

•临床研究 Clinical research•

CT 引导下放射性粒子 ^{125}I 植入治疗骨转移瘤患者的临床研究

费 伦, 郭金友, 郑家平, 梅伟东, 韩瑞雪, 沈剑英

【摘要】 目的 探讨 ^{125}I 粒子植入治疗骨转移瘤患者的有效性和安全性。**方法** 将骨转移瘤患者 54 例分为两组, 其中行 ^{125}I 粒子植入的 30 例患者为治疗组, 植入粒子总数 1 581 粒, 平均每例植入 (52 ± 6) 粒, 另 24 例患者行药物治疗为对照组, 比较两组的疼痛治疗有效率(NRS 评分)、功能状态改善有效率(KPS 评分)、以及病灶治疗疗效的差异, 比较两组治疗前后的血清碱性磷酸酶(ALP)变化, 不良反应和并发症的发生情况。**结果** 治疗组的功能状态改善率为 60%, 高于对照组的 29.2%; 治疗组的镇痛显效率为 36.2%, 高于对照组的 4.2%; 病灶治疗的临床有效率为 93.3%, 高于对照组的 8.3%, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗组治疗后血清 ALP 水平降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。无严重不良反应和并发症发生。**结论** ^{125}I 粒子植入能有效缓解骨转移瘤引起的疼痛, 提高生活质量, 是一种安全、有效的治疗方法。

【关键词】 ^{125}I 放射性粒子; 骨转移瘤; 癌痛; KPS; NRS

中图分类号: R738.1 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2020)-09-0930-04

CT-guided ^{125}I particles implantation for the treatment of patients with bone metastases: a clinical study FEI Lun, GUO Jinyou, ZHENG Jiaping, MEI Weidong, HAN Ruixue, SHEN Jianying. Department of Oncology, Yuhuan Municipal Second People's Hospital, Yuhuan, Zhejiang Province 317605, China

Corresponding author: GUO Jinyou, E-mail: 249880095@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness and safety of ^{125}I particles implantation in treating patients with bone metastases. **Methods** A total of 54 patients with bone metastases were divided into study group ($n=30$) and control group ($n=24$). Implantation of ^{125}I particles was adopted in the patients of the study group, the total number of seeds implanted was 1 581, with an average of (52 ± 6) particles per patient. For the patients of the control group, only medication was adopted. The effective rates of pain relief based on numerical rating scale (NRS) score as well as functional improvement based on Karnofsky performance status (KPS) score, and the curative effect of lesions were compared between the two groups. The postoperative changes in serum alkaline phosphatase (ALP) levels, the untoward effect and complications were also compared between the two groups. **Results** The improvement rate of patients' functional state in the study group was 60%, which was higher than 29.2% in the control group. The apparent analgesic effect in the study group was 36.2%, which was higher than 4.2% in the control group. The clinical curative effect of lesions in the study group was 93.3%, which was higher than 8.3% in the control group. The differences in all the above items between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). No serious adverse reactions or complications occurred. **Conclusion** For relieving pain caused by bone metastases, implantation of ^{125}I particles is a safe and effective therapeutic method and this therapy can reliably improve the quality of life. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 930-933)

【Key words】 ^{125}I radioactive seed; bone metastasis; cancer pain; Karnofsky performance status; numerical rating scale

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.09.016

基金项目: 浙江省医药卫生一般研究计划项目(2016KYA043、2013KYB041)

作者单位: 317605 浙江 玉环市第二人民医院肿瘤科

通信作者: 郭金友 E-mail: 249880095@qq.com

骨转移瘤是恶性肿瘤经血行转移至骨组织引起的以骨损害、伴癌性疼痛为主要表现的恶性肿瘤,原发肿瘤以肺癌、甲状腺癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌为多见,主要累及骨盆、脊柱、肋骨、胸骨等^[1-2]。近年来随着微创技术的进展,有部分学者在治疗癌痛患者时针对骨转移癌灶实施了¹²⁵I放射性粒子植入术,取得了较好的疗效。放射性粒子植入是通过立体定向系统,将放射性粒子准确植入肿瘤内,其发出的短距离射线能最大限度地杀伤肿瘤,且对正常组织细胞的损伤很小^[3]。本研究通过选取部分骨转移瘤患者进行¹²⁵I放射性粒子植入术治疗,并与仅行药物治疗的骨转移瘤患者进行比较,从而评估该治疗方法的有效性和安全性。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例来源 2015 年 1 月至 2017 年 8 月因骨转移瘤导致癌痛而入住我院介入科和合作医院介

入科的患者 54 例,按入选标准和排除标准将 30 例患者设为治疗组,行 CT 引导下经皮穿刺放射性粒子¹²⁵I植入治疗。24 例患者设为对照组,予药物镇痛等支持对症治疗。两组患者性别、年龄、治疗前疼痛分级(按 NRS 评分 0、1~3、4~6、7~10 分为 I、II、III、IV 级)、功能分级(按 KPS 评分分为≤70 分和≥80 组)比较,差异均无统计学意义,表 1。

病例入选标准:①均经病理、CT 或 MRI 证实为晚期的骨转移瘤患者;②不能手术或不愿手术治疗者;③不能耐受外放射治疗或外放射治疗后未控制者;④不愿意行外放射治疗者;⑤均存在癌性疼痛,NRS 评分均>3 分;⑥KPS 评分均≥60 分;⑦告知患者和家属并签署知情同意书。排除标准:①恶液质、全身衰竭,KPS 评分<60 分;②肿瘤部位有活动性出血、坏死或溃疡,或合并全身感染;③病灶范围广泛;④严重糖尿病;⑤合并严重精神类疾病患者;⑥有麻醉禁忌患者;⑦伴有严重病理性骨折或截瘫的患者;⑧预计生存期≤3 个月;⑨依从性差的患者。

表 1 两组一般资料

组别	例数	性别/例		年龄/岁	治疗前功能分级/例(%)		治疗前疼痛分级/例(%)		
		男	女		KPS 评分≤70	KPS 评分≥80	II 级	III 级	IV 级
治疗组	30	22	8	56.5±10.9	16(53.3)	14(46.7)	7(23.3)	22(73.3)	1(3.3)
对照组	24	15	9	61.9±12.6	18(75.0)	6(25.0)	1(4.2)	21(87.5)	2(8.3)
$\chi^2/F/T$ 值		0.725		2.884	2.684		4.242		
P 值		0.394		0.095	0.156		0.12		

1.1.2 分组

1.1.2.1 治疗组:男 22 例,女 8 例,年龄 31~74 岁,平均(56.5±10.9)岁,共植入粒子 1 581 粒,平均每例植入(52±6)粒。患者原发肿瘤为肝癌 9 例、肺癌 7

例、直肠癌 4 例、食管癌 2 例、甲状腺癌、胸腺癌、肾癌、颈椎纤维肉瘤、盆腔恶性肿瘤、乳腺癌、宫颈癌、面部恶性肿瘤各 1 例,转移病灶部位详见表 2。

1.1.2.2 对照组:男 15 例,女 9 例,年龄 47~88 岁,

表 2 两组疗效比较

组别	例	KPS 评分/例(%)		NRS 评分/例(%)		ACD/(U/L)	
		有效	无效	有效	显效	治疗前	治疗后
治疗组	30	18(60.0)	12(40.0)	19(63.3)	11(36.7)	141.67±42.84	70.87±27.50
对照组	24	7(29.2)	17(70.8)	23(95.8)	1(4.2)		
$\chi^2/F/T$ 值		5.098		8.148		8.810	
P 值		0.031		0.007		0.000	

平均(61.9±12.6)岁。患者原发肿瘤为肺癌 5 例、乳腺癌 4 例、前列腺癌 3 例、肝癌 2 例、鼻咽癌 2 例、直肠癌、食管癌、胃癌、结肠癌、胸腺癌、肾癌、多发性骨髓瘤、子宫平滑肌肉瘤各 1 例。

1.1.3 仪器设备 计算机三维治疗计划系统(treatment plan system,TPS),珠海市和佳医疗设备有限公司提供,放射性粒子治疗三维治疗计划系统和质量验证系统(HGGR-2000)。植入针为直径 18G

的日本八光 PTC 穿刺针,植入器为全封闭防辐射连击式植入器,每个植入器内装 30 颗粒子。¹²⁵I 放射性粒子,天津赛德生物制药有限公司生产的¹²⁵I 粒子(6711 型),为外包钛的密封圆柱体,大小为 4.5 mm×0.8 mm,半衰期 59.7 d,平均光子能量 27~35 KeV,组织间有效作用直径 1.7 cm,初始剂量率 7 cGy/h,临床治疗用单个¹²⁵I 粒子活度为 0.6~0.8 mCi,经高压干热消毒后使用。西门子单排螺旋 CT 扫描仪。

1.2 方法

CT 引导下经皮穿刺放射性粒子 ^{125}I 植入治疗操作方法

1.2.1 术前准备 入组患者首先签订知情同意书。其次完善相关实验室检查,把靶病灶的 CT 扫描数据输入计算机立体 TPS 计划系统制定治疗计划。按照粒子数目和活度订购相应粒子数目。做好术前准备,并准备好射线防护用品等。

1.2.2 植入方法 根据术前 TPS 计划系统指导布源,所有病灶均在 CT 引导下布阵植入 ^{125}I 粒子。术前根据肿瘤位置选取仰卧位或俯卧,经 CT 扫描定位、体表标记后,常规消毒铺巾,采用 2%利多卡因局部麻醉,用注射针头再次 CT 扫描核实穿刺点位置和角度,根据注射针头导向和进针长度需要采用 15 cm 长的穿刺针进针到达靶部位,穿刺针远侧到达肿块边缘 5 mm 左右,植入粒子,按间距 0.5~1 cm 布源。术后行 CT 扫描并将图像输入 TPS 进行验证。

1.2.3 术后处理 严密观察血压、心率等生命体征 12 h,酌情给予抗感染、止血、对症等治疗。定期进行血常规、生化等检查,记录与不良反应相关的症状。

1.2.4 疗效评估 分别评估治疗前和治疗后 1 个月的 NRS 评分、KPS 评分以及血清 ALP 水平;术后 2 个月复查 CT 或 MR,评估病灶缩小范围;观察并记录粒子植入的并发症。比较两组的疼痛治疗有效率(NRS 评分)、功能状态改善有效率(KPS 评分)、以及病灶治疗疗效的差异,比较治疗组治疗前后的血清碱性磷酸酶(ALP)变化。

1.2.5 疼痛评估 疼痛程度评估采用 0~10 数字评分法(NRS),由患者自我评估疼痛程度。按 NRS 评分进行疼痛分级:I 级,0 分,为无疼痛,II 级,1~3 分,为轻度疼痛,III 级,4~6 分,为中度疼痛,IV 级,7~10 分,为重度疼痛。疼痛治疗有效评价: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。止痛有效:疼痛评分降低 50%以上或/和镇痛药物用量减少 50%以上至少持续 4 周。

1.2.6 生活质量评价 评估癌症患者的生活质量采用 KPS 评分,即功能状态评分标准,一般 KPS 评分 80 分以上为非依赖级,即生活自理;50~70 分为半依赖级,即生活半自理;50 分以下为依赖级,生活需要别人帮助。功能状态改善有效为 KPS 评分改善至少 20 分以上且持续 4 周。

1.2.7 血清 ALP 水平变化 监测治疗组粒子植入前和植入后 1 个月血清 ALP 水平。

1.2.8 近期病灶疗效评价 采用 WHO 实体瘤评估标准,CR,痊愈:肿瘤完全消失,维持 4 周;PR,好转:肿瘤总面积缩小 $\geq 50\%$,维持 4 周;SD,病情稳定:变化介于 PR 和 PD 之间;PD,病情进展:肿瘤总面积增加 $\geq 25\%$ 。临床评估有效为 CR+PR+SD。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件包进行分析,计数资料采用卡方检验,计量资料以均值 \pm 标准差表示,采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后功能状态、癌痛症状改善

治疗组的功能状态改善有效率为 60%,高于对照组的 29.2%;治疗组的镇痛显效率为 36.7%,高于对照组的 4.2%;治疗组治疗后血清 ALP 水平降低,均 $P < 0.05$,具有统计学意义。

2.2 两组病灶大小变化

根据表 3,治疗组的临床有效率为 93.3%,高于对照组的 8.3%, $\chi^2=39.015$, $P < 0.001$,差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。

表 3 两组病灶大小范围评价变化的比较 例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	临床有效率
治疗组	30	8(26.7)	16(53.3)	4(13.3)	2(0.7)	28(93.3)
对照组	24	0	0	2(8.3)	24(91.7)	2(8.3)
P 值						< 0.05

2.3 不良反应和并发症

治疗组手术过程顺利,术后第 2 日有 5 例出现发热,3 例出现穿刺部位少量出血,给予药物等对症处理后好转。未出现其他严重并发症及不良反应。

3 讨论

骨转移瘤的发生率是骨原发恶性肿瘤的 35~40 倍。癌性疼痛是骨转移瘤患者的突出症状,表现为局部疼痛和压痛,疼痛严重者难以忍受,尤其脊柱肿瘤患者,疼痛和脊髓受压引起运动和大小便功能障碍,严重影响患者生活质量及生存时间^[4-5]。晚期恶性肿瘤约 75% 出现癌性骨痛,对于如何有效缓解恶性骨肿瘤引起的疼痛,一直是临床医生经常需要思考的难题。

目前,骨转移瘤引起的疼痛一般以药物、化疗或外放射治疗为主。基于患者的总体状况及生存期考虑,手术治疗一般不作为首选。外照射治疗是骨转移瘤的传统治疗方式,其虽可以在短时间内减轻患者的痛苦,但也会给患者带来多种不良反应,如

恶心、便秘、周围正常皮肤组织损伤等^[6]。而 ^{125}I 粒子恰恰因为具有独特的放射物理学和放射生物学,比如植入后靶区适型性好,能持续达到根治剂量,并且对周围正常组织损伤较小,因此对患者的功能状态改善有效率和镇痛显效率多取得很好的疗效。

目前 ^{125}I 粒子确切的止痛机制不明,可能与以下作用有关, ^{125}I 粒子在衰变过程中持续不断的释放低能量的 γ 射线,利用这种射线使其癌细胞的 DNA 双链遭到破坏,因其持续性,可不断地杀伤肿瘤干细胞,再经过足够的半衰期累积,使癌细胞的繁殖能力丧失,从而起到抑制癌细胞的作用。并使肿瘤体积缩小,减轻肿瘤表面张力及及对周围神经血管及软组织的压迫^[7]。在杀伤肿瘤细胞时,接受电离辐射区域的毛细血管减少 20%-30%。血液灌注的减少进一步导致氧饱和度降低。局部缺血缺氧、酸中毒、氧自由基增多等影响酶系统,可改变细胞代谢,导致细胞水肿,线粒体肿胀,最终影响蛋白质合成。电离辐射还可直接导致神经纤维轴突及神经鞘破坏。对于辐射周围区域的神经纤维,正常结果有时仍可保留。然而在离电离辐射更远的区域,可逐渐观察到广泛的纤维挛缩和瘢痕形皮。若以上变化持续出现,神经元内部/外部的微循环会被破坏,最终导致信号传导异常,从而阻断疼痛传导^[8-9]。

从不良反应考虑,放射性粒子植入与传统化疗相比,无明显不良反应,如胃肠道反应、器官毒性及周围神经病变等;与放疗相比, ^{125}I 粒子植入具有定位准确、辐射剂量适中、手术过程简单、对正常组织创伤小等优势^[10-11];并可明显改善患者生活质量。

此次研究,治疗组术后骨转移瘤病灶范围有 2 例进展,考虑患者病情进展,发展迅速,因此要及时根据 CT 检查的结果,使用 TPS 计算靶区及相邻正常组织的剂量分布,必要时可行补充治疗,在入组时应当根据免疫组化、CT 影像检查等加以考虑。

在本研究中,随访 1~2 个月,通过对 54 例骨转移患者的 NRS、KPS、血清 ALP 水平的疗效观察,治疗组术后患者精神状态、食欲、睡眠、乏力等

症状较术前显著改善,疼痛评分明显降低,病灶范围明显进展率较低,操作安全,未出现脊髓放射性损伤、病理性骨折等严重不良反应及并发症。总的来说, ^{125}I 粒子植入治疗骨肿瘤所致疼痛的有效率高,亦能改善患者生活质量,因此在临床上在严格掌握适应证的前提下是一项值得推广的技术。

[参考文献]

- [1] Sharma S, Dawson L. A rare tumor with a very rare initial presentation: thymic carcinoma as bone marrow metastasis [J]. Case Rep Pathol, 2017, 2017: 6497376.
- [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] 张坤尧,曹瑞治,陈晓东,等. ^{125}I 粒子联合深部热疗在骨转移瘤治疗中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2017, 35:6929-6933.
- [4] 徐智军,于鹏,梁英魁,等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 ^{125}I 粒子植入治疗恶性骨转移的疗效及安全性[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32:1122-1125.
- [5] Fujiwara T, Ozaki T. Overcoming therapeutic resistance of bone sarcomas: overview of the molecular mechanisms and therapeutic targets for bone sarcoma stem cells[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 2603092.
- [6] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69: 7-34.
- [7] 王启林,李瑞乾,张国颖. 等经直肠超声下 ^{125}I 碘粒子植入治疗前列腺癌并发症分析[J]. 海南医学院学报, 2012, 18:368-369.
- [8] Jansen DR, Krijger GC, Kolar Z, et al. Targeted radiotherapy of bone malignancies [J]. Curr drug discov Technol, 2010, 7: 233-246.
- [9] Yang Z, Xu Y, Yang D, et al. Pathological impairments induced by interstitial implantation of ^{125}I seeds in spinal canal of banna mini-pigs[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 48.
- [10] Manders DB, Sims TT, Albuquerque KV, et al. Emphasis on systemic therapy in women with pelvic bone metastasis at time of diagnosis of cervical cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2018, 3: 97-101.
- [11] 徐文彦. ^{125}I 放射性粒子植入联合经皮椎体成形术治疗椎体转移瘤疗效[J]. 临床军医杂志, 2017, 45:753-755.

(收稿日期:2019-07-08)

(本文编辑:俞瑞纲)