-1252-x](https://doi.org/10.1007/s00586-009-1252-x) PMID: [20039084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20039084/)
- Klimo P, Schmidt MH. Surgical management of spinal metastases. *Oncologist.* 2004;9(2):188-96. DOI: [10.1634/theoncologist.9-2-188](https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-2-188) PMID: [15047923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15047923/)
- Guzik G. Current Incidence of Different Morphological Types of Malignant Metastases to the Spine Based on Magnetic Resonance Imaging. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2017;19(2):137-44. DOI: [10.5604/15093492.1238001](https://doi.org/10.5604/15093492.1238001) PMID: [28508764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28508764/)
- Perrin RG, Laxton AW. Metastatic spine disease: epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurg Clin N Am.* 2004;15(4):365-73. DOI: [10.1016/j.nec.2004.04.018](https://doi.org/10.1016/j.nec.2004.04.018) PMID: [15450871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15450871/)
- Fridley JS, Hepel JT, Oyelese AA. Current Treatment of Metastatic Spine Tumors - Surgery and Stereotactic Radiosurgery. *R I Med J* (2013). 2017;100(6):18-20. PMID: [28564663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28564663/)
- Galgano M, Fridley J, Oyelese A, Telfian A, Kosztowski T, Choi D, et al. Surgical management of spinal metastases. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(5):463-72. DOI: [10.1080/14737140.2018.1453359](https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1453359) PMID: [29560739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29560739/)
- L'espérance S, Vincent F, Gaudreault M, Ouellet JA, Li M, Tosikyan A, et al.; Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Treatment of metastatic spinal cord compression: ceo review and clinical recommendations. *Curr Oncol.* 2012;19(6):e478-90. DOI: [10.3747/co.19.1128](https://doi.org/10.3747/co.19.1128) PMID: [23300371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23300371/)
- Maccauro G, Spinelli MS, Mauro S, Perisano C, Graci C, Rosa MA. Physiopathology of spine metastasis. *Int J Surg Oncol.* 2011;2011:107969. DOI: [10.1155/2011/107969](https://doi.org/10.1155/2011/107969) PMID: [22312491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22312491/)
- Algra PR, Heimans JJ, Valk J, Nauta JJ, Lachniet M, Van Kooten B. Do metastases in vertebrae begin in the body or the pedicles? Imaging study in 45 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;158(6):1275-9. DOI: [10.2214/ajr.158.6.1590123](https://doi.org/10.2214/ajr.158.6.1590123) PMID: [1590123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1590123/)
- Demirçay E, Civelek E, Demiralay E. Solitary spinous process metastasis: a case report. *Ekleml Hastalik Cerrahisi.* 2013;24(1):58-61. DOI: [10.5606/ehc.2013.14](https://doi.org/10.5606/ehc.2013.14) PMID: [23441745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23441745/)
- Iizuka Y, Iizuka H, Tsutsumi S, Nakagawa Y, Nakajima T, Sorimachi Y, et al. Diagnosis of a previously unidentified primary site in patients with spinal metastasis: diagnostic usefulness of laboratory analysis, CT scanning and CT-guided biopsy. *Eur Spine J.* 2009;18(10):1431-5. DOI: [10.1007/s00586-009-1061-2](https://doi.org/10.1007/s00586-009-1061-2) PMID: [19533181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19533181/)
- Buyukbecici O, Karakurum G, Tutar E, Gulec A, Arpacioğlu O. Biopsy of vertebral tumour metastasis for diagnosing unknown primaries. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2010;18(3):361-3. DOI: [10.1177/230949901001800321](https://doi.org/10.1177/230949901001800321) PMID: [21187552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21187552/)
- Debono B, Braticević C, Sabatier P, Dutertre G, Latorzeff I, Hamel O. The "Friday peak" in surgical referrals for spinal metastases: lessons not learned. A retrospective analysis of 201 consecutive cases at a tertiary center. *Acta Neurochir (Wien).* 2019;161(6):1069-76. DOI: [10.1007/s00701-019-03919-z](https://doi.org/10.1007/s00701-019-03919-z) PMID: [31037499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31037499/)
- Levack P, Graham J, Collie D, Grant R, Kidd J, Kunkler I, et al.; Scottish Cord Compression Study Group. Don't wait for a sensory level—listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2002;14(6):472-80. DOI: [10.1053/clon.2002.0098](https://doi.org/10.1053/clon.2002.0098) PMID: [12512970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12512970/)
- van Tol FR, Choi D, Verkooijen HM, Oner FC, Verlaan JJ. Delayed presentation to a spine surgeon is the strongest predictor of poor postoperative outcome in patients surgically treated for symptomatic spinal metastases. *Spine J.* 2019;19(9):1540-7. DOI: [10.1016/j.spinee.2019.04.011](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2019.04.011) PMID: [31005624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005624/)
- Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, Rhines LD, Gemmete JJ, Chaudhary N, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):e720-30. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30612-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30612-5) PMID: [29208438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29208438/)
- Kaloostian PE, Yurter A, Zadnik PL, Sciubba DM, Gokaslan ZL. Current paradigms for metastatic spinal disease: an evidence-based review. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(1):248-62. DOI: [10.1245/s10434-013-3324-8](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3324-8) PMID: [24145995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24145995/)
- Andreula C, Murrone M. Metastatic disease of the spine. *Eur Radiol.* 2005;15(3):627-32. DOI: [10.1007/s00330-004-2627-3](https://doi.org/10.1007/s00330-004-2627-3) PMID: [15696290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15696290/)
- Mossa-Basha M, Gerszten PC, Myrehaug S, Mayr NA, Yuh WT, Jabehdar Maralani P, et al. Spinal metastasis: diagnosis, management and follow-up. *Br J Radiol.* 2019;92(1103):20190211. DOI: [10.1259/bjr.20190211](https://doi.org/10.1259/bjr.20190211) PMID: [31322920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322920/)
- Szendrői M, Antal I, Szendrői A, Lazáry Á, Varga PP. Diagnostic algorithm, prognostic factors and surgical treatment of metastatic cancer diseases of the long bones and spine. *EFORT Open Rev.* 2017;2(9):372-81. DOI: [10.1302/2058-5241.2.170006](https://doi.org/10.1302/2058-5241.2.170006) PMID: [29071122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29071122/)
- Hanc M, Ravnik J, Movrin I, Kavalarić R, Rečnik G. Prikaz bolnika z zasevkom v telesu vretenca L1 nejasnega izvora. *Onkologija.* 2013;17(2):149-52.
- Laufer I, Bilsky MH. Advances in the treatment of metastatic spine tumors: the future is not what it used to be. *J Neurosurg Spine.* 2019;30(3):299-307. DOI: [10.3171/2018.11.SPINE18709](https://doi.org/10.3171/2018.11.SPINE18709) PMID: [30835704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835704/)
- Barzilai O, Fisher CG, Bilsky MH. State of the Art Treatment of Spinal Metastatic Disease. *Neurosurgery.* 2018;82(6):757-69. DOI: [10.1093/neuros/nyx567](https://doi.org/10.1093/neuros/nyx567) PMID: [29481645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29481645/)
- Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist.* 2013;18(6):744-51. DOI: [10.1634/theoncologist.2012-0293](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0293) PMID: [23709750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23709750/)
- Yao A, Sarkiss CA, Ladner TR, Jenkins AL. Contemporary spinal oncology treatment paradigms and outcomes for metastatic tumors to the spine: A systematic review of breast, prostate, renal, and lung metastases. *J Clin Neurosci.* 2017;41:11-23. DOI: [10.1016/j.jocn.2017.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.04.004) PMID: [28462790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28462790/)
- Bollen L, Wibmer C, Van der Linden YM, Pondaag W, Fiocco M, Peul WC, et al. Predictive Value of Six Prognostic Scoring Systems for Spinal Bone Metastases: An Analysis Based on 1379 Patients. *Spine.* 2016;41(3):E155-62. DOI: [10.1097/BRS.0000000000001192](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001192) PMID: [26866742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866742/)
- Fridley J, Gokaslan ZL. The evolution of surgical management for vertebral column tumors. *J Neurosurg Spine.* 2019;30(4):417-23. DOI: [10.3171/2018.12.SPINE18708](https://doi.org/10.3171/2018.12.SPINE18708) PMID: [30933909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30933909/)
- Barzilai O, Boriani S, Fisher CG, Sahgal A, Verlaan JJ, Gokaslan ZL, et al. Essential Concepts for the Management of Metastatic Spine Disease: What the Surgeon Should Know and Practice. *Global Spine J.* 2019;9(1):98S-107S. DOI: [10.1177/2192568219830323](https://doi.org/10.1177/2192568219830323) PMID: [31157152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157152/)
- Bilsky MH, Laufer I, Fournier DR, Groff M, Schmidt MH, Varga PP, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine.* 2010;13(3):324-8. DOI: [10.3171/2010.3.SPINE09459](https://doi.org/10.3171/2010.3.SPINE09459) PMID: [20809724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809724/)
- Laufer I, Zuckerman SL, Bird JE, Bilsky MH, Lazáry Á, Quraishi NA, et al. Predicting neurologic recovery after surgery in patients with deficits secondary to MESCC: systematic review. *Spine.* 2016;41(3):S224-30. DOI: [10.1097/BRS.0000000000001827](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001827) PMID: [27488300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488300/)
- Yahanda AT, Buchowski JM, Wegner AM. Treatment, complications, and outcomes of metastatic disease of the spine: from Patchell to PROMIS. *Ann Transl Med.* 2019;7(10):216. DOI: [10.21037/atm.2019.04.83](https://doi.org/10.21037/atm.2019.04.83) PMID: [31297381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31297381/)
- George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9). DOI: [10.1002/14651858.CD006716.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006716.pub3) PMID: [26337716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26337716/)

35. Kumar A, Weber MH, Gokaslan Z, Wolinsky JP, Schmidt M, Rhines L, et al. Metastatic Spinal Cord Compression and Steroid Treatment: A Systematic Review. *Clin Spine Surg.* 2017;30(4):156-63. DOI: [10.1097/BSD.0000000000000528](https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000528) PMID: 28437329
36. Andronis L, Goranitis I, Bayliss S, Duarte R. Cost-Effectiveness of Treatments for the Management of Bone Metastases: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(3):301-22. DOI: [10.1007/s40273-017-0595-0](https://doi.org/10.1007/s40273-017-0595-0) PMID: 29224174
37. Choi D, Bilsky M, Fehlings M, Fisher C, Gokaslan Z. Spine Oncology-Metastatic Spine Tumors. *Neurosurgery.* 2017;80(3S):S131-7. DOI: [10.1093/neuros/nyw084](https://doi.org/10.1093/neuros/nyw084) PMID: 28350950
38. Bijlani A, Aguzzi G, Schaal DW, Romanelli P. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy cost-effectiveness results. *Front Oncol.* 2013;3:77. DOI: [10.3389/fonc.2013.00077](https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00077) PMID: 23580234
39. Yamada Y, Katsoulakis E, Laufer I, Lovelock M, Barzilai O, McLaughlin LA, et al. The impact of histology and delivered dose on local control of spinal metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Focus.* 2017;42(1):E6. DOI: [10.3171/2016.9.FOCUS16369](https://doi.org/10.3171/2016.9.FOCUS16369) PMID: 28041329
40. Ahangar P, Aziz M, Rosenzweig DH, Weber MH. Advances in personalized treatment of metastatic spine disease. *Ann Transl Med.* 2019;7(10):223. DOI: [10.21037/atm.2019.04.41](https://doi.org/10.21037/atm.2019.04.41) PMID: 31297388
41. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9486):643-8. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)66954-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66954-1) PMID: 16112300
42. Klekamp J, Samii H. Surgical results for spinal metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 1998;140(9):957-67. DOI: [10.1007/s007010050199](https://doi.org/10.1007/s007010050199) PMID: 9842434
43. Kwon YM, Kim KS, Kuh SU, Chin DK, Jin BH, Cho YE. Survival rate and neurological outcome after operation for advanced spinal metastasis (Tomita's classification > or = type 4). *Yonsei Med J.* 2009;50(5):689-96. DOI: [10.3349/ymj.2009.50.5.689](https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.5.689) PMID: 19881974
44. Laufer I, Iorgulescu JB, Chapman T, Lis E, Shi W, Zhang Z, 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 Neurosurg Spine.* 2013;18(3):207-14. DOI: [10.3171/2012.11.SPINE12111](https://doi.org/10.3171/2012.11.SPINE12111) PMID: 23339593
45. Itshayek E, Yamada J, Bilsky M, Schmidt M, Shaffrey C, Gerszten P, et al. Timing of surgery and radiotherapy in the management of metastatic spine disease: a systematic review. *Int J Oncol.* 2010;36(3):533-44. PMID: 20126972