

椎体成形术联合锶 89 内照射治疗椎体继发性恶性肿瘤的临床研究*

张小玉¹, 李迎春¹, 吴超群², 胡俊梅³, 何兰兰¹, 王卓敏¹, 张明慧⁴, 钟国成^{4△}
(解放军第四五二医院:1.核医学科;2.信息科;3.麻醉科;4.肿瘤科,成都 610021)

摘要:目的 探讨经皮椎体成形术(PVP)序贯⁸⁹锶核素(⁸⁹Sr)内照射治疗椎体继发性恶性肿瘤的临床疗效和价值。方法 选择诊断明确的 74 例椎体继发性恶性肿瘤患者分成 2 组,对照组 37 例,仅接受 PVP 治疗;联合组 37 例,给予 PVP 联合⁸⁹Sr 内照射治疗,观察两组患者的治疗效果。结果 联合组患者的生活质量、疼痛评分、肿瘤进展、生存期等疗效指标均明显优于对照组($P < 0.05$)。结论 PVP 联合⁸⁹Sr 内照射治疗椎体继发性恶性肿瘤具有良好临床疗效和推广价值。

关键词:放射性同位素;椎体继发性恶性肿瘤;经皮椎体成形术;锶 89;骨水泥

中图分类号:R815 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2015)06-0763-03

Clinical research of percutaneous vertebroplasty combined with strontium-89 on patients with spinal malignant tumors*

Zhang Xiaoyu¹, Li Yingchun¹, Wu Chaoqun², Hu Junmei³, He Lanlan¹, Wang Zhuomin¹, Zhang Minghui⁴, Zhong Guocheng^{4△}
(1. Department of Nuclear Medicine; 2. Department of Information; 3. Department of Anesthesiology; 4. Department of Anesthesiology, 452nd Hospital of PLA, Chengdu, Sichuan 610021, China)

Abstract: Objective This study aims to investigate the clinical value of percutaneous vertebroplasty (PVP) combined with strontium-89 (⁸⁹Sr) on patients with spinal malignant tumor. Methods Seventy four patients who were diagnosed as spinal malignant tumor were divided into two groups randomly. 37 patients of the control group were treated by PVP only, and 37 patients of joint group were treated by PVP and ⁸⁹Sr together. Then the clinical effect of the joint group and control group was compared after treatment. Results After treatment, the quality of life, ratio of pain relief, clinical effect and survival time in joint group were distinctly better than control group ($P < 0.05$). Conclusion PVP combined with ⁸⁹Sr can be an effective and safe treatment for patients with spinal malignant tumor.

Key words: radionuclides; spinal malignant tumor; percutaneous vertebroplasty; strontium-89; bone cement

脊椎是恶性肿瘤(尤其是肺癌、乳腺癌、前列腺癌)发生骨转移的主要部位,由于具有特殊的生理功能和解剖位置,椎体继发性恶性肿瘤往往会产生疼痛、骨折、高钙血症甚至截瘫等多种并发症,给患者的生理和心理带来巨大痛苦,严重影响他们的生存时间和生活质量。因此,探寻椎体转移癌的有效疗法正成为一项重要的临床任务^[1]。本院自 2010 年 2 月至 2013 年 2 月开展 X 线定位下经皮穿刺椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)联合放射性核素⁸⁹锶(⁸⁹Sr)治疗椎体继发性恶性肿瘤,取得了较好的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择在本院住院治疗的恶性肿瘤患者 74 例。纳入标准:(1)原发肿瘤及椎体继发性肿瘤诊断明确,且转移椎体有可测量的确切病灶;(2)具有 PVP 和⁸⁹Sr 内照射治疗适应证(所有患者治疗前满足白细胞大于 $3.5 \times 10^9/L$,血小板大于

$80 \times 10^9/L$),且愿意接受相应治疗;(3)患者无精神障碍、精神疾病、重大器官衰竭和恶病质,预测生存期大于或等于 3 个月,满足长期随访条件;(4)除 PVP 和⁸⁹Sr 外,患者未接受其他针对椎体转移肿瘤的治疗,且入选时已停止针对原发灶的放疗 1 个月以上。74 例患者参照经典数字表法分为两组(从随机数字表中选择 1 个随机数字,用直尺以该数字为起点,向水平方向按顺序取 74 个随机数字,将这 74 个数字按从小到大排序。入选患者在分组前随机抽取 1 个数字,抽到的数字排在前 37 例的患者归为对照组,其余为联合组),其中对照组 37 例,接受单纯 PVP 治疗;联合组 37 例,给予 PVP 联合⁸⁹Sr 内照射治疗。两组患者间一般情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究获本院伦理委员会审核批准。所有患者或法定代理人均被详细告知病情和治疗计划,并签署《治疗知情同意书》。

表 1 两组患者的一般资料比较(n)

组别	n	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别		肿瘤原发部位				椎体转移部位		
			男	女	肺	乳腺	前列腺	其他	胸椎	腰椎	颈椎
对照组	37	56.12 ± 16.35	21	16	18	7	6	6	21	13	3
联合组	37	57.84 ± 14.94	19	18	15	9	8	5	20	15	2

* 基金项目:四川省卫生厅科学研究项目(130556)。 作者简介:张小玉(1982—),主治医师,主要从事肿瘤立体定向放疗的研究工作。

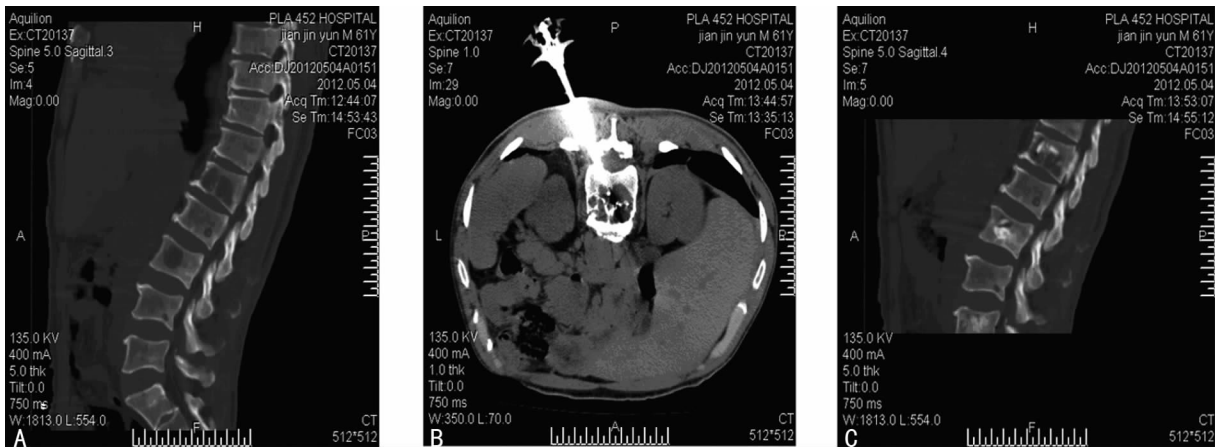
△ 通讯作者, E-mail:18716354367@163.com。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 两组患者均给予 PVP 治疗,联合组患者在接受 PVP 治疗后再给予⁸⁹Sr 内照射治疗(除⁸⁹Sr 内照射治疗外,两组患者间其余治疗方法的差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2.1.1 PVP 治疗 治疗前患者完善血常规、凝血常规、肝肾功、心电图等相关检查,经 CT 和 MRI 检查明确患者椎体转移的位置和范围,椎体溶骨破坏的情况,脊髓受压的程度。制订治疗计划,包括穿刺路线和方式、病灶治疗体积 [$V =$

$(4\pi/3) \times (\text{病灶平均半径})^3$]、骨水泥聚甲丙烯酸甲酯(Poly-methylmethacrylate, PMMA, 购自英国 Corin 公司)的剂量。治疗时应用 C 型臂透视定位,局部麻醉穿刺进针,当针尖距骨质 1 cm 时应用 CT 实时监控并调整,确保穿刺针达到指定位置。将预先在真空环境下配制好的骨水泥(粉、液、造影剂的比例为 3 g : 2 mL : 1 mL)插入高压注射器,并接入穿刺针缓慢注入(监测患者生命体征及有无神经刺激症状)^[2]。推注过程中经影像学监控了解骨水泥分布情况,尽可能避免发生渗漏,见图 1。



A: PVP 治疗前,椎体被癌细胞侵蚀; B: PVP 治疗中,注射针经椎弓根入路; C: PVP 治疗后,骨水泥呈团状分布。

图 1 肺癌伴椎体转移的患者接受 PVP 治疗过程

1.2.1.2 ⁸⁹Sr 内照射治疗 联合组患者在 PVP 治疗 3 周后行⁸⁹Sr 内照射治疗。治疗时应用二氯化锶(⁸⁹SrCl₂)注射液作为放射性核素(原产自英国 Amersham 公司,由上海科欣药业公司引进,进口许可证 TTI-2003/001)。治疗剂量按 1.48 MBq(40 μCi)/kg 体质量计算或按 92.5~137 MBq/人(2.5~4.0 mCi/人)计算。治疗方法:药品启封后,于 3 min 内将⁸⁹SrCl₂一次性缓慢静脉注射(无需稀释)。部分患者根据病情间隔 3 个月后再行⁸⁹Sr 内照射治疗^[3]。

1.2.2 疗效评估

1.2.2.1 生活质量及疼痛评分 记录两组患者治疗前与治疗 8 周的体力状况评分(performance status, PS, 5 分法,分值越少反映生活质量越好)、疼痛视觉模拟评分(VAS);同时检测所有患者的外周血清钙水平。

1.2.2.2 椎体病灶控制 患者长期追踪随访,治疗后半年复查椎体病灶 MRI,按 WHO 实体瘤近期疗效判别标准[完全缓解(CR),椎体病灶完全消失并维持 4 周以上;部分缓解(PR),病灶最大横径与最大直径的乘积降低 50%以上并维持 4 周以上,无新病灶出现;稳定(SD),两径乘积减少小于 50%以下或增加小于 25%,无新病灶产生;进展(PD),病灶两径乘积增加 25%以上或出现新病灶^[4]]评估两组患者椎体病灶的控制情况。

1.2.2.3 生存时间和中位疾病进展时间 两组患者均随访至 2013 年 10 月,随访时间 6~55 个月,无失访病例。比较两组患者的 1 年生存率,中位生存时间(MST)和中位疾病进展时间(mTTP)。

1.2.3 不良反应监测 不良事件参考放射治疗肿瘤协作组/

欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)制订的药物急性、亚急性毒性分级标准和急性放射反应分级标准记录。

1.3 统计学处理 应用 SAS9.1.4 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,等级资料的比较应用秩和检验,计数资料以率表示,比较应用 χ^2 检验。检验标准: $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生活质量和疼痛评分 治疗后 8 周,联合组患者生活质量 PS 评分、VAS 评分及血清钙水平均优于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗后 PS 评分和 VAS 评分及血清钙水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PS 评分(分)	VAS 评分(分)	血清钙(mmol/L)
对照组	37	2.54 ± 0.51	3.42 ± 0.61	2.94 ± 0.42
联合组	37	2.23 ± 0.39	3.15 ± 0.49	2.71 ± 0.36
<i>t</i>		2.937 0	2.099 0	2.529 1
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 椎体肿瘤控制 治疗后半年复查两组患者椎体病灶 MRI 扫描评估疗效,联合组患者的疗效优于对照组,差异有统计学意义(秩和检验 $u = 1.848 6, P < 0.05$)。

2.3 生存期 两组患者均追踪随访至 2013 年 10 月,联合组患者的 1 年生存率、MST 和 mTTP 均优于对照组,差异有统计学意义(Pearson 未校正法 $\chi^2 = 6.398 3, P < 0.05$)。

2.4 不良反应 治疗期间,有少数患者出现了白细胞或血小板减少、消化道反应(腹胀、恶心、呕吐等)、骨水泥渗漏(经消炎

等对症保守治疗症状缓解)等不良反应,但无脊髓受压和肺栓塞发生。两组患者不良反应之间差异无统计学意义($P > 0.05$)

3 讨 论

对于大多数椎体继发性恶性肿瘤的患者而言,现有单一治疗手段难以取得满意的疗效,此类患者往往肿瘤恶性程度高,病情进展快,预后差,生活质量低下。因此,在减轻并发症和疼痛的前提下尽可能延长患者带瘤生存的时间已成为治疗的首选目标,而多种治疗手段的合理配合则是实现这一目标的有效策略。

PVP 是一种在 CT 定位下通过经皮穿刺将骨水泥注射到病变椎体内的非血管介入治疗技术。作为一种成熟的治疗手段,PVP 在临床上已广泛应用于椎体转移性肿瘤的治疗,并取得了较好的疗效。其治疗原理主要包括^[5]:(1)止痛作用,PMMA 在注入椎体后凝固时产生的热效应,破坏了椎体痛觉神经末梢,还可消除椎体内破骨细胞对神经末梢的刺激;(2)抗癌作用,PMMA 凝固时平均产热温度 $67.4\text{ }^{\circ}\text{C}$,灭活肿瘤细胞。同时,PMMA 注入椎体,充填椎体内骨松质及血窦,使其硬化,与椎体骨组织紧密凝固形成一个无生物活性的机械椎体,阻断椎体肿瘤的血供;(3)加固作用,PMMA 在注射压力下,可沿骨小梁间隙渗透至整个椎体,代替骨髓和脂肪组织,使椎体凝固成一个坚硬的整体,增加椎体的机械强度、应力和稳定性。

本研究根据每一位患者的具体情况,给予相应的 PVP 治疗,明显减少了患者的痛苦和并发症发生的概率,改善了生活质量。然而,在本质上 PVP 属于一种局部姑息治疗手段,无法对椎体病灶之外的癌细胞产生抑制作用,难以明显延长患者生存时间^[6]。肿瘤是一种全身性恶性疾病,要想提高椎体转移癌患者的长期疗效,还需要探寻新的方法以配合 PVP 形成科学有效的综合治疗方案。⁸⁹Sr 是一种生化特性与钙相近的放射性核素,经静脉注入机体后,50% 以上的⁸⁹Sr 能聚集于骨组织。本研究发现,⁸⁹Sr 能选择性汇聚于骨继发性恶性肿瘤(其聚集量是正常骨组织的 10 倍左右,在骨转移癌中的半衰期也远高于正常骨组织),通过释放 β 射线杀死肿瘤细胞,并能抑制碱性磷酸酶和前列腺素,减轻溶骨性破坏而降低血清钙。⁸⁹Sr 不含 γ 射线,其释放的 β 射线在骨组织的射程仅为 3 mm,全身辐射剂量和血液学不良反应均较小,目前已广泛应用于临床骨转移性癌的治疗^[7]。基于 PVP 和⁸⁹Sr 的治疗特性,作者尝试开展二者联合治疗椎体继发性恶性肿瘤,希望能带给患者最大的临床受益。

本研究结果显示,接受 PVP 联合⁸⁹Sr 的综合治疗后,联合组患者的疼痛评分、生活质量、血清钙水平、椎体病灶控制和生存时间均明显优于对照组($P < 0.05$),而两组患者间不良反应

的差异无统计学意义($P < 0.05$)。这提示⁸⁹Sr 在 PVP 治疗椎体转移癌的基础上能够进一步全面抑制骨转移性癌细胞,降低血清钙,减轻患者痛苦,提高生活质量并延长生存期。因此,作者认为二者对于椎体转移癌患者具有优势互补的作用和协同治疗的价值^[8]。同时,这种联合方案也体现了局部治疗配合全身治疗的综合理念,值得在临床中应用。

综上所述,PVP 与⁸⁹Sr 的联合为椎体继发性恶性肿瘤患者提供了新的治疗模式,但是,由于个体化因素较多,参数变量难以统一及本研究的观察例数有限,这种联合方案的优化(如 PVP 与⁸⁹Sr 的时间间隔和剂量配置)等问题还有待于进一步论证。此外,这种联合治疗与传统放化疗的配合也需要持续地深入研究。

参考文献:

- [1] 江仁兵,徐万龙. 经皮椎体成形术治疗对 83 例胸腰椎椎体转移瘤的疗效分析[J]. 重庆医学,2010,39(23):3231-3235.
- [2] 周建中,王振豫,周志刚,等. CT 导向下椎体成形术治疗椎体转移瘤[J]. 肿瘤基础与临床,2009,22(4):331-333.
- [3] Wang Y, Tao H, Yu X, et al. Clinical significance of zoledronic acid and strontium-89 in patients with asymptomatic bone metastases from non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(3):254-260.
- [4] 温海华,韩冰. 经皮椎体成形术治疗椎体转移癌 22 例疗效观察[J]. 中国现代医生,2010,48(13):40-42.
- [5] Masala S, Chiochi M, Taglieri A, et al. Combined use of percutaneous cryoablation and vertebroplasty with 3D rotational angiograph in treatment of single vertebral metastasis: comparison with vertebroplasty[J]. Neuroradiology, 2013, 55(2):193-200.
- [6] 李学源,蒋华勇,刘娟. 局部放疗联合⁸⁹Sr 治疗骨转移癌的疗效观察[J]. 中华放射医学与防护杂志,2006,26(6):601-602.
- [7] 蒙荣钦,李昌林,朱云芝,等. 唑来膦酸联合⁸⁹Sr 治疗恶性肿瘤晚期多发骨转移疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(3):277-278.
- [8] Ogawa K, Washiyama K. Bone target radiotracers for palliative therapy of bone metastases[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(20):3290-3300.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2014-12-18)

(上接第 762 页)

- al. Proinflammatory cytokines in Egyptian elderly with A chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lung India, 2010, 27(4):225-229.
- [13] 王就. 多靶点抗炎治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究[J]. 中国全科医学,2010,13(16):1760-1762.
- [14] Huertas A, Palange P. COPD: a multifactorial systemic

disease[J]. Ther Adv Res Dis, 2011, 5(9):217-224.

- [15] Valipour A, Sehreder MW. Circulation vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Sci, 2008, 115(7):225-232.

(收稿日期:2014-10-23 修回日期:2014-11-16)