

^{125}I 粒子治疗脊柱转移瘤的研究进展

关键 袁振超 刘斌

广西医科大学附属肿瘤医院骨软组织神经外科,广西 南宁 530021

【摘要】 目的 脊柱转移瘤患者治疗的目的主要是缓解疼痛、提高生活质量和改善预后等,近距离放射治疗,尤其是 ^{125}I 粒子治疗脊柱转移瘤显示出较大的优势。本研究通过总结近年来针对 ^{125}I 粒子治疗脊柱转移瘤的作用机制、对人体及周围组织的影响、临床应用的相关研究,为脊柱转移瘤的治疗提供参考。**方法** 应用 PubMed、CNKI 数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库系统,以“ ^{125}I 粒子、近距离放疗、分子生物学和脊柱转移瘤”等为关键词,检索 2000-01—2016-07 的相关文献。纳入标准:(1) ^{125}I 粒子治疗肿瘤分子生物学机制;(2) ^{125}I 粒子植入后对机体及周围组织的影响;(3) ^{125}I 粒子治疗脊柱转移瘤的临床预后。排除标准:(1)实验设计不合理;(2)非随机对照实验;(3)总样本数或总病例数 <15 例。根据纳入标准与排除标准,符合分析的文献 39 篇。**结果** ^{125}I 粒子近距离放疗可以有效地杀伤肿瘤细胞,对机体重要脏器功能及脊髓神经的功能无显著性影响,并可有效缓解神经性疼痛。肿瘤靶区的辐射剂量高, ^{125}I 粒子治疗脊柱转移瘤,有较高的肿瘤局部控制率,疼痛缓解效果明显,可缓解脊髓压迫症状; ^{125}I 粒子植入联合椎体成形术治疗脊柱转移瘤还可进一步增加疼痛缓解率并恢复了脊柱稳定性,有叠加效应及优势互补作用;脊柱转移瘤溶骨性破坏累及小关节导致脊柱不稳以及出现较为严重的脊髓神经压迫症状的患者,可采用 ^{125}I 粒子植入联合手术治疗,这是一种具有微创、安全、有效及并发症发生率低等优点的治疗方法,可有效地缓解疼痛、改善脊髓神经功能、局部肿瘤控制及重建脊柱稳定性。**结论** 与传统放射治疗相比较, ^{125}I 粒子近距离放射治疗具有较大的优势,为脊柱转移瘤的治疗提供了新思路。但仍需要进一步地研究,提高脊柱转移瘤的治疗疗效。

【关键词】 脊柱转移瘤; ^{125}I 粒子;临床疗效;研究进展;综述文献

中华肿瘤防治杂志,2016,23(20):1392—1397

Research progress of ^{125}I seeds implantation for metastatic spinal tumors

GUAN Jian, YUAN Zhen-chao, LIU Bin

Department of Bone and Soft Tissue Neurosurgery, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, P. R. China

【ABSTRACT】 OBJECTIVE The primary therapy for spinal metastases patients is to relieve the pain, improve quality of life and the prognosis. Brachytherapy, especially ^{125}I seeds for treating spinal metastases showed a greater advantage. This paper summarized the recent researches of the ^{125}I Particle Therapy in the mechanisms of spinal metastases, the impact on the human body and the surrounding tissues and the related clinical applications for the treatment of spinal metastases. **METHODS** Relevant articles were searched with “ ^{125}I seed, brachytherapy, molecular biology, spinal metastases, et al” as keywords in pubmed, CNKI, Wanfang, VIP, CBD database from 2000 to 2016. Totally 39 papers were selected and analyzed according to the inclusion criteria as follows: the molecular biology mechanisms of ^{125}I seeds for treating cancer, the effect of ^{125}I seeds implantation on body and surrounding tissue, the ^{125}I seeds implantation for treating spinal metastases efficacy and prognosis, and the exclusion criteria are as follows: the experimental design is unreasonable, non-randomized controlled trials, the total number of samples or the total number of cases is less than 15 cases. **RESULTS** ^{125}I seeds brachytherapy can effectively kill tumor cells, the organ function of vital organs and spinal cord nerve function had no significant effect, and can effectively relieve neuropathic pain. ^{125}I seeds in the treatment of spinal metastases, a higher local control rate of the tumor, pain relief effect is obvious, can relieve spinal cord compression symptoms; ^{125}I seeds implantation combined with vertebroplasty in the treatment of spinal metastases can also be Further increase the rate of pain relief and restore the stability of the spine, a superposition effect and complementary advantages. Spinal metastases osteolytic destruction involving the small joints leading to spinal instability and the emergence of more severe symptoms of spinal

【第一作者简介】 关键,男,广西桂平人,博士,主治医师,主要从事骨软组织肿瘤基础与临床的研究工作。

Tel:86-771-5302321 E-mail:guanjianpaper@126.com

【通讯作者简介】 袁振超,男,广西玉林人,硕士,副主任医师,主要从事骨软组织肿瘤基础与临床的研究工作。

Tel:86-771-5302321 E-mail:grzz5302321@126.com

cord compression in patients with ^{125}I seeds can be combined with surgical treatment, is a minimally invasive, safe, effective, concurrent Low incidence of disease treatment, effective relief of pain, improve spinal nerve function, local tumor control, reconstruction of spinal stability. **CONCLUSIONS** Compared with conventional External radiation therapy, ^{125}I seeds brachytherapy for the spinal metastases provides a new way for treatment. It has advantage, but still needs further researches in order to get better treatment effect.

[KEYWORDS] spinal metastases; ^{125}I ; clinical efficacy; research progress; literature review

Chin J Cancer Prev Treat, 2016, 23(20):1392-1397

【中图分类号】 R738

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5269(2016)20-1392-06

在不同的恶性肿瘤中,骨转移的发生率为 30%~85%,其中 80%为乳腺癌、前列腺癌及肺癌。而骨转移发生在中轴骨,如脊柱、骨盆约占骨转移的 80%。脊柱骨转移的主要临床表现为局部疼痛、畸形、神经功能障碍和脊柱不稳等。目前主要的治疗方法有手术、放疗和化疗等。美国放射治疗及肿瘤学会(American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, AS-TRO)总结 1998-2009 年使用放疗方法治疗骨转移的文献 4 287 篇,其中 25 篇为随机性研究,20 篇为前瞻性研究,4 篇为 Meta 分析,发现放疗是缓解骨疼痛与预防骨转移出现意外事件的主要手段^[1]。但传统的外放疗,是由射线经人体正常组织到达肿瘤,脊柱周围的胃肠道、肝组织和脊髓等对射线的耐受量较低,放疗期间易引起恶心呕吐、肝功能异常和放射性脊髓炎等不良反应,若要达到肿瘤的根治剂量,易引起胃肠道出血和穿孔等风险。随着 ^{125}I 放射性粒子应用于近距离照射治疗技术以来,为患者及医护人员提供了脊柱转移瘤治疗的新思路。在常规标准治疗条件下,脊髓及背丛神经外放疗任何点的安全剂量分别为 18 Gy(6 Gy/次)及 24 Gy(8 Gy/次),最大点剂量分别为 30 Gy(6 Gy/次)及 32 Gy(6.4 Gy/次),故脊髓神经组织对射线的耐受量限制了脊柱转移瘤的外放疗治疗的剂量。与外放疗相比, ^{125}I 粒子近距离放射治疗的优点在于辐射距离短,高剂量的辐射集中于癌灶内,减少对周围正常组织的影响,可明显缓解骨转移疼痛^[2-3]。

1 ^{125}I 粒子物理特性及作用机制

放射性 ^{125}I 粒子是一种人工合成的低剂量率的微型放射源,释放的能量主要有 35.5 keV 的 γ 射线以及 27.4~31.5 keV 的 X 射线两种,临床用于植入的 ^{125}I 粒子的活度为 0.5~0.6 mCi(1 mCi=182 cGy);组织间穿透的距离为 1.5 cm,放射剂量与距离的平方呈反比,对周围组织损伤轻微;半衰期约为 60 d,可提供约 3 个半衰期的持续照射;半价层仅为 0.03 mm 铅,术中操作易于防护,0.25 mm 铅当量的防护衣及防护眼镜,便可屏蔽 90%~99%的辐射剂量^[4]。

^{125}I 放射性粒子可持续的释放 γ 射线,直接损伤

DNA 分子的单链及双键,并使体内水分子电离产生氧自由基导致细胞损伤,同时能不断杀伤进入 DNA 合成期和有丝分裂期的肿瘤细胞^[5]。 ^{125}I 粒子低剂量率的辐射可诱导肿瘤细胞的凋亡,目前认为诱导细胞凋亡可能是 ^{125}I 治疗恶性肿瘤的主要途径。大量的实验证实, ^{125}I 粒子组织间植入治疗可通过激活 p53,下调 Bcl-2/Bax 的比值促进肿瘤细胞凋亡,从而抑制肿瘤的生长,其诱导肿瘤细胞凋亡的程度及抑制肿瘤生长的效果在一定剂量范围内与剂量成正比^[6-10]。同时,植入后通过上调 Egr-1 的表达,激活凋亡执行者 Caspase-3,诱导肿瘤细胞的凋亡,并使细胞周期阻滞于 G_2/M 期或 G_1 期,提高了对肿瘤细胞的杀伤效果。 ^{125}I 能显著降低肿瘤组织的微血管密度计数及血管内皮生长因子的表达,有效抑制肿瘤生长^[11]。此外,植入 ^{125}I 粒子后,还可以增加胶原蛋白的合成,成骨细胞活性增加,溶骨性病灶局部钙化形成新生骨,这种变化一般在照射后 3~6 周,高峰期在 2~3 个月^[12]。

2 ^{125}I 粒子植入后对人体及脊柱转移瘤周围组织影响

梁莉等^[13]通过比较 ^{125}I 放射性粒子组织间植入前及植入后 3 个月内多个时间点,机体白细胞、血红蛋白、血小板、肝功能、肾功能、心肌酶和免疫功能的变化,发现各时间点内的各指标的变化差异无统计学意义,指出 ^{125}I 放射性粒子植入对机体重要脏器功能无显著性影响,是一种安全的微创治疗技术。

^{125}I 粒子植入治疗脊柱转移瘤,大多数专家建议,距离脊髓 0.5~1 cm,不超过正常脊髓放射的耐受量 40~50 Gy 是安全有效的,超过此剂量将会有引起放射性脊髓炎的风险。柳晨等^[14]使用 ^{125}I 粒子置入治疗 14 例脊柱转移瘤患者,以肿瘤影像学的边界作为置入范围,肿瘤的最小周边剂量为 90~145 Gy,术后未发生放射性脊髓炎、放射性皮炎、放射性骨坏死等并发症。Rogers 等^[12]采用 ^{125}I 粒子植入联合外放疗的方法,粒子总活度 2.8~60.3 mCi(平均 13.8 mCi),外放射总剂量为 12~50.4 Gy(平均 37.9 Gy),处方剂量(prescription dose, PD)为 50~160 Gy(平均 101 Gy),

使脊髓中央的照射量达到 22.0~167.3 Gy(平均 69.9 Gy),在随访过程中,并未发现放射性脊髓炎等严重并发症的发生。

左健等^[15]通过将 40、80 和 120 Gy 的¹²⁵I 粒子植入兔面神经周围发现,射线对面神经的超微结构有一定程度的损伤,主要集中在轴膜下水肿、髓鞘松散等,随着放射剂量和时间的推移,损伤有加重的趋势,出现髓鞘板层分离及局部松散,但很少出现髓鞘塌陷蜷缩、变形崩解,4 个月时损伤最重,6 个月时可见到髓神经纤维及神经髓内溃变后的神经纤维再生。张福君等^[16]将 120 Gy 吸收剂量的¹²⁵I 粒子置入兔一侧坐骨神经周围,与放置无活性空粒子的对侧坐骨神经在术后 2 周、2 个月、4 个月进行比较,仅发现实验组的髓鞘变性、神经膜细胞质内容物及轴突内容物的变化等非特异性改变与对照组比较差异有统计学意义,而两组之间的术口愈合情况、肌肉变化、腿部活动情况无明显异常变化,两组间的动作电位阈强度、幅度和传导速度方面差异无统计学意义,表明在临床治疗剂量下¹²⁵I 粒子植入对周围神经不会产生功能的损害。背根神经节是痛觉的初级传入神经元,具有传输及调节机体感觉的功能。王慧星等^[17]通过将¹²⁵I 粒子植入大鼠椎间孔背根神经节周围,发现在植入早期(336 和 720 h)出现大鼠机械痛阈降低,痛觉过敏,考虑为背根神经节损伤早期引起兴奋性增强所致。而在植入后期(1 440 h)高活度组机械痛阈增加,考虑为神经元严重损害后所致的去传入现象,而运动功能无影响。这一发现,间接论证了脊柱转移瘤¹²⁵I 粒子植入后可有效缓解神经性疼痛。

3 ¹²⁵I 粒子植入原则

¹²⁵I 粒子植入的基本原则,应按巴黎系统原则,粒子植入后剂量的分布取决于粒子的种类、活度、数目以及位置,为使剂量分布更均匀,应采取外周紧密、中心稀疏的原则。肿瘤靶区 95% 的体积应达到处方剂量(prescription dose, PD),若 90% 的靶区达不到 PD,复发率高,但一般不超过 2PD。植入的粒子数=(肿瘤长+宽+高)/3×5÷每个粒子的活度,但算出的数值仅供术前采购粒子时提供参考,实际上仍需治疗计划系统(treatment plan system, TPS)证实。自 20 世纪 80 年代末,美国 FDA 通过美国 SSGI 公司的用于前列腺粒子植入的三维 TPS 以来,¹²⁵I 粒子植入治疗肿瘤得到了进一步完善及发展,为粒子植入能最大程度的消灭肿瘤的同时,可以最大限度的保护正常组织少受、不受射线侵害提供了可能。他的作用在于能够以影像学为依据,用虚拟现实的手法再现病灶及相关解剖实体;预先在靶区内模拟布阵,设计最佳入针方向,明确进针深度;借助计算机定性、定量、定向地将虚拟粒子

植入病灶,预先把握剂量分布形态;术中可以实时采集亚临床灶的影像并立即制定计划,预先把握剂量分布;肿瘤区域与正常组织剂量分配比,更有效的发挥射线对肿瘤细胞的抑制和杀灭作用,最大限度地减少对周围正常组织的损伤,如脊髓、重要脏器;预先掌握放射源的数量、活度;预先评价、把握照射与损伤程度;确认、备案计划方案;植入术后进行验证,获取粒子的分布客观结果,并进行剂量测定分析,必要时采用再植入或外照射的方法对剂量不足进行补充。

4 ¹²⁵I 粒子临床应用

4.1 适应证及禁忌证

适应证:术前为缩小手术切除的范围以及降低复发率;转移瘤的最大径应≤7 cm,生长缓慢且分化较好;肿瘤侵犯脊髓、大血管或重要脏器难以进行根治性的手术;多发的转移瘤,较为孤立的脊柱转移或复发性肿瘤;外放射失败或不满意者,作为照射剂量的补充;术中肿瘤残留或切缘太近者;拒绝外放疗、手术治疗或不宜手术但肿瘤对放疗敏感的患者。

禁忌证:生存期预计<6 个月;转移瘤有活动性出血、坏死;穿刺皮肤溃烂;放疗不敏感的肿瘤;全身情况较差,不适宜行放射治疗患者;肿瘤组织侵犯大血管等。

4.2 临床疗效

4.2.1 单纯¹²⁵I 粒子植入治疗脊柱转移瘤 通过 B 超、C 臂机、CT 等引导下经皮穿刺将¹²⁵I 粒子植入病灶,是近距离照射治疗脊柱转移瘤常用的方法之一,有微创、方便、住院时间短以及患者可耐受程度高等特点,适用于外放射失败或靶区剂量不满意,无脊柱不稳、脊髓神经压迫症状的患者。江旭等^[18]采用 B 超引导下将¹²⁵I 粒子植入 18 例溶骨性骨转移瘤患者,术后疼痛可以得到有效缓解,除皮肤损伤外,未出现严重并发症。Wang 等^[19]通过 CT 引导下单纯¹²⁵I 粒子植入治疗恶性骨肿瘤,发现疼痛缓解的有效率达到 89.5%,最长 6 个月的随访发现¹²⁵I 粒子植入对肿瘤的有效率达到 68%,是一种安全有效的方法。Xiang 等^[20]对常规疗法治疗失败的肺癌骨转移患者,采用¹²⁵I 植入治疗,发现患者疼痛明显缓解,生活质量明显改善。朱丽红等^[21]对 14 例转移及复发性的骨肿瘤患者行肿瘤内¹²⁵I 粒子植入治疗(其中 14 例 17 个病灶中的 9 个为脊柱转移瘤),90% 肿瘤靶体积接受的最小剂量中位值为 108.12 Gy(27~166 Gy),随访 7~29 个月,平均 12.4 个月,术后疼痛完全缓解率达到 82%,止痛有效率为 92%,1 年的局部控制率及生存率分别为 82% 和 53%,其中脊柱转移瘤的患者中,70% 的患者治疗后可行走能力改善或恢复正常,围手术期无>3 级严重并发症发生。张久权等^[22]回顾性分析 28 例患者

的 116 个骨转移病灶通过¹²⁵I 粒子植入治疗的疗效,¹²⁵I 粒子植入的 PD, 未经放射治疗者为 120~160 Gy, 放射治疗复发者为 100~120 Gy, 椎体治疗者脊髓受照射剂量<60 Gy, 发现镇痛有效率为 82.1%, 平均在术后 3~7 d 缓解, 局部控制的有效率为 80.2%。其中 1 例术中针道内出血形成较大的椎旁腰大肌血肿, 1 例出现轻度白细胞下降, 术后均未出现放射性脊髓炎及神经损伤。柳晨等^[14]对 14 例脊柱转移瘤患者行¹²⁵I 粒子植入术, 肿瘤的最小周边剂量为 90~145 Gy, 中位剂量为 130 Gy, 平均随访 12 个月, 神经功能保留率和恢复率分别为 92.9%和 71.4%, 止痛的有效率及疼痛的完全缓解率分别为 78.6%和 64.3%, 1、2 和 3 年的局部控制率为 62.5%、50.0%和 37.5%, 生存率分别为 50.0%、41.7%和 20.8%。张丽云等^[23]通过 CT 引导下¹²⁵I 粒子植入治疗椎体转移瘤, 随访 4~26 个月, 中位随访时间 12 个月, 疼痛缓解率为 95%, 6 和 12 个月的局部控制率分别为 80%和 30%, 累计生存率分别为 95%和 45%, 术后无发热、感染、放射性骨坏死、放射性脊髓炎、粒子脱落移位等并发症出现。此外, 约 30%的骨转移瘤癌痛患者, 经过外放疗后并未见有明显的疼痛缓解, 可能的原因是对放疗不敏感, 或为了保护周围正常组织而未能达到有效的放射剂量。Feng 等^[24]使用¹²⁵I 粒子植入治疗外放疗失败的 26 例骨转移瘤癌痛患者, PD 为 100~120 Gy, 效果显著, 疼痛缓解明显, 在植入后 1、4、8、12 和 24 周的有效率分别为 58%、79%、81%、82%和 80%。仅 1 例患者出现了疼痛加重, 而且无损伤血管、消化道和脊髓神经功能等严重并发症出现。¹²⁵I 粒子治疗脊柱转移瘤, 有较高的肿瘤局部控制率, 疼痛缓解效果明显, 可缓解脊髓压迫症状, 是一种具有微创、安全、有效和并发症发生率低等优点的治疗方法。

4.2.2 ¹²⁵I 粒子联合经皮椎体成形术治疗脊柱转移瘤 经皮椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)是治疗椎体溶骨性骨质破坏合并椎体压缩性骨折的重要方法之一, 通过微创的方法, 将聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥(PMMA)注入病椎, 加固了椎体的强度, 减少对痛觉神经末梢的刺激, 同时 PMMA 聚合时释放的热量可以对肿瘤细胞以及痛觉神经末梢细胞产生永久的消融作用, 具有缓解疼痛、恢复脊柱稳定性和提高患者生活质量等优点。但 PVP 治疗肿瘤的作用有限, 且难以对椎体周围的肿瘤产生作用, 不能很好地控制肿瘤的进展及解除椎体后缘肿瘤对脊髓的压迫作用。将¹²⁵I 粒子植入与 PVP 结合起来治疗脊柱转移瘤, 有叠加效应及优势互补的作用, 且在动物实验中已证实了安全性等^[25]。Wang 等^[26]观察 15 例脊柱转移瘤患者采用 PVP 联合¹²⁵I 粒子植入的治疗方法, 发现术后患者疼痛明显缓解, 且手术前后椎体丢失率及

cobb's 角未见明显区别, 未发现明显并发症, 说明该法具有安全性、有效性。张开贤等^[27]通过比较外放疗(总剂量 30 Gy)、PVP(骨水泥 2~10 mL)、¹²⁵I 粒子单纯植入(肿瘤匹配周边剂量为 115~145 Gy)、PVP 联合¹²⁵I 粒子(骨水泥用量 2~6 mL, PD 约 110 Gy)对脊柱肿瘤的治疗效果, 发现联合组术后 3 个月疼痛完全缓解率最高, 治疗部位椎体塌陷加重或发生新骨折的概率最低, 未发现严重并发症。Yang 等^[28-29]通过比较 PVP 联合¹²⁵I 粒子植入与单纯 PVP 治疗脊柱转移瘤的疗效进行分析, 发现联合组的术后疼痛缓解程度及功能状态评价均高于单纯 PVP 组, 但两者的临床有效率及肿瘤进展时间差异无统计学意义。此外, 还通过比较 PVP 联合¹²⁵I 粒子植入与单纯外放疗对脊柱转移瘤的治疗效果, 联合组骨水泥用量平均为 1~5 mL(其中胸椎 2.8 mL, 腰椎 3.1 mL), 匹配周边剂量为 80~100 Gy。单纯外放疗组采用 3 500~46 00 cGy 的总剂量和 200~300 cGy 的分次剂量, 每周 5 次, 而症状较轻的采用 2 500~3 500 cGy 的总剂量和 200~300 cGy 的分次剂量, 每周 2 次。在 6 个月到 5 年的随访时间内, 发现联合治疗组疼痛缓解程度与功能状态评价显著优于术前, 同时, 联合组的临床有效率明显高于单纯外放疗组。这两组实验中, 联合治疗组均未发现放射性脊髓炎、脊髓神经压迫等并发症的出现。表明联合 PVP 与¹²⁵I 粒子治疗脊柱转移瘤是安全有效的, 有广阔的治疗前景。黄海等^[30]将¹²⁵I 放射性粒子植入联合 PVP 治疗胸腰椎转移瘤的 18 例患者 22 节病变, 先行¹²⁵I 粒子植入术, 每节椎体植入放射粒子 16~34 颗, 平均 26 颗。1 周后行椎体成形术, 每节注入骨水泥 2~6 mL, 平均 3.5 mL, 术后 2 个月患者疼痛与术前相比, 明显缓解, 神经功能较术前好转, 无严重并发症出现。肖全平等^[31]亦证实了 PVP 联合¹²⁵I 粒子植入术治疗骨转移瘤的安全性及有效性。他的另一项研究针对 20 例有硬脊膜或脊髓受压症状的脊柱转移瘤患者, 先行 PVP 恢复脊柱稳定性, 然后对 PMMA 无法达到的椎体肿瘤区域和椎旁软组织肿块, 有计划地植入¹²⁵I 粒子(活度为 0.8 mCi), 每个椎体骨水泥平均注射量为(3.8±1.6)mL, 粒子平均植入量为(35±5)粒, 随访 6~12 个月, 2 例患者 2 个月后死于原发病, 2 例 3 个月后截瘫, 余 16 例患者术后脊髓神经功能基本保持完整, 除 5 例有轻微患处疼痛和下肢不适外, 均未出现放射性脊髓炎、脊髓损伤等神经并发症。术后 1、3 和 6 个月肿瘤控制有效率为 70%、70%和 80%, 术后 6 个月疼痛缓解率达到 90%, 体力状况评分由术前的 53.64±11.66 变为 82.05±6.06^[32]。Li 等^[33]采用 PVP 联合¹²⁵I 粒子植入治疗椎体转移瘤, 比较单纯经双侧椎弓根植入粒子与经双侧椎弓根及椎弓根外的通道植入粒子及骨水泥两组间的临床疗效,

肿瘤的最小周边剂量为 90~140 Gy。发现两组患者术后疼痛均明显缓解,患者的生活质量、VAS 评分及 KPS 评分均优于术前。两组间的 VAS 评分差异无统计学意义,而多通道组在术后的 KPS 评分及临床有效率、疾病控制率均优于单纯经椎弓根通道组。PVP 联合 ^{125}I 治疗脊柱转移瘤是一种安全的、有效的、微创的、可靠的治疗方法,可以缓解癌痛、改善神经功能、减少骨折发生率、提高生活质量,两种操作能达到优势互补,具有广阔的应用空间^[34-35]。

4.2.3 ^{125}I 粒子植入联合手术治疗脊柱转移瘤 有椎体后缘破坏的脊柱转移瘤患者,PVP 有较高的骨水泥渗漏压迫脊髓风险。脊柱转移瘤侵犯的范围较广,单纯放疗仍有较高的复发风险。椎体溶骨性破坏累及小关节的导致脊柱不稳以及出现较为严重的脊髓神经压迫症状的患者,单纯的 PVP 联合 ^{125}I 粒子植入并不能很好地恢复脊柱的稳定性及缓解患者的症状。针对这些情况,国内外专家们推荐采用 ^{125}I 粒子植入联合内固定(用或不用椎体成形术)来缓解症状,重建脊柱稳定性。Rogers 等^[12]对 24 例(25 个部位)有脊髓压迫的脊柱肿瘤患者行手术治疗,将 ^{125}I 粒子植入可疑肿瘤残留的组织,其中 22 个部位另行外放疗,平均随访 19.8 个月,2 年局部控制率为 87.4%,84% 的患者治疗后进行行走能力功能恢复正常或得到改善,其中 64% 术前行走能力为 4 级的患者术后恢复行走能力。王少飞等^[36]对 17 例脊柱转移瘤导致脊柱不稳伴顽固性腰痛或根性疼痛不宜行肿瘤切除的患者,采用 ^{125}I 粒子植入联合内固定治疗的方法,粒子植入量为 740~1 110 MBq,随访 7~39 个月(平均 21.3 个月),12 例疼痛缓解,3 例减轻,2 例无改善,一般在术后 3~26 d 起效。11 例有神经受损的患者 8 例明显改善,2 例无改善,1 例加重。在 14 例末次随访仍生存的患者中,5 例肿瘤生长得到抑制,无再发椎体转移。说明该术式可缓解疼痛、延缓肿瘤的生长,恢复脊柱的稳定性。刘俊良等^[37]通过比较 ^{125}I 粒子植入联合椎体成形椎弓根内固定与椎体成形联合内固定两组的治疗效果,发现两组的 Frankel 分级均较术前明显改善,3 种方法联合治疗脊柱转移瘤疼痛缓解程度及行为能力更为显著,能有效的缓解疼痛、改善脊髓神经功能、局部肿瘤控制以及重建脊柱稳定性。

4.2.4 ^{125}I 粒子植入治疗脊柱转移瘤的并发症 ^{125}I 粒子的植入的并发症主要是粒子的迁移,以及放疗对周围组织的损伤,尤其是神经脊髓组织的放射性炎症。但只要保证粒子与脊髓有 0.5~1 cm 的安全距离,放射剂量得到控制,一般不会有放射性脊髓炎的出现。出现的短期神经根水肿,通过激素与脱水等对症处理后基本可以好转。而对于 ^{125}I 粒子植入后对周围组织二重癌的流行病学研究发现,并未发现有明显的增加

二重癌出现的风险^[38]。

5 结语

根据国内外专家的报道, ^{125}I 粒子植入治疗脊柱转移瘤在疼痛缓解、控制肿瘤局部进展、缓解脊髓压迫及改善生活质量等方面显示出了巨大的优势,并相继采用新的术式与 ^{125}I 粒子植入治疗巨大的脊柱肿瘤,如联合血管栓塞治疗骶骨肿瘤等,但目前的研究仍具有一定的局限性^[39]。如针对不同类型恶性肿瘤的脊柱转移瘤, ^{125}I 粒子的活度应如何去设定;骨水泥填充的剂量及分布对植入的粒子所产生的放射性是否有影响,其湮灭效应如何;应如何平衡骨水泥的剂量及分布与粒子的活度之间的关系,才能达到最佳的治疗效果;由于 ^{125}I 粒子低剂量率、半衰期较长等特点,难以应用于分化差、增殖快的脊柱转移瘤,该如何去进行 ^{125}I 粒子与其他的半衰期短、初始剂量较高的放射性粒子(如 ^{103}Pd)联用,才能达到最佳的治疗效果。在肿瘤被抑制后放射剂量如何根据肿瘤的变化而调整等这些问题,都需要进一步地研究,才能为放射性粒子应用于脊柱转移瘤和原发的骨软组织肿瘤,提供更完善、更规范的指导意见。

参考文献

- [1] Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011,79(4):965-976.
- [2] 高贞,王娟,赵静,等. 头颈部复发癌 ^{125}I 粒子植入治疗剂量学评估与临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013,20(2):133-136.
- [3] Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases[J]. *Clin Oncol(R Coll Radiol)*, 2012,24(2):112-124.
- [4] 马旺扣,许运龙,山常起,等. ^{125}I 种子源治疗前后周围辐射剂量监测[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2003,23(1):52-53.
- [5] Smith JA Jr. Implications of radioactive seed migration to the lungs after prostate brachytherapy[J]. *J Urol*, 2003,170(1):333-334.
- [6] 赵媛,刘鹏程,王荣福,等. ^{125}I 粒子植入对人肝癌细胞裸鼠 HepG2 移植瘤的杀伤作用及其分子机制[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2010,7(2):185-188.
- [7] Pickett B, Pouliot J. The effect of the radial function on I-125 seeds used for permanent prostate implantation[J]. *Med Dosim*, 2004,29(3):204-209.
- [8] Lucerna M, Pomyje J, Mechtcheriakova D, et al. Sustained expression of early growth response protein-1 blocks angiogenesis and tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2006,66(13):6708-6713.
- [9] Sur M, Sur RK, Cooper K, et al. Preliminary report on the effect of brachytherapy on expression of p53, bcl-2 and apoptosis in squamous cell carcinoma of the oesophagus[J]. *S Afr J Surg*, 2003,41(1):14-20.
- [10] 汤屹,刘文励,周剑锋. ^{60}Co γ 射线照射后肿瘤细胞株的细胞周期阻滞变化[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2003,23(6):418-

- 412.
- [11] 罗开元, 赵泉, 杨镛, 等. ^{125}I 粒子组织间植入对大肠癌的抑制作用及机制[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(1): 70-71.
- [12] Rogers CL, Theodore N, Dickman CA, et al. Surgery and permanent ^{125}I seed paraspinal brachytherapy for malignant tumors with spinal cord compression[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(2): 505-513.
- [13] 梁莉, 马力文, 王俊杰. 放射性粒子组织间植入治疗对人体的影响[J]. 中国微创外科杂志, 2003, 3(3): 219-221.
- [14] 柳晨, 王俊杰, 孟娜, 等. CT 引导下放射性 ^{125}I 粒子植入治疗脊柱转移性肿瘤的价值[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(3): 226-229.
- [15] 左健, 宋铁砾, 鞠向群. ^{125}I 粒子植入对面神经超微结构影响的动物实验[J]. 中华口腔医学杂志, 2011, 46(8): 498-501.
- [16] 张福君, 李传行, 焦德超, 等. 放射性 ^{125}I 粒子植入对兔坐骨神经放射性损伤的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42(8): 888-892.
- [17] 王慧星, 霍小东, 史可梅, 等. ^{125}I 放射性粒子组织间植入近距离照射大鼠背根神经节的研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2013, 33(6): 588-592.
- [18] 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(4): 346-349.
- [19] Wang W, Wu L. Computed tomography-guided percutaneous permanent iodine-125 implantation for patients with malignant osseous tumors[J]. Tumori, 2014, 100(3): 296-301.
- [20] Xiang Z, Mo Z, Li G, et al. ^{125}I brachytherapy in the palliation of painful bone metastases from[J]. Oncotarget, 2016, 7(14): 18384-18393.
- [21] 朱丽红, 王俊杰, 袁惠书, 等. 转移及复发性骨肿瘤的放射性 ^{125}I 粒子植入治疗初探[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(5): 407-410.
- [22] 张久权, 黄学全, 张璟, 等. CT 导向下 ^{125}I 粒子植入治疗多发骨转移瘤[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(39): 2739-2742.
- [23] 张丽云, 陆健, 贡桔, 等. CT 引导下经皮穿刺 ^{125}I 放射性粒子植入治疗椎体转移性肿瘤的临床应用[J]. 生物医学工程与临床, 2013, 17(2): 147-151.
- [24] Feng S, Wang L, Xiao Z, et al. ^{125}I Seed implant brachytherapy for painful bone metastases after failure of external beam radiation therapy [J/CD]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(31): e1253.
- [25] Yang Z, Zhang Y, Xu D, et al. Percutaneous vertebroplasty combined with interstitial implantation of ^{125}I seeds in banna mini-pigs[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11: 46.
- [26] Wang S, Shi G, Meng X. Clinical curative effect of percutaneous vertebroplasty combined with ^{125}I -seed implantation in treating spinal metastatic tumor[J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(3 Suppl): 1039-1042.
- [27] 张开贤, 胡效坤, 李苓, 等. 不同方法治疗椎体转移瘤的对比研究[J]. 医学影像学杂志, 2008, 18(3): 295-299.
- [28] Yang Z, Tan J, Zhao R, et al. Clinical investigations on the spinal osteoblastic metastasis treated by combination of percutaneous vertebroplasty and ^{125}I seeds implantation versus radiotherapy[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2013, 28(1): 58-64.
- [29] Yang Z, Yang D, Xie L, et al. Treatment of metastatic spinal tumors by percutaneous vertebroplasty versus percutaneous vertebroplasty combined with interstitial implantation of ^{125}I seeds[J]. Acta Radiol, 2009, 50(10): 1142-1148.
- [30] 黄海, 徐绍年, 杜振广, 等. 组织间 ^{125}I 放射粒子植入联合经皮椎体成形术治疗胸腰椎转移瘤的价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(3): 228-231.
- [31] 肖全平, 吴春根, 王涛, 等. 经皮骨成形术联合 ^{125}I 粒子植入治疗骨转移瘤临床应用[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34(4): 624-628.
- [32] 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脊膜脊椎转移瘤[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23(12): 1052-1055.
- [33] Li T, Li J, Wang Z, et al. A preliminary comparative clinical study of vertebroplasty with multineedle or single-needle interstitial implantation of ^{125}I seeds in the treatment of osteolytic metastatic vertebral tumors[J]. J Neurosurg Spine, 2014, 20(4): 430-435.
- [34] Xie L, Chen Y, Zhang Y, et al. Status and prospects of percutaneous vertebroplasty combined with ^{125}I seed implantation for the treatment of spinal metastases[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 119.
- [35] Liu X, Yang Z, Xie L, et al. Advances in the clinical research of the minimally invasive treatment for the posterior edge of vertebral-body defects by spinal metastases[J]. Biomed Rep, 2015, 3(5): 621-625.
- [36] 王少飞, 王宇飞, 杨克敏, 等. 经后路内固定结合 ^{125}I 植入治疗脊柱转移瘤[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2009, 19(11): 823-826.
- [37] 刘俊良, 高国勇, 镇万新, 等. ^{125}I 放射性粒子植入联合椎体成形椎弓根钉棒内固定治疗胸腰椎转移瘤[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(26): 4200-4205.
- [38] Musunuru H, Mason M, Murray L, et al. Second primary cancers occurring after ^{125}I brachytherapy as monotherapy for early prostate cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014, 26(4): 210-215.
- [39] Ma X, Wei S, Yang C, et al. Gelfoam embolization or ^{125}I seed implantation may be a more effective treatment than surgical treatment for giant benign sacral neurogenic tumors[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 247.

收稿日期: 2016-07-09 修回日期: 2016-09-09

(编辑: 张焜)