

· 非血管介入 Non-vascular intervention ·

¹²⁵I 粒子植入术治疗转移性骨痛的临床应用

余春林, 崔新江, 曹贵文, 杜苗苗, 宁厚法

【摘要】 目的 初步探讨放射性粒子植入术治疗骨转移瘤所致骨痛的疗效。**方法** 诊治 52 例骨转移瘤患者,在 CT 引导下¹²⁵I 放射性粒子植入治疗。**结果** ¹²⁵I 放射性粒子植入后,第 2 天患者疼痛感明显减轻;第 5~7 天患者胀痛感加重;术后 10~30 d 患者疼痛逐渐缓解。术后 1 个月疗效评估:I 级疼痛缓解率 100%, II 级疼痛缓解率 88.9%, III 级疼痛缓解率 92.3%,总有效率 93.7% ($P<0.05$)。对不同疼痛程度患者局部疼痛缓解有效率高,但 II、III 级疼痛缓解率无明显差异 ($P=0.369$)。**结论** ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗骨转移瘤所致骨痛,治疗时间短,短期内缓解疼痛疗效明显且并发症少。特别对于溶骨型骨转移瘤,其治疗效果较好,在临床保守治疗疼痛控制不理想时,¹²⁵I 放射性粒子植入可作为一种有效的治疗方法。

【关键词】 骨转移瘤;放射性粒子;骨痛

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-06-0515-04

The clinical application of permanent implantation of ¹²⁵I seeds in treating metastatic bone pain

YU Chun-lin, CUI Xin-jiang, CAO Gui-wen, DU Miao-miao, NING Hou-fa. Graduate School, Weifang Medical College, Weifang, Shandong Province 261041, China

Corresponding author: CAO Gui-wen, E-mail: cgw0516@163.com

【Abstract】 Objective To make a preliminary investigation of the curative effect of ¹²⁵I seed implantation in treating bone pain caused by metastatic bone tumors. **Methods** A total of 52 patients with metastatic bone tumors were enrolled in this study. CT-guided ¹²⁵I seed implantation therapy was employed in all patients. **Results** On the second day after ¹²⁵I seed implantation, the sense of pain was significantly alleviated, and at 5–7 days after the treatment the distending pain became worse, and the pain gradually relieved at 10–30 days after the treatment. The curative effect evaluated at one month after ¹²⁵I seed implantation showed that the pain relief rates of grade I, grade II and grade III were 100%, 88.9% and 92.3% respectively, with a total effective rate being 93.7% ($P<0.05$). The local pain remission rate, regardless the difference of pain degree, was higher in all patients, but the difference in pain relief rate was not significantly obvious between grade II group and grade III group ($P=0.369$). **Conclusion** Implantation of ¹²⁵I seeds can effectively relieve the bone pain caused by metastatic bone tumors; the treatment time is short, the pain relief is very obvious within short time, and the complications are fewer. This therapy is especially effective for osteolytic bone metastases. ¹²⁵I seed implantation can be used as an effective treatment when clinical conservative management can not satisfactorily control the pain. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 515-518)

【Key words】 metastatic bone tumor; ¹²⁵I seed; bone pain

转移性骨肿瘤是引起骨疼痛的常见原因之一^[1],原发病灶以乳腺、肺、前列腺、肾及甲状腺等

恶性肿瘤最为常见,约占所有病例的 80%^[2]。骨痛是骨转移瘤患者最常见的症状,疼痛严重时患者难以忍受,影响日常生活及睡眠。如何缓解骨转移瘤患者的疼痛,提高生存质量,一直是临床治疗难题。本研究历时 2 年,对多部位转移性骨肿瘤进行了¹²⁵I 放射性粒子植入术治疗,近期内缓解或治愈了疼痛,现报道如下。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.06.012

作者单位: 261041 山东省潍坊医学院医学影像学系(余春林、杜苗苗、宁厚法); 潍坊医学院附属医院介入肿瘤科(崔新江、曹贵文)

通信作者: 曹贵文 E-mail: cgw0516@163.com

1 材料与方法

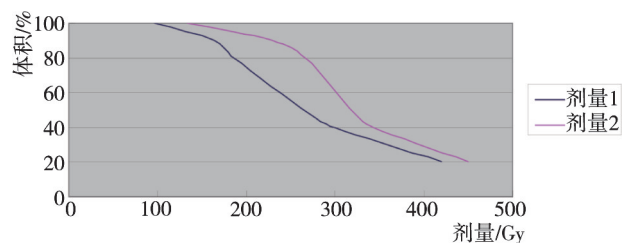
1.1 病例资料

从 2013 年 1 月至 2015 年 1 月, 潍坊医学院附属医院肿瘤介入科收治的诊断骨转移瘤的患者 52 例(共 80 处骨转移瘤), 其中男 34 例, 女 18 例, 年龄 56~78 岁, 中位年龄 67 岁。所有患者治疗前取得 CT 或 MRI、全身骨显像或行局部活检组织学证实骨转移, 其原发肿瘤临床均已明确诊断。其中原发恶性肿瘤位于肺部 18 例、乳腺 10 例、前列腺 6 例、肾 5 例、股骨 3 例、直肠 2 例、甲状腺 2 例、膀胱 2 例、鼻咽 1 例、牙龈 1 例、舌根 1 例、肱骨 1 例。52 例患者均为临床保守治疗疼痛控制不佳; 患者因全身情况差而不能耐受手术切除(40 例); 或因复发累及重要器官不能耐受手术(7 例); 或患者自愿(5 例)选择行¹²⁵I 放射性粒子植入术治疗。患者术前均完善相关辅助检查, 无手术禁忌证, 术前告知患者拟施行的治疗方式及过程, 患者均签署手术知情同意书。所有 52 例患者(总计 80 处骨转移瘤病灶, 其中 8 例为成骨型, 32 例为溶骨型, 12 例为混合型, 后两者均存在不同程度病理性骨折)在治疗前均先行 64 排螺旋 CT 扫描(平扫及增强), 发现胸椎转移 21 处(其中 5 例累及附件)、腰椎转移 15 处(其中 3 例累及附件)、肋骨转移 14 处、髂骨转移 10 处、肱骨近端转移 8 处、股骨近端转移 7 处、颌骨转移 2 处、颧骨转移 1 处、颞骨 1 处; 其中 14 例为同时伴有胸椎及肋骨转移, 12 例为伴有胸椎、腰椎转移, 5 例伴有腰椎、胸椎及肋骨转移, 1 例伴有颌骨、颞骨转移。病灶最大径范围为 0.9~8.6 cm, 中位最大径为 2.4 cm。术前 3 d 内指导患者进行疼痛评分(参考 VAS 疼痛评分), 分级: 1~3 分为 I 级, 共 8 例、4~6 分为 II 级, 共 18 例、7~10 分为 III 级, 共 26 例。52 例患者进行常规术前准备后, 均在 CT 引导下, 进行局部浸润麻醉后行¹²⁵I 放射性粒子植入术治疗。所有患者术后 1 个月随访, 行 CT 扫描评估病情变化, 并再次进行疼痛评分并分级: I 级 18 例、II 级 8 例、III 级 2 例。

1.2 治疗方法

将患者影像信息输入计算机立体治疗计划系统(TPS), 进行布源, 计算出所需¹²⁵I 粒子的总剂量和数量(见图 1), 推荐 D90(90%肿瘤靶体积接受的照射剂量)为 116~155 Gy, 中位 D90 剂量 150 Gy。根据病灶所在部位及周围邻近脏器, 应用放射性活度 0.6~0.9 mCi 的圆柱形钛合金密封体¹²⁵I 粒子, 其主要 Te-KX 特征 X 线为 27.4、31.4 KeV 和 35.5 KeV

的 γ 线, 半衰期为 59.6 d^[3]。术前半小时内应用镇静、止血药, 对疼痛敏感或不能耐受者给予硫酸吗啡注射液 1 ml 肌肉注射。常规消毒铺巾后, 在预定穿刺点采用 2%利多卡因进行逐层浸润局部麻醉, 在 CT 指引下按照 TPS 计划将已消毒的¹²⁵I 放射性粒子源序贯植入, 粒子间距为 2.5~10 mm, 手术完毕再次行 CT 扫描^[4]评估粒子分布情况, 进行 TPS 术后验证。¹²⁵I 放射性粒子植入术为无菌操作, 如有必要可于术后 3 d 内应用抗感染及止血药物治疗, 密切观察患者病情变化, 积极防治并发症。



剂量 1 为术后 TPS 剂量验证体积剂量曲线; 剂量 2 为术前 TPS 计划体积剂量曲线

图 1 TPS 术前计划及术后验证体积剂量曲线图

1.3 疗效评价和统计方法

本研究疗效评估参考 WHO 恶性肿瘤疗效评价标准制定如下: 术后 1 个月评价疼痛缓解情况。疼痛消失或疼痛分级下降 2 级者为显效, 疼痛分级下降 1 级者为有效, 疼痛分级无下降或上升者为无效^[5]。本研究采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析, 采用配对设计的 t 检验比较治疗前后疼痛缓解情况, 组间缓解率比较采用 χ^2 检验。按 $\alpha = 0.05$ 为水准。

2 结果

患者术中麻醉, 均未出现明显不适, 其中 12 例患者术中出现轻微不适, 术后积极对症处理恢复正常; 7 例患者出现少量出血, 进行局部按压止血; 均未出现严重不良反应。术后即刻行 CT 扫描后, 图像输入 TPS 进行术后评估: 本研究中粒子匹配周边剂量(MPD)为 (104.3 ± 14.6) Gy, 小于 D90, 术后 D90 均大于处方剂量 150 Gy, $V100 > 95\%$ (95%以上体积接受 100%处方剂量照射), 符合治疗计划要求。术后 1 个月疗效评估(见表 1): I 级疼痛 24 例, II 级疼痛 8 例, III 级疼痛 2 例, 相比于治疗前疼痛总缓解率为 93.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 各疼痛分级间疼痛缓解率差异无统计学意义 ($P = 0.369$), 尚不能说明不同疼痛等级疼痛治疗效果相同。患者

短期内疼痛缓解迅速,总有效率高,患者睡眠质量、生活质量明显改善,镇痛药用量明显减少。

表 1 ^{125}I 粒子植入对不同疼痛分级疗效比较

疼痛级别	治疗例数	疼痛缓解(n)			缓解率(%)
		显效	有效	无效	
I 级	8	0	8	0	(8/8)*
II 级	18	10	6	2	88.9*
III 级	26	18	6	2	92.3*
合计	52	28	20	4	93.7*

* 相比于治疗前, $P < 0.05$

本研究 52 例患者,其中无效 4 例,原发肿瘤为骨肉瘤。有效 20 例,原发病灶分别为肺癌 5 例(5/18)、前列腺癌 4 例(4/6)、乳腺癌 3 例(3/10)、肾癌 2 例(2/5)、直肠癌 2 例、膀胱癌 2 例、牙龈癌 1 例、舌癌 1 例。显效 28 例,原发肿瘤分别为肺癌 13 例(13/18)、乳腺癌 7 例(7/10)、肾癌 3 例(3/5)、前列腺癌 2 例(2/6)、甲状腺癌 2 例、鼻咽癌 1 例。在本研究中非骨源性的不同原发肿瘤所致骨转移中,疼痛缓解率差异无统计学意义。但在溶骨型骨转移瘤的缓解率短期内疼痛缓解明显(显效 24/32,有效 5/32,无效 3/32);混合型显效 4/12,有效 8/12;成骨型有效 7/8,无效 1/8。

3 讨论

恶性肿瘤已经成为人类第二大死因,疼痛是骨转移瘤最常见的症状,严重影响患者的生活质量。癌症性疼痛在恶性肿瘤晚期患者中发生率达 80%,控制癌痛已成为 WHO 攻克癌症综合规划中的重点之一^[6]。骨痛是骨转移瘤患者常见的症状,表现为局部疼痛和压痛,疼痛严重者难以忍受,如何缓解骨转移瘤患者的疼痛,提高生活质量,一直是临床治疗的难题。

有学者分析骨转移瘤导致骨痛的原因:大量肿瘤细胞增生导致骨膜牵拉、炎性反应、骨髓水肿腔内压力升高和骨骼破坏等^[7-8],以及肿瘤细胞分泌一些疼痛递质,如前列腺素、乳酸和肿瘤坏死因子等,从而引起疼痛反应^[9]。患者发现骨转移瘤时病程多为晚期,但骨转移本身不会在短期内导致患者死亡,因此,国内外对骨转移瘤的治疗主要是消除疼痛症状等姑息性治疗。

目前骨转移性骨痛的治疗采用手术、经皮骨成形术、化疗、放疗、药物性止痛治疗、二磷酸盐类药物、中医药治疗、放射性核素治疗及心理干预等综合

治疗^[10]。放化疗治疗周期长、不良反应明显,对患者本身体质影响较大。镇痛药物治疗需根据患者实际情况调整药物类型及剂量,但临床中部分患者依从性不佳,影响治疗效果。手术治疗创伤较大,在癌症晚期患者,难以接受。近年来,有学者应用经皮骨成形术治疗骨转移瘤,取得较好的疼痛缓解率^[11-12],但是术中存在骨水泥渗漏等风险,严重者造成患者截瘫。合理的心理治疗能够帮助患者树立正确的疾病观念和学会一些处理疼痛的基本技能,从而提高疼痛的治疗效果,最终提高患者的生存质量^[13]。

^{125}I 放射性粒子植入作为内放射治疗的一种主要治疗方式,通过对肿瘤组织进行长期持续照射来杀灭肿瘤细胞,具有靶向治疗作用^[14],技术精确,安全,可靠^[15],且因其持续时间长、创伤小、肿瘤局部控制率高以及并发症发生率低^[16]等特点。 ^{125}I 放射性粒子植入治疗局部剂量足,半衰期长达 60 d,有效辐射半径约 17 mm,对周围组织影响(骨髓、周围血管等组织)损伤小,不良反应轻微,使其在临床上的应用越来越广泛。

对于中晚期癌症患者,放射性粒子植入可有效治疗癌性疼痛。陆晓涛等^[17]报道 16 例应用 ^{125}I 粒子永久组织间植入技术对脊柱转移性骨肿瘤进行了探索性的治疗,临床效果满意,明显延长了肿瘤患者的生存期且提高了患者生存质量。Jin 等^[18]分析 ^{125}I 粒子组织间植入治疗疼痛的机制:①近距离持续照射并杀灭肿瘤细胞,缩小肿瘤体积,减轻荷瘤组织的张力或肿瘤对周围神经与脏器的压迫;②杀伤癌细胞,减少或终止了 5-羟色胺、缓激肽、前列腺素等致痛因子的释放;③瘤体或癌旁血管微血栓的形成或纤维化,引起致痛因子通透受阻。

本研究术后 1 个月疗效评估:I 级疼痛缓解率 100%,II 级疼痛缓解率 88.9%,III 级疼痛缓解率 92.3%,总体有效率 93.7% ($P < 0.05$)。但是 II、III 级疼痛分级间疼痛缓解比较,差异无统计学意义 ($P = 0.369$)。总疼痛缓解率与王纯等^[19] ^{125}I 粒子植入合并骨水泥治疗骨转移瘤疗效分析中的疼痛缓解率相近。

本研究中无效 4 例,原发病灶分别位于股骨 3 例、肱骨 1 例,原发肿瘤病理诊断均为骨肉瘤。分析其短期治疗效果不佳原因,可能与原发肿瘤的病理及分化程度有关,细胞处于不同的分化状态对放射线辐射效应的敏感度不一,长期疗效需进一步观察。

结合 ^{125}I 放射性粒子的作用特性及本研究收集的信息,其控制骨转移瘤所致骨痛的发展过程如下。

3.1 初期疼痛缓解

植入粒子后第 2 天患者自觉疼痛明显减轻,可能与术前 30 min 应用地西泮镇静、术中应用镇痛药及局部麻醉药利多卡因有关:52 例患者中,有 7 例患者术中诉疼痛明显,给予吗啡注射液 10 mg 肌肉注射后缓解,该药生物半衰期为 1.5~2 h。利多卡因麻醉强度大、起效快、弥散力强,药物从局部消除约需 2 h,但至术后第 2 天,二者药物浓度已较低,基本失去镇痛作用; ^{125}I 放射性粒子发出 X 线及 γ 线对骨转移瘤周围末梢神经的放射性损伤后痛觉抑制;再者,部分较大转移瘤,瘤体中心存在液化坏死,术中经粒子穿刺针抽吸出坏死液后,瘤体缩小,局部张力减小,疼痛迅速缓解。

3.2 中期疼痛加重

植入粒子 5~7 d,自觉疼痛较前加重,分析可能为转移瘤周围软组织放射性损伤后水肿,肿瘤张力短期内快速增大,压迫周围神经致疼痛加重;且伴随放射性损伤,部分肿瘤细胞死亡后,短期内释放出较多致炎因子,患者疼痛感加重。

3.3 后期疼痛再次缓解

植入粒子 1 个月左右,患者疼痛感再次明显减轻,其原因可能为肿瘤体积缩小或消失,解除周围神经压迫及骨髓腔内压力,疼痛缓解。其机制可能为:① ^{125}I 粒子持续释放低能射线,对肿瘤组织产生持续性放射损伤;②持续辐射抑制肿瘤细胞的有丝分裂,降低肿瘤细胞的增殖率;③持续低剂量辐射时乏氧细胞发生再氧合,对放射损伤的敏感性恢复,增加肿瘤细胞杀伤率。

本研究所有患者均在术前 3 d 内完成术前患者一般状况评估(KPS 评分),完善术前准备,进行影像学检查评估,所有患者均行 CT 平扫、增强检查及 MR 检查,明确病灶周围解剖关系,确定穿刺进针部位及角度,减轻周围组织创伤,预防并发症发生。所有患者未发生严重并发症,12 例患者术中出现轻微不适,术后积极对症处理恢复正常;7 例出现少量出血,进行局部按压止血后未再出血。术后给予心电监护、血压血氧饱和度监测,并积极对症处理治疗。

本研究中 52 例骨转移患者均在 CT 引导下进行 ^{125}I 放射性粒子植入术治疗,与当前综合治疗短期疼痛缓解率相比,放射性粒子植入术治疗具有短期内疼痛缓解明显,起效快,治疗时间短,不良反应轻微等特点。在不同来源、不同部位的骨转移瘤性疼痛,短期内缓解率达 93.7%,患者生活质量较前得到明显改善。特别对于溶骨型骨转移瘤,治疗效果较好,

江旭等^[20]应用 ^{125}I 粒子植入溶骨性骨转移瘤,疼痛控制满意。在临床保守治疗疼痛控制不想时, ^{125}I 放射性粒子植入可作为一种有效的治疗方法。

[参考文献]

- [1] Aaron AD. The management of cancer metastatic to bone[J]. JAMA, 1994, 272: 1206-1209.
- [2] 李锦新, 张启周, 栗国梁. ^{125}I 放射性粒子植入治疗骨转移瘤的临床观察[J]. 影像诊断与介入放射学, 2011, 20: 55-57.
- [3] Ling CC, Yorke ED, Spiro IJ, et al. Physical dosimetry of ^{125}I seeds of a new design for interstitial implant[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983, 9: 1747-1752.
- [4] Hallab NJ, Bundy KJ, O'Connor K, et al. Evaluation of metallic and polymeric biomaterial surface energy and surface roughness characteristics for directed cell adhesion[J]. Tissue Eng, 2001, 7: 55-71.
- [5] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. Cancer, 1981, 47: 207-214.
- [6] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006[J]. CA Cancer J Clin, 2006, 56: 106-130.
- [7] Quraishi NA, Giannoulis KE, Edwards KL, et al. Management of metastatic sacral tumours[J]. Eur Spine J, 2012, 21: 1984-1993.
- [8] Settle WJ, Ebraheim NA, Coombs R, et al. CT-guided biopsy of metastatic sacral tumors[J]. Orthopedics, 1990, 13: 753-758.
- [9] Luger NM, Honore P, Sabino MA, et al. Osteoprotegerin diminishes advanced bone cancer pain[J]. Cancer Res, 2001, 61: 4038-4047.
- [10] 孙燕, 管忠震, 廖美琳, 等. 肺癌骨转移诊疗专家共识(2014 版)[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17: 57-72.
- [11] 田庆华, 吴春根, 顾一峰, 等. 经皮骨成形术治疗椎外转移性骨肿瘤的应用[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 645-650.
- [12] 肖全平, 吴春根, 王涛, 等. ^{125}I 粒子植入联合经皮椎体成形术治疗累及硬膜囊脊椎转移瘤[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 1052-1055.
- [13] 文世民, 胡兴胜, 于英. 心理干预对癌痛患者止痛效果的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17: 126-127.
- [14] 唐小玲, 毛绍蓉, 蒋欧, 等. CT 导引 ^{125}I 粒子植入治疗肝癌 25 例临床分析[J]. 现代临床医学, 2010, 36: 277-278.
- [15] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 1-17.
- [16] 贺克武, 高斌. CT 导引下 ^{125}I 粒子组织间植入治疗肿瘤的应用[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32: 411-412.
- [17] 陆晓涛, 罗开元, 侯开宇, 等. ^{125}I 粒子永久组织间植入治疗脊柱转移性骨肿瘤的初探[J]. 心血管病防治知识·学术版, 2013, 5: 86-87.
- [18] Jin YX, Liu XH. Application of ^{125}I interstitial implantation in cancerous pain[J]. Int J Oncol, 2008, 35: 426-428.
- [19] 王纯, 王修, 陈健. ^{125}I 粒子植入合并骨水泥治疗骨转移瘤疗效分析[J]. 中外医疗, 2014, 33: 88-89.
- [20] 江旭, 颜红菊, 陈文会, 等. B 型超声引导 ^{125}I 粒子植入治疗溶骨性骨转移瘤 18 例[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 346-349.

(收稿日期:2015-09-28)

(本文编辑:俞瑞纲)