

·非血管介入 Non-vascular intervention·

射频消融联合 ^{125}I 粒子植入治疗非小细胞肺癌骨转移的临床应用

杨 乐, 李鸿丽, 崔国金

【摘要】 目的 探讨射频消融(RFA)联合 ^{125}I 粒子植入治疗非小细胞肺癌(NSCLC)骨转移的疗效及预后。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2016 年 1 月我院收治的 177 例 NSCLC 骨转移患者作为研究对象。按照治疗方法将患者分为观察组($n=89$)和对照组($n=88$),观察组采用 RFA 联合 ^{125}I 粒子植入治疗,对照组采用 RFA 治疗,观察两组临床疗效、安全性及预后。**结果** 观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组均有并发症发生,观察组患者并发症总发生率高于对照组($P<0.05$),但经对症处理后均得到缓解。观察组患者中位生存时间高于对照组,差异有统计学意义[19(95%CI:17~22)个月对比 10(95%CI:9~15)个月, $P<0.05$]。Cox 单因素及多因素回归分析显示骨转移数目、ECOG PS 评分、既往治疗及治疗方案与 NSCLC 骨转移患者预后密切相关。**结论** RFA 联合 ^{125}I 粒子植入较 RFA 单独治疗 NSCLC 骨转移疗效好,安全性尚可,且能改善患者预后。

【关键词】 射频消融术; ^{125}I 粒子; 非小细胞肺癌; 骨转移; 疗效; 预后

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-08-0783-05

Clinical application of radiofrequency ablation combined with ^{125}I seed implantation in treating bone metastases of non-small cell lung cancer YANG Le, LI Hongli, CUI Guojin. Department of Nuclear Medicine, Daqing Oilfield General Hospital, Daqing, Heilongjiang Province 163001, China

Corresponding author: YANG Le, E-mail: xtxy09hg@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the curative effect and patient's prognosis of radiofrequency ablation(RFA) combined with ^{125}I seed implantation in the treatment of bone metastases of non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** A total of 177 NSCLC patients associated with bone metastases, who were admitted to authors' hospital to receive treatment during the period from January 2012 to January 2016, were enrolled in this study. According to the treatment method, the patients were divided into observation group($n=89$) and control group($n=88$). RFA combined with ^{125}I seed implantation was adopted in the patients of the observation group, while simple RFA was employed in the patients of the control group. The clinical curative effect, safety and prognosis were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). Complications occurred in both groups. The total incidence of complications in the observation group was remarkably higher than that in the control group($P<0.05$), but all the complications were relieved after symptomatic treatment. The median survival time in the observation group was 19 months(95%CI:17-22 months), which was strikingly higher than 10 months(95%CI:9-15 months) in the control group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). Cox univariate and multivariate regression analysis showed that the prognosis of NSCLC patients associated with bone metastases was closely related to the number of bone metastatic lesions, ECOG PS score, history of previous treatment and therapeutic scheme. **Conclusion** RFA combined with ^{125}I seed implantation is superior to simple RFA in treating NSCLC associated with bone metastases. Clinically, RFA combined with ^{125}I seed implantation is quite safe and can reliably improve the prognosis of patients. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 783-787)

【Key words】 radiofrequency ablation; ^{125}I seed; non-small cell lung cancer; bone metastasis; curative effect; prognosis

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是临床常见的恶性肿瘤,近年来其发病率逐年升高^[1]。远处转移是 NSCLC 治疗失败和死亡的主要原因,其中骨是 NSCLC 常见的转移部位,30%~40%晚期 NSCLC 患者发生骨转移^[2]。NSCLC 骨转移临床表现为转移部位严重疼痛、病理性骨折或继发神经功能不全等,严重影响患者生活质量^[3-5]。近年来随着介入治疗的发展,射频消融(RFA)以其安全有效、起效迅速、不良反应轻微的特点临床上广泛应用。相关研究指出,RFA 在治疗骨转移方面取得较好的疗效,但 RFA 在治疗较大肿瘤时,覆盖面不完全,残留肿瘤的比例较高,且对于特殊位置病灶消融不彻底^[6-7]。¹²⁵I 粒子是利用射线杀伤肿瘤细胞,覆盖面较广且对于特殊位置病灶可进行补种,达到全面杀伤作用^[8]。本研究采用 RFA 联合 ¹²⁵I 粒子植入治疗 NSCLC 骨转移,探讨其疗效、安全性及对患者预后的影响,以期为临床治疗提供帮助。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月至 2016 年 1 月我院收治的 177 例 NSCLC 骨转移患者作为研究对象。所有患者均经病理活检确诊为 NSCLC,经 CT 检查及骨穿刺活检确诊为骨转移。按照治疗方法将患者分为观察组($n=89$),和对照组($n=88$),对照组采用 RFA 治疗,观察组在 RFA 治疗基础上联合 ¹²⁵I 粒子植入治疗。纳入标准:①病理活检确诊为 NSCLC;②结合临床症状、体征及影像学检查确诊为骨转移;③KPS 评分高于 30 分;④预计生存时间高于 3 个月;⑤签署知情同意书。排除标准:①伴有其他部位原发肿瘤;②伴有其他部位转移病灶;③合并骨髓、血液系统或自身免疫性疾病;④合并病理性骨折患者;⑤存在放射治疗禁忌证。观察组男 53 例,女 36 例,平均年龄(57.6 ± 5.1)岁;对照组男性 50 例,女性 38 例,平均年龄(58.0 ± 5.2)岁。两组患者一般资料详见表 1。本研究获得本院医学伦理委员会批准。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	BMI(kg/m ²)	骨转移数目/ n (%)		转移灶直径/ n (%)	
		单发	多发	> 3 cm	< 3 cm
观察组($n=89$)	19.54 \pm 3.19	25(28.1)	64(71.9)	49(55.1)	40(44.9)
对照组($n=88$)	20.31 \pm 3.26	26(29.6)	62(70.5)	44(50.0)	44(50.0)
χ^2/t 值	1.588	0.046		0.454	
P 值	0.114	0.831		0.501	

组别	骨转移位置/ n (%)		骨相关事件/ n (%)		ECOG PS 评分/ n (%)		吸烟史	靶向治疗
	中轴骨	四肢骨	有	无	0~1 分	2~5 分		
观察组($n=89$)	70(78.7)	19(21.4)	43(48.3)	46(51.7)	41(46.1)	48(53.8)	38(42.7)	13(14.6)
对照组($n=88$)	67(76.1)	21(23.9)	39(44.3)	49(55.7)	42(47.7)	46(52.3)	33(37.5)	11(12.5)
χ^2/t 值	0.160		0.284		0.049		0.497	0.168
P 值	0.689		0.594		0.825		0.481	0.682

ECOG PS:体力状况评分

1.2 方法

1.2.1 RFA 治疗

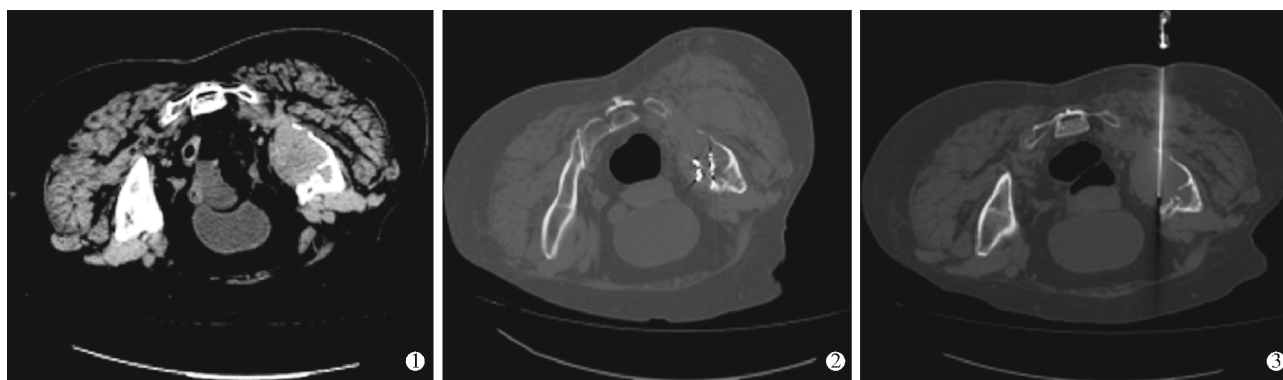
两组术前均检测患者血常规、血生化、凝血时间及心电图等。术中监测血氧饱和度、血压、心率和脉搏等。根据肿瘤位置选择合适的体位,常规 CT 平扫并行三维重建,在体表放置定位器,定位扫描。患者皮肤常规消毒、铺巾,采用 2%利多卡因(10 mL)局部麻醉,重复局部 CT 扫描确定进针位置及角度,在患者平静呼吸下将 RFA 针进针至靠近病灶位置,后再行 CT 扫描,确认针尖达到肿瘤内部位置,根据肿瘤大小选择伞针打开长度,确保消融边缘超过病灶边缘 0.5~1.0 cm。重复 CT 扫描,确认消融范围后连接 RFA 机,开始治疗,温度为 90℃,RFA 结束退针时进行针道烧灼。术后给予镇痛、抗感染等对症治疗。

1.2.2 ¹²⁵I 粒子植入联合 RFA 治疗

首先根据治疗计划系统(TPS)确定 ¹²⁵I 粒子数量及分布,并模拟粒子植入过程。根据 CT 定位,使用 18 G 的 PTB 针从进针点穿刺至肿瘤底部,穿刺深度为穿过肿瘤中心距边缘 0.5 cm。退出内芯,观察有无血液从外针芯内流出,确认无血液从外针芯流出,开始植入。各穿刺点间隔 1 cm,并对特殊部位进行补种,确保 ¹²⁵I 粒子布满整个瘤体。防止植入穿刺点发生渗血,每个穿刺点均采用 5-0 Prolene 线“8”字缝合。完成上述过程后行 RFA 消融。观察术后发热、局部感染、出血、皮缘坏死、白细胞降低、热损伤等并发症发生情况,并进行止血、抗炎等常规对症治疗。见图 1。

1.2.3 随访

采用电话或门诊等方式对 NSCLC 骨转移患者进行为期 3 年的随访,每月 1 次,了解患

①常规 CT 平扫定位;②¹²⁵I 粒子植入;③RFA 治疗。图 1 RFA 联合 ¹²⁵I 粒子植入治疗 NSCLC 骨转移

者预后情况。随访起始时间为 2012 年 1 月 23 日,截止时间为 2019 年 2 月 3 日。

1.2.4 疗效评价 参照实体瘤疗效标准^[9]评价治疗疗效,完全缓解为可测病灶完全消失,持续时间 ≥ 4 周;部分缓解为可测病灶直径缩小 $\geq 50\%$,持续时间 ≥ 4 周;部分稳定为可测病灶直径缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$,无新病灶出现;进展为可测病灶直径增大 $\geq 25\%$,或有新病灶出现。总有效率=(完全缓解+部分缓解+稳定)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。服从正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用卡方检验。采用 Kaplan-Meier 分析两组患者中位生存时间。采用 Cox 单因素及多因素分析影响 NSCLC 骨转移患者预后的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者在 BMI、骨转移数目、转移灶直径、骨转移位置、骨相关事件、体力状况评分(ECOG PS)、吸烟史及靶向治疗方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者治疗后疗效比较

治疗后观察组总有效率为 84.3%,高于对照组的 71.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗后疗效比较					$n(\%)$
组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
观察组($n=89$)	12(13.5)	25(28.1)	38(42.7)	14(15.7)	75(84.3)
对照组($n=88$)	6(6.8)	20(22.7)	37(42.1)	25(28.4)	63(71.6)
χ^2/t 值					4.141
P 值					0.042

2.3 两组患者并发症发生情况

两组患者治疗期间无死亡病例。观察组患者治疗后 30 例(31.5%)发热,给予退热治疗后好转;4 例(4.5%)局部感染,抗感染处理后症状消失;8 例(9.0%)穿刺部位出血,经过压迫止血处理后成功止血;2 例(2.3%)皮缘坏死,对症处理后好转;2 例(2.3%)患者白细胞降低。对照组患者 15 例(17.1%)发热;6 例(6.8%)穿刺部位出血;3 例(3.4%)患者皮缘坏死,清创后愈合;2 例(2.3%)患者术中发生热损伤,调节射频消融温度后好转。观察组患者并发症总发生率为 49.44%(44/89),高于对照组[29.6%(26/88)],差异有统计学意义($\chi^2=7.324, P=0.007$)。

2.4 两组患者治疗后预后情况

观察组患者 1、2 和 3 年生存率分别为 71.9%(64/89)、33.7%(30/89)、11.2%(10/89)。对照组患者 1、2 和 3 年生存率分别为 56.8%(50/88)、20.5%(18/88)、3.4%(3/88),两组患者生存率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.396, P=0.036; \chi^2=3.932, P=0.047; \chi^2=3.983, P=0.046$),图 2。观察组患者中位生存时间为

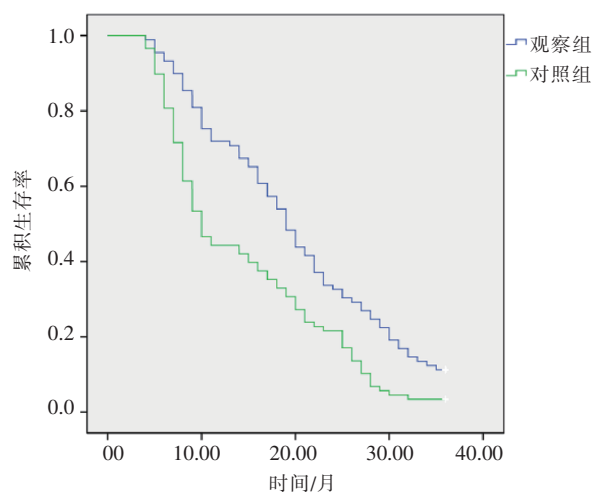


图 2 两组患者生存曲线

19(95%CI:17~22)个月,高于对照组[10(95%CI:9~15)个月],差异有统计学意义($\chi^2=13.128, P<0.001$)。

2.5 影响 NSCLC 骨转移患者预后的相关因素

将年龄、BMI 评估高龄 NSCLC 患者预后的最佳截断点作为临界点。将性别(女=0,男=1)、年龄(<60.3 岁=0, ≥60.4 岁=1)、BMI(<20.16 kg/m²=0, ≥20.16 kg/m²=1)、骨转移数目(单发=0,多发=1)、转移灶直径(<3 cm=0, ≥3 cm=1)、骨转移位置(四肢骨=0,中轴骨=1)、骨相关事件(无=0,有=1)、ECOG

PS 评分(0~1 分=0, 2~5 分=1)及吸烟史(无=0,有=1)、既往治疗(靶向治疗=0,无=1)治疗方案(RFA 联合 ¹²⁵I=0, RFA=1)纳入 Cox 单因素回归分析,结果显示骨转移数目、转移灶直径、骨相关事件、ECOG PS 评分及治疗方案可能与 NSCLC 骨转移患者预后存在联系。将骨转移数目、转移灶直径、骨相关事件、ECOG PS 评分及治疗方案进一步纳入 Cox 多因素回归分析,结果显示骨转移数目、ECOG PS 评分、既往治疗及治疗方案与 NSCLC 骨转移患者预后密切相关(表 3)。

表 3 影响 NSCLC 骨转移患者预后的 Cox 回归分析

参数	Cox 单因素			Cox 多因素		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
性别(男/女)	0.583	0.371~1.458	0.187	—	—	—
年龄(≥60.37/<60.34 岁)	1.429	0.741~2.490	0.094	1.135	0.622~2.060	0.111
BMI/ kg/m ² (≥20.16/<20.16)	0.448	0.304~1.375	0.203	—	—	—
骨转移数目(多发/单发)	2.338	1.163~3.850	0.007	2.003	1.088~3.419	0.023
转移灶直径/ cm(≥3/<3)	1.983	1.038~3.205	0.039	1.721	0.954~3.013	0.054
骨转移位置(中轴骨/四肢骨)	1.624	0.833~2.539	0.061	1.295	0.812~2.206	0.080
骨相关事件(有/无)	1.662	0.860~2.777	0.056	1.340	0.831~2.632	0.071
ECOG PS 评分(2~5/0~1 分)	2.218	1.095~3.581	0.013	1.920	1.062~3.255	0.026
吸烟史(有/无)	1.383	0.736~2.207	0.086	1.003	0.712~2.135	0.104
既往治疗(靶向治疗/无)	2.132	1.057~3.394	0.017	1.827	1.020~3.173	0.040
治疗方案(RFA/RFA 联合 ¹²⁵ I)	2.708	1.269~4.822	<0.001	2.461	1.168~3.785	0.006

3 讨论

骨转移是 NSCLC 患者疼痛的主要原因之一。骨转移可引起骨折、脊髓压迫及高钙血症等,严重影响患者生活质量^[10-11]。然而多数骨转移只有在疼痛难以忍受时才能得到确诊,应用传统的治疗方法获益较少^[12]。因此临床急需寻找合适的治疗方法用于 NSCLC 骨转移的治疗。RFA 是利用高温杀灭肿瘤细胞,并在肿瘤细胞的杀灭过程中保留病变肢体的机械及生物学功能^[13]。RFA 在治疗骨转移方面取得一定的效果,但在治疗大肿瘤时易残留肿瘤细胞。¹²⁵I 粒子是利用粒子射线杀伤肿瘤细胞,其生物效应强、作用时间久、安全可靠,在治疗时可杀灭病灶内肿瘤细胞,抑制疾病进展^[14-15]。因此本研究采用 RFA 联合 ¹²⁵I 治疗 NSCLC 骨转移,探讨其疗效、安全性及对患者预后的影响。

本研究结果显示治疗后观察组总有效率高于对照组,表明 RFA 联合 ¹²⁵I 粒子植入对肿瘤的杀伤作用优于单独 RFA,其原因可能为 ¹²⁵I 粒子能均匀分布于整个病灶,杀伤病灶内肿瘤细胞,使肿瘤细胞失去增殖能力,而后 RFA 术杀灭残留的静止期肿瘤细胞,两者联合弥补了 RFA 消融直径小的不足,对肿瘤细胞的杀伤更加彻底。既往有研究利用 ¹²⁵I

粒子植入联合 RFA 治疗骨转移瘤疼痛患者,结果发现联合治疗的疗效优于单独治疗,且联合治疗并未发生严重不良反应,推测其原因可能是 RFA 可迅速加热肿瘤细胞,导致肿瘤细胞凝固坏死,随后 ¹²⁵I 粒子继续作用与肿瘤细胞,使肿瘤细胞失去增殖能力,从而减轻疼痛,减慢骨组织重建,提高患者的活动能力和生活质量^[16]。本研究发现在治疗过程中观察组患者并发症发生率虽高于对照组,但无死亡病例,且经对症处理后患者症状均好转,结果与既往研究相符^[16],表明 RFA 联合 ¹²⁵I 治疗的安全性尚可。同时本研究观察两组患者预后情况,发现观察组患者中位生存时间高于对照组,表明治疗方式可能与 NSCLC 骨转移患者预后存在联系。为进一步明确治疗方式与患者预后的关系,本课题采用 Cox 回归分析影响 NSCLC 骨转移患者预后的因素,结果显示骨转移数目、ECOG PS 评分、既往治疗及治疗方案与 NSCLC 骨转移患者预后密切相关。骨转移多发者,肿瘤细胞具有更强的侵袭性,因此患者预后较差。ECOG PS 评分高者患者体力状况差,无法较好的处理日常生活,进而影响患者生存质量。既往接受靶向治疗患者,对肿瘤细胞已起到杀伤作用,能更好地控制肿瘤进展,因此患者预后较好。¹²⁵I

粒子植入采用 TPS 系统计算植入粒子数,保证粒子散布于整个病灶,并且可在特殊位置进行补种,保证了对肿瘤细胞的无差别杀伤,弥补了 RFA 消融直径较小及存在穿刺误差的不足,同时 ^{125}I 的半衰期较长,在 ^{125}I 半衰期内多数肿瘤细胞失去繁殖能力,在体内的增殖能力下降,而后 RFA 术可通过肿瘤细胞内液体在短时间内加热到 100°C ,导致肿瘤细胞迅速凝固坏死,并对未进入细胞增殖周期的肿瘤细胞达到杀灭作用,二者联合治疗发挥杀灭肿瘤细胞及抑制肿瘤细胞增殖的协同作用,进而改善患者预后效果优于单独 RFA。

综上所述,RFA 联合 ^{125}I 治疗 NSCLC 骨转移疗效较好,能明显延长患者生存时间。本研究下一步将进行多中心、大样本量研究,排除抽样误差及地域差别对研究结论的影响。

[参考文献]

- [1] 刘宝东. 非小细胞肺癌射频消融热点问题探讨[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 1013-1017.
- [2] Shen W, Pang H, Xin B, et al. Biological effects of BMP7 on small-cell lung cancer cells and its bone metastasis[J]. Int J Oncol, 2018, 53: 1354-1362.
- [3] Qiao R, Zhong R, Chang Q, et al. Serum dickkopf-1 as a clinical and prognostic factor in non-small cell lung cancer patients with bone metastases[J]. Oncotarget, 2017, 8: 79469-79479.
- [4] Wang H, Zhang Y, Zhu H, et al. Risk factors for bone metastasis in completely resected non-small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2017, 13: 695-704.
- [5] Zhang G, Liu Z, Chen Y, et al. High serum HDGF levels are predictive of bone metastasis and unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 242: 101-108.
- [6] Zhao W, Wang H, Hu JH, et al. Palliative pain relief and safety of percutaneous radiofrequency ablation combined with cement injection for bone metastasis[J]. Jpn J Clin Oncol, 2018, 48: 753-759.
- [7] Botsa E, Mylona S, Koutsogiannis I, et al. CT image guided thermal ablation techniques for palliation of painful bone metastases[J]. Ann Palliat Med, 2014, 3: 47-53.
- [8] Song J, Fan X, Zhao Z, et al. ^{125}I brachytherapy of locally advanced non-small-cell lung cancer after one cycle of first-line chemotherapy: a comparison with best supportive care[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 1345-1352.
- [9] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4: 85-90.
- [10] 方园, 孙耕耘. 血清标记物的变化与肺癌骨转移患者预后的相关性[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23: 583-586.
- [11] Song Q, Shang J, Zhang C, et al. Impact of the homogeneous and heterogeneous risk factors on the incidence and survival outcome of bone metastasis in NSCLC patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145: 737-746.
- [12] Wei Y, Li D, Wang D, et al. Evaluation of microRNA-203 in bone metastasis of patients with non-small cell lung cancer through TGF- β /SMAD2 expression[J]. Oncol Rep, 2017, [Online ahead of print].
- [13] 姜安娜, 杨薇. 射频消融联合纳米药物治疗肿瘤研究现状[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 295-298.
- [14] 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]. Medicine(Baltimore), 2015, 94: e1253.
- [15] 刘亚, 吕维富, 成德雷, 等. 静脉化疗联合 ^{125}I 放射性粒子植入治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 62-67.
- [16] Zhang Q, Zhang K, Xie B, et al. Analysis of curative effect of ^{125}I implantation combined with radiofrequency ablation in treating bone metastases[J]. J Bone Oncol, 2018, 11: 23-26.

(收稿日期: 2019-09-19)

(本文编辑: 俞瑞纲)