

## ·临床研究 Clinical research·

<sup>125</sup>I 粒子植入治疗复发性骨肉瘤 8 例

杨智杰, 梁岩松, 苑德月, 刘 洋, 高 贞, 张宏涛, 王 娟

**【摘要】 目的** 评价 CT 引导下 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗 8 例复发性骨肉瘤患者的初步结果。**方法** 收集 2008 年 11 月至 2017 年 6 月在河北省人民医院就诊的 8 例复发性骨肉瘤患者的临床资料。肿瘤最大径 4.3~8.6 cm, 处方剂量 90~140 Gy, 单颗粒子活度 (0.3~0.8) mCi。应用 WHO 实体肿瘤疗效评价标准评估疗效, 数字评分法 (NRS) 评判疼痛症状改善情况。**结果** 放射性粒子植入术后 6 个月, 实际临床获益率: 完全缓解 (CR) 1 例; 部分缓解 (PR) 3 例; 疾病稳定 (SD) 3 例; 疾病进展 (PD) 1 例, 总有效率为 7/8。粒子植入术后疼痛缓解率: 疼痛缓解 6 例。放射性粒子植入术中及术后无一例并发症。**结论** 放射性粒子植入治疗复发性骨肉瘤患者安全、有效、微创, 临床应用价值较高。

**【关键词】** <sup>125</sup>I 粒子; 复发; 骨肉瘤

中图分类号: R738.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2019)-01-0073-04

<sup>125</sup>I seed implantation for the treatment of recurrent osteosarcomas: clinical results in 8 patients

YANG Zhijie, LIANG Yansong, YUAN Deyue, LIU Yang, GAO Zhen, ZHANG Hongtao, WANG Juan. Section I, Department of Oncology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei Province 050051, China

Corresponding author: WANG Juan, E-mail: lizizhiru@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the preliminary results of CT-guided <sup>125</sup>I seed implantation in treating 8 patients with recurrent osteosarcoma. **Methods** The clinical data of 8 patients with recurrent osteosarcoma, who were admitted to Hebei Provincial People's Hospital, China, during the period from November 2008 to June 2017 to receive treatment, were collected. The age of patients ranged from 40 to 71 years. The maximum diameter of tumors was 4.3–8.6 cm. The prescribed dose was 90–140 Gy and the single seed activity was (0.3–0.8) mCi. World Health Organization (WHO) criterion for evaluating the efficacy of solid tumors was used to assess the curative effect, and numerical rating scale (NRS) was adopted to evaluate the improvement of pain degree. **Results** Six months after <sup>125</sup>I seed implantation, complete remission (CR) was obtained in one patient, partial remission (PR) in 3 patients, stable disease (SD) in 3 patients and progress disease (SD) in one patient; the total clinical benefit rate (CR+PR+SD) was 87.5% (7/8). Obvious pain relief was achieved in 6 patients. During and after <sup>125</sup>I seed implantation procedure no complications occurred. **Conclusion** For the treatment of recurrent osteosarcomas, radioactive <sup>125</sup>I seed implantation is safe, effective and minimally-invasive. This therapy has high clinical application value. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 73-76)

**【Key words】** <sup>125</sup>I seed; recurrence; osteosarcoma

骨肉瘤是起源于间叶组织的恶性肿瘤, 占原发性骨肿瘤的 20%, 多见于儿童和青少年<sup>[1]</sup>。关于原发的成人骨肉瘤的报道比较少见。既往研究认为, 随年龄的增加, 骨肉瘤患者的预后更差<sup>[2-3]</sup>。新辅助

化疗结合手术治疗使骨肉瘤患者的 5 年生存期提高到 50%~60%, 但仍有部分患者会复发及转移<sup>[4]</sup>。临床上骨肉瘤患者对于放射疗法不甚敏感, 临床上仅将放射疗法作为手术治疗前后的一种辅助治疗手段<sup>[5]</sup>。近年来, CT 引导下放射性 <sup>125</sup>I 粒子植入已广泛应用于恶性实体肿瘤治疗领域, 如头颈部恶性肿瘤、肺癌、胰腺癌等, 并取得了较好的疗效<sup>[6-8]</sup>。本研究对我科 8 例复发性骨肉瘤患者采用此技术治疗的方法和疗效进行初步研究分析。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.01.015

作者单位: 050051 石家庄 河北省人民医院肿瘤一科(高 贞、张宏涛、王 娟); 河北医科大学(杨智杰、梁岩松、苑德月、刘 洋)

通信作者: 王 娟 E-mail: lizizhiru@163.com

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 患者资料 回顾性分析 2008 年 11 月—

2017 年 6 月于我院就诊经病理明确诊断为骨肉瘤,既往经过手术、放疗、化疗等综合治疗后复发,拒绝截肢手术的 8 例患者。患者一般资料见表 1。

表 1 8 例骨肉瘤患者的临床资料

序号	性别	年龄	诊断	肿瘤大小/cm	既往治疗	植入部位	疗效
1	女	52	左上颌骨肉瘤术后	5.0×5.0×8.0	1 次手术+放疗	上颌骨	CR
2	男	45	左肋骨肉瘤术后放疗后	4.9×3.5×5.6	1 次手术+放疗	左肋骨	SD
3	女	46	左胫骨干骺端骨肉瘤放疗后	3.2×3.0×2.5	放疗+化疗	胸 10-11 椎体	PR
4	男	71	左侧骨盆骨肉瘤术后复发放疗后	5.0×3.0×2.6	1 次手术+放疗+化疗	左骨盆	SD
5	男	40	肩胛骨骨肉瘤术后放疗后	7.0×5.5×4.0	1 次手术+放疗+化疗	右锁骨淋巴结	SD
6	女	48	左下颌骨肉瘤术后复发	4.3×3.0×1.8	1 次手术+生物治疗	颈 4 椎体	PD
7	女	52	左上颌骨肉瘤术后复发	5.5×4.0×6.0	1 次手术	左上颌骨	PR
8	女	71	右股骨骨肉瘤	8.6×7.0×6.6	放疗	右股骨	PR

注: 粒子植入术后 6 个月评价肿瘤局部疗效

1.1.2 仪器设备 美国 Mick Radio-Nuclear 公司提供 Mick 粒子植入枪和 18 G 粒子植入针。北京智博高科生物技术有限公司提供的放射性  $^{125}\text{I}$  粒子, 单个粒子长度 4.5 mm, 直径 0.8 mm, 放射性活度 0.3~0.8 mCi, 半衰期 59.6 d,  $\gamma$  射线能量 27~35 keV, 外壳为镍钛合金包壳。美国 SSGI 公司提供三维治疗计划和质量验证系统。中国计量科学研究院提供 RM-905a 放射性活度计。美国 GE 公司提供的 PET-CT, DiscoveryCT750HD 型。

### 1.2 方法

1.2.1 术前治疗计划的制订 术前 1 周行 CT 增强扫描(层厚 5 mm), 将 CT 扫描图像导入三维治疗计划系统(treatment planning system, TPS), 处方剂量范围拟定为 90~140 Gy, 设计手术入路, 勾画靶区及肿瘤周围危及器官, 应用三维 TPS 设计粒子植入计划, 确定肿瘤靶区剂量, 粒子数目、活度和空间排列, 植入路径等治疗计划。

1.2.2 粒子植入方法 术前给予患者镇静剂。根据术前 TPS 所示穿刺入路摆放患者体位, 消毒铺巾, 1%利多卡因局部麻醉, CT 扫描定位选取穿刺点, 避开重要血管及神经, 确定穿刺路径的深度与角度。依据术前治疗计划, 按外周密集, 中心稀疏植入粒子, 粒子间距在 0.5~1.0 cm。 $^{125}\text{I}$  术后即刻复扫 CT 观察粒子空间分布情况, 对存在的剂量学冷区再次种植。

1.2.3 术后处理 将术后 CT 扫描图像传入 TPS 行质量验证。根据剂量-体积直方图得出肿瘤的实际受照剂量。

1.2.4 疗效判定 ①临床获益率: 粒子术后 6 个月行 CT 扫描评价和确认疗效。根据 2000 年实体肿瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST): 完全缓解(CR), 指目标病灶消失维持 4 周; 部分缓解(PR), 指靶病灶长径比基线水

平减少至少 30%维持 4 周; 稳定(SD), 指靶病灶减小的程度没达到 PR, 增加的程度也没达到进展(PD)水平, 介于两者之间; PD, 指靶病灶长径比基线水平增加  $\geq 20\%$  或出现新病灶, 评价肿瘤临床获益率  $(\text{CR}+\text{PR}+\text{SD}/\text{总例数})\%$ ; ②疼痛症状评估: 采用数字评分量表(NRS)评估术前及术后疼痛强度: 0 分为无痛, 1~3 分为轻度疼痛, 4~6 分为中度疼痛, 7~10 分为重度疼痛; ③并发症: 按照肿瘤放射协作组/欧洲肿瘤研究及治疗(RTOG/EORTC)放射损伤分级标准评价粒子植入后的并发症。

## 2 结果

### 2.1 临床获益率

术后 6 个月行 CT 扫描评价和确认疗效。8 例患者中 CR 1 例, PR 3 例, SD 3 例, PD 1 例。临床获益率  $(\text{CR}+\text{PR}+\text{SD}/\text{总例数})$  为 7/8。(图 1)。

### 2.2 疼痛改善

本研究病例放射性粒子植入术后 6 例患者疼痛缓解, 缓解率为 6/8。

### 2.3 并发症

本研究 8 例放射性粒子植入术中未出现出血、感染等穿刺并发症。术后 6 个月未出现发热、放射性皮肤损伤、放射性骨坏死、放射性神经炎及放射性脊髓炎等并发症。

## 3 讨论

目前国内外公认的骨肉瘤治疗模式为: “术前新辅助化疗+肿瘤手术切除+术后辅助化疗”<sup>[9]</sup>。术后局部复发率约为 10%~20%<sup>[10]</sup>。对于已经发生转移或复发的骨肉瘤患者预后较差, 5 年生存率低<sup>[11]</sup>。骨肉瘤被认为是抗辐射肿瘤, 故而外放疗的应用受到限制<sup>[12]</sup>。因而亟待寻找新的治疗方法来进一步改善



①<sup>125</sup>I 粒子植入;②术前;③术后 4 个月,外观得到明显改善

图 1 左上颌骨骨肉瘤术后行 <sup>125</sup>I 粒子植入前后外观(表 1 中例 1)

骨肉瘤患者的预后。

放射性 <sup>125</sup>I 粒子植入属于近距离放射治疗中组织间放射治疗范畴,已在口腔颌面部肿瘤、直肠癌、转移癌等发挥越来越重要的作用,并取得了良好的疗效<sup>[13-15]</sup>。<sup>125</sup>I 粒子能量低、辐射距离短、半衰期长,在 CT 引导下可精确地植入肿瘤区域,使得粒子植入区域与肿瘤外形高度一致,能明显提高肿瘤组织剂量而对正常组织损伤很小。并且近距离放疗时,乏氧细胞放射抗性会降低。同时在持续低剂量照射下,不仅乏氧细胞再氧合增加了放射损伤的敏感性,而且降低了肿瘤细胞亚致死损伤和潜在致死损伤的修复率<sup>[16]</sup>。另外,<sup>125</sup>I 粒子植入治疗过程微创,较手术切除能够更好地保留肢体的解剖结构,从而保留美观和功能。因此,<sup>125</sup>I 粒子植入可为手术或外放射治疗不能根治和治疗失败的骨肉瘤患者提供一种新的治疗方案,并可提高生活质量。

朱丽红等<sup>[17]</sup>报道了一组采用放射性 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗转移及复发骨肿瘤的病例,其中包括 1 例股骨肉瘤患者,粒子植入术后 5、6、13 个月随访过程中,局部病灶无进展。陈玉峰等<sup>[18]</sup>采用 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗 1 例全身多处转移,术前化疗 3 个疗程效果不佳的左肱骨中上段骨肉瘤患者,术后继续化疗并联合中药治疗,随访 3 个月,肿块明显缩小,疼痛明显减轻。李鼎锋等<sup>[19]</sup>报道了 1 例左股骨下段骨肉瘤行高位截肢术后右股骨下段转移性骨肉瘤患者。行右股骨下段 15 cm 瘤段截除,术中将 <sup>125</sup>I 粒子用骨水泥固定于假体上,行含有放射粒子的人工关节假体术。随访 11 个月,未见复发转移。国内外单独采用 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗复发性的成年骨肉瘤患者的报道鲜见,且以往文献中骨肉瘤患者的病例数较本研究少。本研究尝试应用此技术对 8 例患者进行粒子植入术,初步结果:放射性粒子植入术后 6 个月,实际

临床获益率为 7/8,疼痛缓解率为 6/8。提示 <sup>125</sup>I 植入治疗复发性的成人骨肉瘤患者,具有良好的疗效和疼痛缓解率。

剂量是影响肿瘤治疗效果及并发症最直接、最重要的因素。目前国内外关于放射性 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗骨肉瘤的剂量尚无统一标准。美国近距离治疗协会(American Brachytherapy Society, ABS)推荐前列腺癌单纯粒子植入治疗处方剂量为 140~160 Gy(至少 D90 要达到处方剂量)<sup>[20]</sup>,其他部位肿瘤处方剂量参考前列腺癌,推荐 110~160 Gy<sup>[21]</sup>。本研究中骨肉瘤的处方剂量为 90~140 Gy,是由于部分患者曾行外放疗治疗,是以降低了处方剂量。其中 1 例患者的 D90 为 40 Gy,一方面是由于患者既往行放疗,另一方面由于肿瘤负荷大,若给予过高剂量有可能导致肿瘤缩小过程中高剂量区范围不可控,易产生放射性骨坏死及放射性神经炎、脊髓炎等并发症。本研究在术中及术后随访过程中未出现并发症。

放射性 <sup>125</sup>I 粒子植入治疗成人复发性骨肉瘤患者安全、有效、微创,能为此类患者提供一种新的治疗方案。但仍有待于大量样本进一步研究证实其临床价值。

#### [参考文献]

- [1] Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma[J]. Ann Oncol, 2010, 21 (Suppl 7): 302-325.
- [2] Durnali A, Alkis N, Cangur S, et al. Prognostic factors for teenage and adult patients with high-grade osteosarcoma: an analysis of 240 patients[J]. Med Oncol, 2013, 30: 624.
- [3] Sadoghi P, Leithner A, Clar H, et al. The threat of misdiagnosis of primary osteosarcoma over the age of 60: a series of seven cases and review of the literature[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2010, 130: 1251-1256.



- [4] 王 玲, 王 燕, 冯 琛, 等. 骨肉瘤免疫治疗的研究进展[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2017, 3: 381-384.
- [5] 仇志强, 廖 琦. 骨肉瘤治疗的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2010, 24: 1469-1475.
- [6] 万 艳. 头颈部复发癌  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗的临床初步研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [7] 陆 健, 刘 琳, 陈志瑾, 等. 进展期非小细胞肺癌  $^{125}\text{I}$  粒子植入前后 CEA、CYFRA21-1 变化与临床疗效评估[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 234-238.
- [8] 陆 健, 郑云峰, 张 欢, 等. CT 引导下植入  $^{125}\text{I}$  粒子治疗 19 例晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 550-553.
- [9] 王 威, 毕文志. 骨肉瘤治疗现状与展望[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34: 198-200.
- [10] Bacci G, Forni C, Longhi A, et al. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution[J]. J Surg Oncol, 2007, 96: 118-123.
- [11] Wu PK, Chen WM, Chen CF, et al. Primary osteogenic sarcoma with pulmonary metastasis: clinical results and prognostic factors in 91 patients[J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39: 514-522.
- [12] Schwarz R, Bruland O, Cassoni A, et al. The role of radiotherapy in osteosarcoma[J]. Cancer Treat Res, 2009, 152: 147-164.
- [13] 张建国, 张 杰, 宋铁砾, 等. 放射性粒子组织间植入治疗口腔颌面部恶性肿瘤初探[J]. 中华口腔医学杂志, 2006, 41: 464-466.
- [14] 王忠敏, 黄 钢, 陈克敏, 等. CT 引导下  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗复发直肠癌的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 681-684.
- [15] 王 娟, 吴 娟, 魏 东, 等. CT 引导下  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗腹膜后淋巴结转移癌 18 例的初步疗效[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 219-222.
- [16] 高 斌, 贺克武, 李劲松, 等. CT 引导下  $^{125}\text{I}$  粒子组织间置入治疗恶性骨肿瘤[J]. 临床放射学杂志, 2008, 27: 1107-1110.
- [17] 朱丽红, 王俊杰, 袁慧书, 等. 转移及复发骨肿瘤的放射性粒子治疗[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15: 407-410.
- [18] 陈玉峰, 邱若光, 宋爱芹, 等.  $^{125}\text{I}$  粒子组织间插植联合中药治疗恶性骨肿瘤及骨转移瘤[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6: 103-104.
- [19] 李鼎峰, 崔 秋, 乐守玉, 等. 放射性粒子与人工关节复合假体应用于恶性骨及软组织肿瘤的临床观察[A]. 全国骨肿瘤治疗进展及并发症防范策略学术研讨会论文集汇编[M]. 济南: 山东大学齐鲁医院, 2005 年.
- [20] Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, et al. American brachytherapy society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy[J]. Brachytherapy, 2012, 11: 6-19.
- [21] Devlin PM, Cormack RA, Holloway CL, et al. Brachytherapy applications and techniques[M]. New York: Demos Medical Publishing, 2015.

(收稿日期:2018-01-31)

(本文编辑:俞瑞纲)

## • 临床研究 Clinical research •

# AngioJet 治疗有溶栓禁忌证与导管接触溶栓治疗无溶栓禁忌证急性下肢深静脉血栓形成临床效果对比观察

王珊珊, 于志海, 王海涛, 涂 灿, 陆 彬

**【摘要】 目的** 对比 AngioJet 机械性血栓清除术治疗有溶栓禁忌证与导管接触溶栓(CDT)治疗无溶栓禁忌证急性下肢深静脉血栓形成(LEDVT)患者的临床效果。**方法** 对 36 例急性中央型和混合型 LEDVT 患者置入下腔静脉滤器, 其中 11 例有溶栓禁忌证患者接受血栓处全程缓慢喷洒 0.9%氯化钠溶液并即刻用 AngioJet 装置抽吸血栓(AngioJet 组), 25 例无溶栓禁忌证患者接受传统 CDT 治疗(CDT 组), 两组治疗后仍有明显狭窄者行球囊扩张术, 球囊扩张后狭窄仍 $>50\%$ 者植入支架。术后 AngioJet 组以低分子肝素加利伐沙班或华法林序贯抗凝治疗, CDT 组以低分子肝素加华法林序贯抗凝治疗。**结果** AngioJet 组 11 例均一次成功完成吸栓、球囊扩张、植入支架等操作, 6 例植入静脉支架, 术后患者均出现血红蛋白尿, 1~2 d 后恢复正常, 未发生大出血、肾衰竭等严重并发症; 双侧下肢周径差由术前平均 $(7.77\pm 1.56)$  cm 改善至出院时平均 $(1.57\pm 0.52)$  cm。CDT 组 25 例溶栓时间为 3~7 d, 14 例植入静脉支架; 双侧下肢周径

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.01.016

基金项目: 浙江省宁波市自然科学基金(2015A610305)

作者单位: 315020 浙江 宁波大学医学院附属医院呼吸和危重病科(王珊珊)、血管介入科(于志海、王海涛、涂 灿、陆 彬)

通信作者: 于志海 E-mail: 295053962@qq.com