doi:10.11659/jjssx.03E017089

·综述·

放射性^{125}I粒子联合经皮椎体成形术治疗椎体转移瘤的应用研究进展

程 琳[1],何 闯[1],刘 云[2],李 扬[1],陈玉潇[1],杨 丽[1],黄学全[1] (1.第三军医大学第一附属医院放射科,重庆 400038;2.第三军医大学第三附属医院肿瘤中心,重庆 400042)

Progress on application of ^{125}I seeds and percutaneous vertebraplasty for vertebral metastases

CHENG Lin[1],HE Chuang[1],LIU Yun[2],LI Yang[1],CHEN Yu-xiao[1],YANG Li[1],HUANG Xue-quan[1] (1.Department of Interventional Radiology,the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University,Chongqing 400038,China;2.Cancer Center,the Third Affiliated Hospital of Third Military Medical University,Chongqing 400042,China)

[摘 要] 恶性肿瘤晚期常伴有远处脏器的转移,骨骼系统转移发生率仅次于肺和肝,骨转移瘤以椎体转移最为常见,常因椎体破坏和(或)病理性骨折压迫脊髓和神经导致骨相关事件(SREs)的发生。椎体转移瘤目前主要治疗方案有外科手术、放射、介入、放射性核素、二膦酸盐类药物、疼痛及营养支持等方式治疗。放射性^{125}I粒子和椎体成形术(PVP)治疗椎体转移瘤已运用于临床,本文对其临床应用情况及存在的问题进行综述。

[关键词] ^{125}I;近距离放疗;椎体成形术;椎体转移瘤

[中图分类号] R738.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-03-18

随着恶性肿瘤治疗方案不断改进以及影像学检查手段的更新,超过50%恶性肿瘤患者可出现或诊断为脊柱转移[1]。椎体寡转移和多发转移瘤需要多专业、多模式的综合治疗方案,其治疗目的为控制转移瘤进展,缓解和控制骨痛,预防或减少骨相关事件(skeletal related events,SRE)发生,保持骨稳定性,提高生活质量。对于单发的椎体转移可行手术、外放射等治疗,而多发椎体转移由于难以承受多部位外科手术而需要使用联合治疗方案。骨转移癌外放射治疗的疗效随总放射剂量增加而改善[2]。但常规外照射因人体和脊髓耐受剂量的限制治疗剂量无法无限提高,往往难以达到肿瘤致死剂量,肿瘤易复发。放射性^{125}I粒子植入作为近距离放射治疗肿瘤手段,已证明对几乎所有的实体肿瘤有效,由于其低能和低剂量率特点,邻近组织有更好的耐受性和接受较少的辐射损伤,可显著提高肿瘤靶区受照射剂量,能有效杀灭肿瘤细胞。但部分脊柱转移瘤存在骨质破坏,还需恢复力学结构,恢复力学结构、预防骨折以及固定已有骨折是溶骨转移治疗的重要部分。经皮椎体成形术(percutaneous vertebroplasty,PVP)即经皮注射聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylate,PMMA),是临床常采取治疗疼痛性骨转移、增加骨稳定性、恢复脊柱力学结构的重要措施之一。由于缺乏大量临床研究,2014年中国肺癌骨转移指南认为椎体成形术并不完全适于椎体转移癌的治疗,且风险大,效果不确定[3]。本文对国内外放射性^{125}I粒子联合PVP治疗椎体转移瘤应用情况及存在的问题作一综述。

[通信作者] 黄学全,E-mail:hxuequan@163.com

[27] Cetik O,Cift H,Ari M,et al. Arthroscopy-assisted combined external and internal fixation of a pilon fracture of the tibia[J]. Hong Kong Med,2007,13(5):403-405.

[28] Lau TW,Leunq F,Chan CF,et al. Wound complication of minimally invasive plate osteosynthesis in distal tibia fractures[J]. Int Orthop,2008,32(5):697-703. doi:10.1007/s00264-007-0384-z.

[29] 赵宛民,干阜生,王宏亮,等.微创治疗内外踝骨折伴Ⅱ Ⅲ型pilon骨折的临床疗效[J].实用骨科杂志,2016,22(7):637-639.

[30] Tong D,Ji F,Zhang H,et al. Two-stage procedure protocol for minimally invasive plate osteosynthesis technique in the treatment of the complex pilon fracture[J]. Int Orthop,2012,36(4):833-837. doi:10.1007/s00264-011-1434-0.

[31] 李 攀,李让贤,夏兴平,等.3D打印技术在复杂pilon骨折治疗中的应用[J].实用骨科杂志,2016,22(10):939-941.

[32] 李 岩,袁 志.3D打印成型技术在复杂pilon骨折中的应用[J].中华创伤骨科杂志,2016,18(1):42-46. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-7600.2016.01.008.

[33] Malhotra K,Sharma A,Giraddi G,et al. Versatility of titanium 3D plate in comparison with conventional titanium miniplate fixation for the management of mandibular fracture[J]. J Maxillofac Oral Surg,2012,11(3):284-290. doi:10.1007/s12663-012-0340-3.

[34] 王小平,韦展图,黄 俭,等.虚拟三维重建术前规划技术在pilon骨折的应用研究[J].中国修复重建外科杂志,2016,1(1):44-49. doi:10.7507/1002-1892.20160010.

(编辑:周小林)

1 椎体转移瘤的临床表现及诊断

转移瘤是椎体常见肿瘤,发病率为椎体原发肿瘤的20倍,可发生于任何年龄阶段,常见于40~70岁患者,大多数晚期乳腺癌和前列腺癌患者易发生骨转移,且肺癌、甲状腺癌、肾癌、鼻咽癌、肝癌、胃癌等均为较易发生骨转移的原发肿瘤,其主要通过动脉系统、Batson静脉系统、脑脊液和直接扩散等方式进行转移[1,4-5]。约90%脊柱转移瘤患者可出现疼痛,常表现为夜间痛,运动功能障碍仅次于疼痛,主要表现为微小的神经功能紊乱、椎管狭窄及血供不良等导致的相关临床症状[6-7]。X射线、CT、MRI和骨扫描是诊断和评估骨转移瘤的重要手段[8]。CT多数情况下能够显示病变范围和周围结构的关系,但是部分骨内病灶境界不清。MRI T1WI平扫+增强可以显示髓腔内肿瘤侵犯情况,而T2WI可显示肿瘤侵犯软组织情况及水肿范围。骨扫描可以根据骨的代谢情况发现全身骨的转移情况,也是骨转移肿瘤的首选筛查手段。PET/CT也日益用于肿瘤转移的检查,较常规影像更为敏感,对于影像诊断困难的病例常需要活检,活检准确率达80%~98%[9]。

2 ^{125}I粒子的物理和生物学特性

^{125}I放射性粒子是一种密封型固态辐射源。外壳为长4.5 mm,外径0.8 mm的钛管,核材料为0.5 mm×3 mm的银丝,银丝表面镀有^{125}I同位素。^{125}I放射性粒子的半衰期为59.6 d,主要发射光子能量27.4 keV和31.4 keV射线,35.s keV Y射线,属低能辐射。其铅半值层0.025 mm,细胞组织半值层20 mm。有效细胞组织治疗半径为17 mm[10]。^{125}I放射性粒子的作用原理为:释放γ射线作用于肿瘤细胞核DNA的单、双链,致使其断裂,从而肿瘤细胞出现不可修复性损伤;γ射线还可以将水电离,产生自由基(H^+、OH^-),这些自由基与相应的大分子物质结合,再次诱发DNA损伤[11],放射性^{125}I粒子治疗的优势[12]:①治疗半衰期较长(59.6 d),细胞组织半值层20 mm,各个分裂期的肿瘤细胞均会被低剂量辐射;②可显著提高靶区治疗剂量,周围正常组织接受剂量明显降低;③肿瘤细胞在接受持续性照射时,细胞的增殖活动明显减弱;④肿瘤细胞的有丝分裂会被低剂量照射移植,使肿瘤细胞聚集在G2期;⑤低剂量率照射可使肿瘤细胞免疫表型改变,减少转移概率。

3 ^{125}I粒子联合PVP治疗椎体转移瘤临床应用与问题

3.1 ^{125}I粒子的植入方法

椎体^{125}I粒子的植入多在CT引导下完成。术前常规5 mm层厚CT扫描获得图像,导入放射性粒子治疗计划系统(treatment plan system,TPS)制订治疗计划,根据扫描图像精确勾画肿瘤靶体积(gross tumor volume,GTV)及危及器官。肿瘤匹配周缘剂量(matchedperipheral dose,MPD)为90~140 Gy,粒子活度范围为0.5~0.8 mCi,绘制剂量一体积直方图(dose volume histogram,DVH)。术中根据TPS计划进针插植粒子,术后即刻行CT扫描,进行剂量验证存在治疗冷区进行补种。

3.2 ^{125}I粒子应用与问题

放射性^{125}I粒子最早应用于前列腺癌治疗,现已扩用至全身实体肿瘤,均取得较好的局部控制能力,对于椎体转移瘤,^{125}I粒子治疗与外放射治疗、89Sr相比,靶区剂量显著提高。^{125}I粒子治疗骨转移瘤疗效评价[13]如下:①局部控制(LC),即病灶不再扩大,边缘硬化。②无变化(NC),即病灶未见明显扩大。③进展(PD),即病灶进一步扩大。国内外学者对^{125}I粒子植入治疗椎体转移瘤进行多年研究,且一致证明^{125}I粒子对椎体转移的局部控制率,疼痛缓解率均有显著疗效[13-18],但对于间室内型、间室外型、转移性脊髓硬膜外压迫(metastatic epiduralspinalcord com pression,MESCC)各型转移瘤的具体剂量要求、靶区范围以及椎管靶区勾画和椎管剂量限制,尚无统一定论。立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy,SBRT)后椎体出现压缩性骨折有显著性风险(20%),其风险因素包括年龄大于55岁,已存在的骨折情况以及基础疼痛,并且SBRT治疗后椎体压缩性骨折发生率11%~39%[19-20],放射性^{125}I粒子植入治疗椎体转移瘤国内外鲜有类似报道。虽然前期大量临床工作业已证明^{125}I粒子有效性,脊柱不稳评分(the Spinal Instability Neoplastic Score,SINS)大于7分者,^{125}I粒子术后是否会加速椎体骨折的发生并无相关报道。对于存在MESCC伴神经功能障碍患者是否适合^{125}I粒子植入治疗,临床研究也较少。国内学者报道16例MESCC患者,对患者的疼痛、生活质量均有明显提高,对于神经功能的保护和恢复起到较好的疗效,并认为^{125}I是一种可选择的姑息性治疗方法[21]。该研究的评价标准是按WHO实体瘤评价标准进行,对于椎体内转移WHO或RECIST标准是不完全适合评价指标。目前对于MESCC分级系统根据MRI或MRI联合神经功能状态进行评

定[22-23],但2种评价体系均不是很完善。由于单纯影像评估不能预测神经功能,所以MRI联合神经功能状态评价更具有实用价值[24]。

4 经皮椎体成形术

4.1 经皮椎体成形术

经皮椎体成形术,即向椎体内注入PMMA,是临床常采取治疗疼痛性骨转移的措施。在CT引导或DSA引导下均可,胸椎和腰椎采取俯卧位,颈椎根据具体情况采取仰卧或俯卧。除椎弓根入路,也可经后外方或前方入路。将骨水泥针插入椎体前1/3、溶骨性或非溶骨性区域进行骨水泥注入,术中密切观察有无骨水泥漏。术后平卧,密切观察生命体征。

4.2 PVP应用与问题

对于PVP的临床应用国内外已有大量临床研究,认为PVP对于肿瘤疼痛的控制和提高脊柱的稳定性均有较高临床价值[25-27]。PVP和经皮后凸成形术(percutaneous kyphoplasty,PKP)在治疗椎体转移瘤上,临床疗效无差异[28]。PVP对于椎体转移瘤特别是脊柱不稳、椎体后缘较完整者具有较好的适应证,可以增强椎体的稳固性。PVP虽具有控制局部肿瘤生长的能力,但仍存在复发可能。Roedel等[29]对55例乳腺癌137个椎体转移瘤行PVP治疗后有19例(14%)出现局部复发。同时,椎体转移瘤直接高压注入骨水泥会使骨内压力进一步增加,导致疏松的肿瘤细胞沿静脉扩散,是否会加速肿瘤转移,有待进一步研究。

5 ^{125}I粒子联合椎体成形术应用与问题

有研究对PVP联合^{125}I粒子进行动物实验证明二者联合的安全性[30]。PVP能有效控制转移性脊柱肿瘤患者的疼痛,联合^{125}I治疗在疼痛和KPS评分均改善更明显,国内外文献报道的^{125}I粒子联合骨水泥治疗椎体转移瘤,对转移瘤的局部控制,疼痛的缓解以及生活质量均有明显改善,具有稳定椎体和抑制肿瘤协同作用,联合粒子治疗的止痛起效更迅速持久且安全[31-35]。SBRT治疗脊柱不稳转移瘤为规避治疗后骨折发生,采取SBRT治疗前采用骨水泥注入增加脊柱稳定性[36],^{125}I粒子在插植过程中因放射源的排列常常需要多次插植,是否会增加骨折的发生目前尚未有研究报告。^{125}I粒子植入联合PVP治疗存在以下问题:①如何选择^{125}I粒子植入联合骨水泥治疗椎体转移的患者;②粒子植入术后注入骨水泥最佳时间窗,目前未有定论,时间过长放射性导致病变区域纤维化,骨水泥难以弥散,增强骨水泥漏风险,过短骨水泥亦会导致粒子剂量分布不均。③SINS评分大于7分时,若仅累及椎体单侧,骨水泥注入健侧或是病变侧;④注入骨水泥的量如何界定;⑤肿瘤体积未减少时,行PVP是否增加转移风险。基于以上问题,^{125}I粒子联合PVP治疗如何选择患者,以及是否按SBRT治疗程序进行选择等,有待进一步研究。

恶性肿瘤椎体转移发生率较高,如何保持骨稳定性,提高生活质量,需要多专业、多模式的综合治疗,包括全身系统性治疗和局部治疗。^{125}I粒子、椎体成形术在椎体转移瘤的治疗中取得了较好疗效,但仍存在不足,前者可能增加骨折风险,后者具有局部复发的可能,而将两者联合可弥补单纯粒子植入不能改善力学结构和单纯PVP不能杀灭肿瘤的不足,且现有研究业已取得显著临床疗效,目前主要任务是对联合治疗进行更深入的研究。

[参考文献]

[1] Harel R, Angelov L. Spine metastases: current treatments and future directions[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(15): 2696 - 2707. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.025.

[2] 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. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026.

[3] 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(2):57 - 72. doi:10.3779/j.issn.1009 - 3419.2014.02.01.

[4] Ell B, Kang YB. SnapShot: Bone Metastasis[J]. Cell, 2012, 151(3): 690 - 690.e1. doi: 10.1016/j.cell.2012.10.005.

[5] Perrin RG, Laxton AW. Metastatic spine disease: epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients[J]. Neurosurg Clin N Am, 2004, 15(4): 365 - 373. doi: 10.1016/j.nec.2004.04.018.

[6] Camins MB JA, Singhal A, Perrin RG. Tumors of the vertebral axis: benign, primary malignant, and metastatic tumors. In: Winn RH, Youmans JR, editors. Youmans neurological surgery. 5th ed[J]. J Neuroophthalmol, 2004, 25(4): 4835 - 4868.

[7] Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(5): 459 - 466. doi: 10.1016/S1474 - 4422(08)70089 - 9.

[8] el-Khoury GY, Dalinka MK, Alazraki N, et al. Metastatic bone disease. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria[J]. Radiology, 2000, 215(Suppl): 283 - 293.

[9] Klaeser B, Wiskirchen J, Wartenberg J, et al. PET/CT-guided biopsies of metabolically active bone lesions: applications and clinical impact[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(11): 2027 - 2036. doi: 10.1007/s00259 - 010 - 1524 - z.

[10] 杨瑞杰,张红志,王俊杰.放射性粒子组织间永久性植入的物理学特性[J].中国肿瘤临床与康复,2008,15(6):566 - 568. doi:10.13455/j.cnki.cjcor.2008.06.032

[11] Edel S, Terrissol M, Peudon A, et al. Computer simulation of strand break yields in plasmid pBR322: DNA damage following ^{125}I decay[J]. Radiat

Prot Dosimetry, 2006, 122(1-4):136-140. doi:10.1093/rpd/ncl453.

[12] Wang JJ, Yuan HS, Li JN, et al. CT-guided radioactive seed implantation for recurrent rectal carcinoma after multiple therapy[J]. Med Oncol, 2010, 27(2):421-429. doi:10.1007/s12032-009-9227-7.

[13] 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. doi:10.3321/j.issn:0376-2491.2008.39.002

[14] 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. doi:10.1016/s0360-3016(02)02961-9.

[15] Wang Q, Hu X, Li Z. Application study of vertebral column metastasis tumor with embedment of ^{125}I by CT guide[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014, 94(33):2573-2575.

[16] 黄学全,蔡 萍,张 琳,等. CT 引导下^{125}I 籽源植入近距离放射治疗多发性椎体转移癌[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16(12):834-837. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2007.12.012.

[17] 张福君,吴沛宏,卢鸣剑,等. ^{125}I 粒子组织间置入治疗骨转移瘤[J]. 中华放射学杂志, 2007, 41(1):76-78. doi:10.3760/j.issn:1005-1201.2007.01.023.

[18] 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. doi:10.3760/j.issn:1004-4221.2006.05.012.

[19] Boehling NS, Grosshans DR, Allen PK, et al. Vertebral compression fracture risk after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases[J]. J Neurosurg Spine, 2012, 16(4):379-386. doi:10.3171/2011.11.SPINE116.

[20] Sahgal A, Whyne CM, Ma L, et al. Vertebral compression fracture after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(8):e310-320. doi:10.1016/S1470-2045(13)70101-3.

[21] 陆 健,张丽云,王忠敏,等. 组织间近距离^{125}I 放射性粒子治疗转移瘤硬膜外脊髓压迫症 16 例[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(8):693-697. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.08.011.

[22] Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale[J]. J Neurosurg Spine, 2010, 13(3):324-328. doi:10.3171/2010.3.SPINE09459.

[23] Ryu S, Rock J, Jain R, et al. Radiosurgical decompression of metastatic epidural compression[J]. Cancer, 2010, 116(9):2250-2257. doi:10.1002/cncr.24993.

[24] Ryu S, Yoon H, Stessin A, et al. Contemporary treatment with radiosurgery for spine metastasis and spinal cord compression in 2015[J]. Radiat Oncol J, 2015, 33(1):1-11. doi:10.3857/roj.2015.33.1.1.

[25] Anselmetti GC, Marcia S, Saba L, et al. Percutaneous vertebroplasty: multi-centric results from EVEREST experience in large cohort of patients[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(12):4083-4086. doi:10.1016/j.ejrad.2012.07.005.

[26] 顾一峰,吴春根,张 继,等. 经皮椎体成形术治疗上胸椎转移瘤的应用[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18(2):124-127. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2009.02.013.

[27] 李岳勇,陆建勋,张倬彬,等. DSA 导向经皮椎体成形术治疗椎体转移瘤 87 例疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(2):143-147. doi:10.16073/j.cnki.cjcpt.2015.02.015.

[28] Schroeder JE, Ecker E, Skelly AC, et al. Cement augmentation in spinal tumors: a systematic review comparing vertebroplasty and kyphoplasty[J]. Evid Based Spine Care J, 2011, 2(4):35-43. doi:10.1055/s-0031-1274755.

[29] Roedel B, Clarencon F, Touraine S, et al. Has the percutaneous vertebroplasty a role to prevent progression or local recurrence in spinal metastases of breast cancer? [J]. J Neuroradiol, 2015, 42(4):222-228. doi:10.1016/j.neurad.2014.02.004.

[30] 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. doi:10.3109/02841850903229133.

[31] 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(Suppl 3):1039-1042.

[32] Yang ZZ, Yang DK, 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 Radiologica, 2009, 50(10):1142-1148. doi:10.3109/02841850903229133.

[33] 蔡越飞,钟 胜,冼重杨,等. ^{125}I 放射性粒子植入术联合椎体成形术治疗椎体转移性肿瘤的临床应用研究[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(8):33-36. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2013.08.012.

[34] 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. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.03.015.

[35] 谢小西,吕银祥,季 勇,等. CT 引导下经皮椎体成形术联合^{125}I 粒子植入治疗累及椎管的椎体转移瘤 23 例[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23(3):226-230. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.03.011.

[36] Jawad MS, Fahim DK, Gerszten PC, et al. Vertebral compression fractures after stereotactic body radiation therapy: a large, multi-institutional, multinational evaluation[J]. J Neuro Surg Spine, 2016, 24(6):928-936. doi:10.3171/2015.10.SPINE141261.

(编辑:周小林)