

## ·非血管介入 Non-vascular intervention·

组织间近距离  $^{125}\text{I}$  放射性粒子治疗转移瘤硬膜外脊髓压迫症 16 例

陆 健, 张丽云, 王忠敏, 滕皋军, 陈克敏, 陈志瑾, 贡 桔

**【摘要】 目的** 探讨  $^{125}\text{I}$  放射性粒子组织间植入治疗转移瘤硬膜外脊髓压迫症(MESCC)的疗效及患者的生存质量。**方法** 16 例无法手术或放疗的 MESCC 患者,在 CT 引导下病灶内  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入术。根据肿瘤大小植入粒子数 6~45 颗,粒子活度 0.50~0.80 mCi,肿瘤匹配周缘剂量(MPD)为 80~140 Gy。应用视觉模拟评分(VAS)评价患者治疗前、后疼痛情况,应用美国脊髓损伤协会(ASIA)标准评价患者治疗前、后神经功能,卡氏评分评估患者治疗前、后身体功能状态。**结果** 16 例患者疼痛明显缓解,VAS 评分由治疗前(4.2±2.1)分下降至治疗后 1 个月(2.1±1.3)分,卡氏评分由治疗前(66.25±16.28)分提高至治疗后 3 个月时的(74.69±17.56)分,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。神经功能保留率和恢复率分别为 81.3%和 50.0%。治疗后随访 1~20 个月,全组中位生存时间 10 个月。随访期间均未出现严重并发症。**结论**  $^{125}\text{I}$  放射性粒子组织间植入治疗 MESCC 可缩小肿瘤体积,减轻患者疼痛,改善患者生活质量和生存时间,是一种可选择的姑息性治疗方法。

**【关键词】** 转移瘤硬膜外脊髓压迫症; CT 引导;  $^{125}\text{I}$  粒子; 近距离治疗

中图分类号:R681.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-08-0693-05

**$^{125}\text{I}$  radioactive seed interstitial brachytherapy for the treatment of metastatic epidural spinal cord compression** LU Jian, ZHANG Li-yun, WANG Zhong-min, TENG Gao-jun, CHEN Ke-min, CHEN Zhi-jin, GONG Ju. Department of Radiology, Affiliated Ruijin Hospital Luwan Branch, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200020, China

Corresponding author: WANG Zhong-min, E-mail: wzm0722@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy of  $^{125}\text{I}$  radioactive seed interstitial implantation for the treatment of metastatic epidural spinal cord compression (MESCC) and to evaluate the life quality of the patients. **Methods** Under CT guidance, interstitial implantation of  $^{125}\text{I}$  seeds was performed in 16 patients with MESCC who were unable to receive surgery or radiation therapy. The number of  $^{125}\text{I}$  seeds used in each patient ranged from 6 to 45 according to the tumor's size, and the particle activity ranged from 0.5 to 0.8 mCi. The tumor matched peripheral dose (MPD) was 80–140 Gy. Before and after the treatment, visual analogue scale (VAS) was used to evaluate the degree of pain for each patient, American spinal injury association (ASIA) standard was employed to assess the nerve function, and Karnofsky performance scale (KPS) was adopted to determine the physical function status. **Results** After the treatment, the pain was obviously alleviated in all 16 patients. VAS decreased from preoperative (4.19±2.10) points to postoperative (2.06±1.34) points; KPS increased from preoperative (66.25±16.28) points to postoperative (74.69±17.56) points; and the differences in the changes were statistically significant ( $P<0.05$ ). The neural function preservation rate and recovery rate were 81.25% and 50% respectively. All patients were followed up for 1–20 months, and the median survival time for all enrolled patients was 10 months. No severe complications occurred during

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.08.011

基金项目:上海市科委医学引导项目(124119b0800、134119b2900)、上海市卫生局青年科研项目(20124Y062)

作者单位:200020 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院放射科(陆 健、张丽云、陈克敏、陈志瑾、贡 桔)、瑞金医院介入科(王忠敏);东南大学医学院(滕皋军)

通信作者:王忠敏 E-mail: wzm0722@hotmail.com

the follow-up period. **Conclusion** In treating metastatic epidural spinal cord compression,  $^{125}\text{I}$  radioactive seed interstitial implantation can reduce tumor volume, relieve pain, improve the quality of life and prolong the survival time of the patients. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 693-697)

**【Key words】** metastatic epidural spinal cord compression; CT guidance;  $^{125}\text{I}$  seed; brachytherapy

脊椎的原发性恶性肿瘤很罕见,但脊柱是体内最大的松质骨库,且血供丰富,因此成为全身各个系统恶性肿瘤转移的好发部位<sup>[1-2]</sup>。其中,转移瘤硬膜外脊髓压迫症(metastatic epidural spinal cord compression, MESCC)是恶性肿瘤常见的并发症,常继发于肺癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌等<sup>[3-5]</sup>,5%~14%恶性肿瘤患者会出现 MESCC,并可能导致不可逆性完全性截瘫<sup>[2]</sup>,对患者的生活质量和生存时间有较大的影响。尽管随着对恶性肿瘤治疗方法的不断改进,脊柱的转移瘤仍是临床治疗中的难点。MESCC 通常是与原发肿瘤控制不佳并存的,临床常采取姑息性治疗,用以维持患者的行走能力,缩小肿瘤体积,减轻疼痛<sup>[6]</sup>。放射治疗是最常用的治疗 MESCC 的方法。放射性粒子组织间植入近距离治疗恶性肿瘤是近年来迅速发展的一项新技术,临床疗效确切<sup>[7-10]</sup>。本研究应用  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入治疗 16 例脊柱转移瘤患者 MESCC 共 18 个病灶,在减小肿瘤体积、缓解疼痛方面取得了较好的疗效。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料 本组 16 例脊柱转移瘤患者共 18 个病灶,转移瘤侵犯椎管导致脊髓或马尾神经压迫,临床或影像学提示符合 MESCC。治疗前需要综合评估患者的肿瘤负荷、预期寿命、生活质量及其他治疗方法,且符合下列入选标准:原发病灶可控制,预期生存时间超过 3 个月,因各种因素不愿接受或不适合手术或常规放射治疗(conventional radiation therapy, CRT)。除外条件:未确诊为恶性肿瘤的患者,脊柱稳定性差,椎体塌陷导致脊髓或神经根受压。

本组 16 例中男 9 例,女 7 例,年龄 45~72 岁,平均 60 岁。原发病灶为肺癌 4 例,肾癌 3 例,肝癌、乳腺癌各 2 例,胃癌、直肠癌、甲状腺癌、前列腺癌、卵巢癌各 1 例。原发肿瘤经手术、化疗等治疗后已基本控制。脊柱转移瘤分布部位为胸椎 11 例,腰椎 7 例。

1.1.2 仪器与设备 使用 Siemens 多层螺旋 CT 进行术前扫描和穿刺引导,视病灶大小,扫描间隔 3~5 mm。术前应用三维治疗计划系统(treatment

planning system, TPS, 北京飞天兆业科技发展有限公司)勾画肿瘤靶区,制定粒子空间分布计划。 $^{125}\text{I}$  放射性粒子(上海欣科医药有限公司)半衰期为 59.6 d,平均光子能量 27~35 KeV,初始剂量率 7 cGy/h,粒子活度 18.5~29.6 MBq(0.50~0.80 mCi)。

### 1.2 方法

1.2.1 粒子植入操作过程 术前完善实验室检查及影像学检查。患者以俯卧位体位行 CT 增强扫描定位,确定粒子植入范围,并观察病变周围重要血管神经等解剖结构。进针过程避开肋骨、椎体横突等骨性结构,按模拟进针路径分步进针。尽量按照巴黎原则,放射源呈直线排列,相互平行且距离相等,以 1.0 cm 间隔将  $^{125}\text{I}$  放射性粒子植入到瘤体内,必要时多点平行进针。临床试验粒子活度 0.50~0.80 mCi,中位植入粒子数 26 粒(6~45 粒),肿瘤匹配周缘剂量(MPD)为 80~140 Gy。术后即刻行 CT 扫描观察粒子分布情况,必要时补充布源。对于病灶较大者,采用模板植入法使粒子分布均匀合理。术后静卧 6 h,并行常规止血、抗炎等预防性治疗,并观察有无出血、放射性脊髓炎、放射性骨坏死、粒子移位等并发症。

1.2.2 观察指标及评价方法 采用视觉模拟评分(VAS)对患者治疗前、治疗后 1 个月疼痛情况进行评定。以美国脊髓损伤协会(American Spinal Injury Association, ASIA)2011 年修订的标准评价患者治疗前、后神经功能,A 级代表完全性损害,E 级代表正常。卡氏(Karnofsky)评分评估患者治疗前、后身体功能状态,0 分代表死亡,100 分代表正常。肿瘤疗效评估采用 WHO 评估标准,完全缓解(CR)表示肿瘤完全消失,部分缓解(PR)表示肿瘤消退 50%及以上,疾病稳定(SD)表示肿瘤增大不足 25%,进展(PD)表示肿瘤增大超过 25%或有新病灶出现。

1.2.3 随访 自患者治疗后开始随访,随访时间 1~20 个月,所有入组患者均获得随访,并记录患者的死亡时间作为最后随访日。

### 1.3 统计学处理

采用 STATA 13.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA)统计软件进行统计学处理,采用配对  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义,生存数据绘

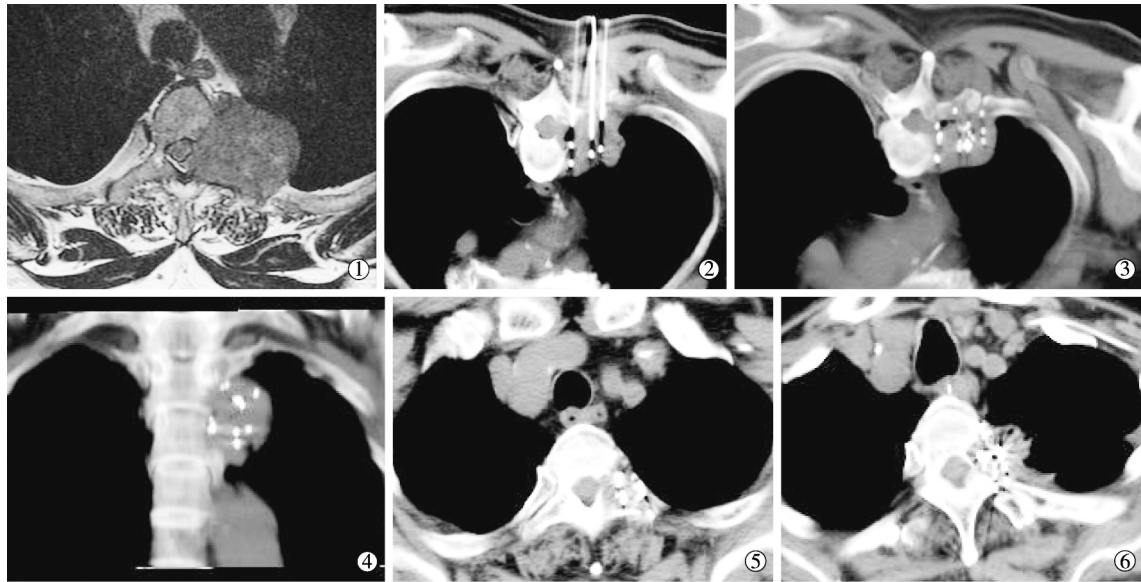
制 Kaplan-Meier 生存曲线。

2 结果

2.1 粒子植入情况

所有患者均顺利完成粒子植入,植入粒子数 6~

45 颗,粒子分布好(图 1)。16 例患者中 4 例术后出现穿刺点出血,经局部压迫后止血。1 例患者出现穿刺点局部皮疹,经对症处理后好转。1 例患者术后 15 个月出现双下肢凹陷性水肿。无放射性骨坏死、感染、骨折等严重术后并发症。



①术前 1 周,MRI 见 T3 椎体左后缘骨质破坏,椎旁软组织肿块,硬膜囊左侧缘受压;②~④俯卧位,平行进针,<sup>125</sup>I 放射性粒子植入病灶内;⑤术后 3 个月复查,肿瘤体积明显缩小,硬膜囊受压好转;⑥术后 15 个月复查,肿瘤边缘软组织影略增多,硬膜囊未见明显受压

图 1 肺癌术后 T3 椎体转移瘤治疗过程

2.2 随访

所有患者随访 1~20 个月,无失访病例。术后患者疼痛明显缓解,VAS 评分由治疗前(4.19±2.10)分下降至治疗后 1 个月(2.06±1.34)分,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),疼痛缓解有效率 95%。

2.3 神经功能变化

神经功能保留率 81.3%(13/16),神经功能恢复率 50.0%(8/16),见表 1。

2.4 卡氏评分

由治疗前(66.25±16.28)分提高至治疗后 3 个月时的(74.69±17.56)分(表 2),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 治疗前后 ASIA 损伤分级

ASIA 分级	例数	末次随访时 ASIA 分级				
		A 级	B 级	C 级	D 级	E 级
A 级						
B 级	2	1		1		
C 级	4			1	3	
D 级	6			1	1	4
E 级	4		1			3

2.5 术后 6 个月 CT 随访

CR 2 例,PR 10 例,SD 4 例,PD 0 例,总有效率(CR+PR)为 75%。术后 12 个月 CT 随访,CR 1 例,PR 9 例,SD 4 例,PD 2 例,总有效率(CR+PR)为 62.5%。(表 3)

表 2 卡氏评分变化

时间	卡氏评分							% (n/N)
	100	90	80	70	60	50	40	
治疗前	0(0/16)	12.5(2/16)	12.5(2/16)	25(4/16)	31.25(5/16)	6.25(1/16)	6.25(1/16)	6.25(1/16)
治疗后	6.25(1/16)	18.75(3/16)	31.25(5/16)	12.5(2/16)	6.25(1/16)	18.75(3/16)	6.25(1/16)	0(0/16)

表 3 肿瘤疗效评估

时间	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	(CR+PR)%
术后 6 个月	2	10	4	0	75
术后 12 个月	1	9	4	2	62.5

2.6 生存时间

本组患者治疗后中位生存时间 10 个月,95%CI 为(8~12 个月),6 个月的累积生存率 93.75%,95%CI (63.23%~99.10%),12 个月的累积生存率 25%,95%CI

(7.75%~47.16%)。(图 2)

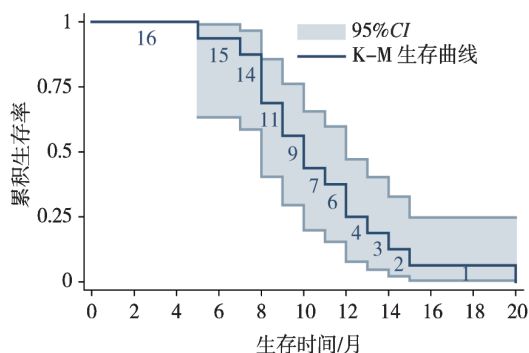


图 2 随访期间生存率

### 3 讨论

从目前医学观点来看, MESCC 包括临床上和影像学上所观察到的硬膜外的肿瘤压迫硬膜囊、脊髓和(或)马尾<sup>[11]</sup>。即使是极细微的影像上的脊髓受压也会导致一定的临床症状和体征, 包括下列症状: 疼痛、无力、感觉障碍、括约肌功能障碍等<sup>[12]</sup>。疼痛是最常见的症状, 90% 患者疼痛的发生要早于其他神经功能受损的症状。在神经功能受损的早期阶段, 可观察到硬膜外静脉丛狭窄、阻塞及动脉和静脉的血流循环受阻。这将导致静脉压力升高和白质水肿。随着病情的进展, 脊髓深层白质小动脉内的血流完全阻塞将导致缺血<sup>[6]</sup>。这种缺血性梗死所致的损伤是永久性的。临床治疗的目的是保护或恢复神经功能(尤其是行走能力), 保护或恢复脊柱的稳定性, 控制顽固性的疼痛, 减瘤负荷, 在一定程度上延长生存时间。

对于 MESCC 的传统治疗方法, 最常见的是糖皮质激素联合 CRT, 在改善神经功能、减轻疼痛、恢复运动功能方面有较好的疗效。但 CRT 需患者多次治疗, 而且大剂量的放疗使组织快速和显著的破坏, 可导致早期病理性骨折。手术是目前对于 MESCC 比较有效的治疗方法, 但有较严格的手术适应证, 对于多个椎体有病变的、由于各种原因不能耐受手术等情况,  $^{125}\text{I}$  放射性粒子组织间植入治疗是一项可供选择性的治疗方法。

$^{125}\text{I}$  粒子辐射距离只有 1.7 cm, 其组织剂量遵循距离平方呈反比定律, 随着距离增加, 组织受辐射剂量迅速下降, 靶区与正常组织剂量比增加, 从而可最大限度地杀伤肿瘤组织并保护正常组织。而且  $^{125}\text{I}$  粒子半衰期长(59.6 d), 释放的射线能量较低, 因此能在一段时间内不断杀伤肿瘤细胞, 起到持续性低剂量放疗作用。本组患者中仅有 1 例粒子植入治疗后 3 个月由于全身病情进展较快, 椎体转移瘤病

灶局部控制不佳导致椎体塌陷, 其余 17 个病灶均未发生明显椎体塌陷。

MESCC 患者往往处于疾病的晚期, 缩小肿瘤体积, 减轻患者疼痛, 改善患者生活质量和生存时间是病变进展到这一阶段临床治疗的重点。近年的临床研究中,  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入治疗胰腺癌、肺癌、直肠癌、后腹膜转移性淋巴结等恶性肿瘤取得了良好的临床疗效, 肿瘤体积明显缩小, 患者生活质量有了较大的改善<sup>[13-16]</sup>。在对荷人胰腺癌裸鼠组织间近距离放射治疗的实验研究中发现,  $^{125}\text{I}$  组织间植入后对局部辐射敏感增殖期的肿瘤细胞产生足够的电离辐射生物效应, 引起组织细胞的损伤, 达到有效抑制或破坏病变组织, 表现为局部受到连续照射的细胞繁殖能力丧失、代谢紊乱, 细胞衰老或死亡<sup>[9]</sup>。在本研究中, 患者体内肿瘤病灶体积均有不同程度的缩小, 对硬膜囊、脊髓和(或)马尾的压迫减轻, 邻近的神经、血管受压缓解, 患者疼痛改善, 对提高患者生活质量、延长生存时间起了主要作用。

关于 CRT 的预后因素有较多研究。有文献提到, CRT 前 MESCC 导致运动缺陷的进程发展越慢, 疗效越好<sup>[17-21]</sup>。此外, CRT 开始的 48 h 病情迅速恶化的则预示预后不佳<sup>[20]</sup>。原发肿瘤恶性度较低的, 如乳腺癌、前列腺癌、淋巴瘤或骨髓瘤等, CRT 能显著改善病灶的局部控制、生存时间和各项功能<sup>[18, 21-22]</sup>。在治疗前患者有行走功能的则更有可能维持或改善他们的运动功能<sup>[17, 19, 21-23]</sup>。改善生存的预测因子包括卡氏评分好、原发肿瘤恶性度低、没有内脏转移、原发肿瘤确诊和 MESCC 发生间隔时间较长<sup>[21, 24]</sup>。本组患者中, 有 1 例原发肿瘤为肺癌的患者, 原发肿瘤控制较好, 全身情况较好, 虽然椎体有 2 处转移灶, 但在临床未出现明显脊髓压迫的体征前及时进行了  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗, 肿瘤体积缩小明显, 粒子植入治疗后生存时间达 20 个月。关于  $^{125}\text{I}$  粒子内放射治疗 MESCC 的预后因素, 有待在今后的工作中积累大样本量的研究再作总结。

综合所述,  $^{125}\text{I}$  放射性粒子组织间植入姑息性治疗 MESCC 是一种微创、安全、不良反应小的方法, 在缩小肿瘤体积、缓解疼痛方面有较好的疗效。但本组研究病例数较小, 在今后的研究中除了扩大研究的样本量, 也可以尝试多种治疗方法的联合应用。

### [参考文献]

- [1] Steinmetz MP, Mekhail A, Benzel EC. Management of metastatic

- tumors of the spine: strategies and operative indications[J]. Neurosurg Focus, 2001, 11: e2.
- [2] Jacobs WB, Perrin RG. Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview[J]. Neurosurg Focus, 2001, 11: e10.
- [3] Bach F, Larsen BH, Rohde K, et al. Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression[J]. Acta Neurochir(Wien), 1990, 107: 37-43.
- [4] Helweg-Larsen S, Hansen SW, Sorensen PS. Second occurrence of symptomatic metastatic spinal cord compression and findings of multiple spinal epidural metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 33: 595-598.
- [5] Lu C, Gonzalez RG, Jolesz FA, et al. Suspected spinal cord compression in cancer patients: a multidisciplinary risk assessment [J]. J Support Oncol, 2005, 3: 305-312.
- [6] Quinn JA, DeAngelis LM. Neurologic emergencies in the cancer patient [J]. Semin Oncol 2000; 27: 311-321.
- [7] Wang ZM, Lu J, Liu T, et al. CT-guided interstitial brachytherapy of inoperable non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2011, 74: 253-257.
- [8] 陆健, 王忠敏, 陈克敏, 等. 微正电子发射断层扫描/CT 扫描对荷人胰腺癌裸鼠组织间近距离放射治疗的早期疗效评估 [J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 574-577.
- [9] Jian L, Zhongmin W, Kemin C, et al. MicroPET-CT evaluation of interstitial brachytherapy in pancreatic carcinoma xenografts[J]. Acta Radiol, 2013, 54: 800-804.
- [10] 蒋 晔, 王忠敏, 张丽云, 等.  $^{125}\text{I}$  粒子持续照射对 Sw1990 及 Panc-1 细胞生物学效应的影响[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 490-493.
- [11] Loblaw A, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline [J]. J Clin Oncol, 1998, 16: 1613-1624.
- [12] Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression[J]. Lancet Oncol, 2005, 6: 15-24.
- [13] Wang Z, Lu J, Liu L, et al. Clinical application of CT-guided ( $^{125}\text{I}$ ) seed interstitial implantation for local recurrent rectal carcinoma[J]. Radiat Oncol, 2011, 6: 138.
- [14] 宋晶晶, 纪建松, 赵中伟, 等. 支气管动脉化疗栓塞联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗老年性非小细胞肺癌疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 159-163.
- [15] Wang Z, Lu J, Gong J, et al. CT-Guided radioactive  $^{125}\text{I}$  Seed implantation therapy of symptomatic retroperitoneal lymph node metastases[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014, 37: 125-131.
- [16] 赵晓阳, 曹会存, 李天晓, 等. 经皮肝穿胆道引流术联合  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗晚期胰腺癌合并梗阻性黄疸[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 650-654.
- [17] Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression[J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 3366-3375.
- [18] Rades D, Karstens JH, Alberti W. Role of radiotherapy in the treatment of motor dysfunction due to metastatic spinal cord compression: Comparison of three different fractionation schedules[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54: 1160-1164.
- [19] Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53: 975-979.
- [20] Rades D, Blach M, Bremer M, et al. Prognostic significance of the time of developing motor deficits before radiation therapy in metastatic spinal cord compression: one-year results of a prospective trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48: 1403-1408.
- [21] Rades D, Fehlaue 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: 3388-3393.
- [22] Rades D, Fehlaue F, Stalpers LJ, et al. A prospective evaluation of two radiotherapy schedules with 10 versus 20 fractions for the treatment of metastatic spinal cord compression: final results of a multicenter study[J]. Cancer, 2004, 101: 2687-2692.
- [23] Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46: 1163-1169.
- [24] Van Der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, et al. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: Results based on a randomized trial of radiotherapy[J]. Cancer, 2005, 103: 320-328.

(收稿日期:2014-12-02)

(本文编辑:俞瑞纲)