

经皮骨水泥成形术联合 ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效评价与生存分析

孙健雯¹ 宋红俊¹ 席闯¹ 吴春根² 沈晨天¹ 邱忠领¹ 罗全勇¹

¹上海交通大学附属第六人民医院核医学科,上海 200233;²上海交通大学附属第六人民医院介入放射科,上海 200233

通信作者:罗全勇, Email: luoqy@sjtu.edu.cn

【摘要】 目的 对经皮骨水泥成形术(POP)联合 ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌(DTC)骨转移患者的疗效及生存情况进行评估。**方法** 回顾性分析2008年1月至2020年1月间上海交通大学附属第六人民医院的29例行POP与 ^{131}I 联合治疗的DTC骨转移患者(男16例,女13例;年龄24~64岁)的临床资料和临床特征,针对治疗前后的血清甲状腺球蛋白(Tg)变化、骨痛缓解情况进行疗效评价。采用 χ^2 检验寻找可能影响疗效的因素。采用Kaplan-Meier法分析患者治疗后的总生存(OS)。**结果** 经POP联合 ^{131}I 治疗后,血清Tg生化缓解率达68.97%(20/29)。是否合并非骨性远处转移灶、 ^{131}I 治疗总剂量(≥ 22.2 与 <22.2 GBq)对血清Tg变化的影响有统计学意义(χ^2 值:5.448和4.371,均 $P < 0.05$)。骨痛缓解率为65.52%(19/29),患者年龄(≥ 55 和 <55 岁)和 ^{131}I 治疗总剂量对骨痛缓解的影响有统计学意义(χ^2 值:7.486和5.154,均 $P < 0.05$)。患者5年OS率为87.68%,10年OS率达65.76%。**结论** POP联合 ^{131}I 治疗在一定程度上能缓解骨转移患者的疼痛症状,并能降低Tg水平和改善患者长期生存,是治疗DTC骨转移的有效方法。

【关键词】 甲状腺肿瘤;肿瘤转移;骨骼;放射疗法;碘放射性同位素;骨水泥成形术;治疗结果

基金项目:上海市重中之重医学影像重点学科(2017ZZ02005);上海市临床重点专科项目(shslc-zdsk03203)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200302-00082

Efficacy evaluation of percutaneous osteoplasty combined with ^{131}I therapy and survival analysis in patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma

Sun Jianwen¹, Song Hongjun¹, Xi Chuang¹, Wu Chungen², Shen Chentian¹, Qiu Zhongling¹, Luo Quanyong¹

¹Department of Nuclear Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; ²Department of Interventional Radiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Luo Quanyong, Email: luoqy@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of percutaneous osteoplasty (POP) combined with ^{131}I therapy in patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma (DTC) and assess the survival. **Methods** From January 2008 to January 2020, 29 DTC patients with bone metastases (16 males, 13 females, age range: 24–64 years) who received POP combined with ^{131}I therapy in Shanghai Sixth People's Hospital were retrospectively analyzed. Clinical data and characteristics of patients were analyzed. The efficacy and prognosis were evaluated based on the changes of serum thyroglobulin (Tg) and relieving condition of bone pain after the combined treatment. χ^2 test was used to determine the association between clinical characteristics and efficacy, and Kaplan-Meier analysis was used to estimate the overall survival (OS) rate. **Results** The biochemical response rate of serum Tg was 68.97% (20/29) after the combined treatment. For the influence on changes of serum Tg, whether or not combined with non-osseous distant metastasis, and cumulative dose of ^{131}I treatment (≥ 22.2 vs <22.2 GBq) were statistically significant (χ^2 values: 5.448 and 4.371, both $P < 0.05$). The rate of bone pain relief was 65.52% (19/29). Age (≥ 55 vs <55 years) and the cumulative dose of ^{131}I treatment had statistically influences on bone relief (χ^2 values: 7.486 and 5.154, both $P < 0.05$). The 5-years OS rate of patients was 87.68%, while the 10-years OS rate was 65.76%. **Conclusion** POP combined with ^{131}I therapy is effective on relieving the pain, reducing the serum Tg to some extent, and improving the long-term survival of DTC patients with bone metastasis.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Neoplasm metastasis; Skeleton; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Cementoplasty; Treatment outcome

Fund program: Shanghai Key Discipline of Medical Imaging(2017ZZ02005); Shanghai Key Clinical Specialty Project(shslczdk03203)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200302-00082

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)骨转移以溶骨性病变为主,通常伴有疼痛、肿胀、神经压迫等症状,易发生骨相关事件,特别是病理性骨折,严重降低患者生活质量,通常需要对病变骨进行外照射和外科手术^[1-2]。目前 DTC 骨转移的治疗效果并不令人十分满意。¹³¹I 治疗、外照射治疗主要为姑息性治疗,用于减轻疼痛、抑制肿瘤生长,但难以增强病变骨骼稳定性^[3];外科手术治疗具有创伤性,恢复缓慢,患者耐受性差;单纯¹³¹I 治疗仅对 50%左右的转移患者有效^[4]。经皮骨水泥成形术(percutaneous osteoplasty, POP)通过注入骨水泥的方法来增强病变骨的强度和稳定性,目前广泛用于骨转移瘤的治疗,该法可迅速缓解疼痛,并提高病变骨骼的机械稳定性。但目前 POP 用于治疗 DTC 骨转移的研究报道较少。本研究拟对 POP 联合¹³¹I 治疗 DTC 骨转移患者的疗效及生存情况进行评估。

资料与方法

1.一般资料。回顾性收集 2008 年 1 月至 2020 年 1 月间于上海交通大学附属第六人民医院核医学科行 POP 联合¹³¹I 治疗的 DTC 骨转移患者 29 例,其中男 16 例,女 13 例,年龄 24~64(50.3±10.6)岁。

纳入标准:(1)首次明确诊断为骨转移,行 POP 联合¹³¹I 治疗;(2)患者基本临床特征资料完整,出院后定期随访且有最终随访结果。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤病史;(2)总随访时间小于 1 年,无法进行疗效评估;(3)缺乏最终随访结果。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2. DTC 骨转移诊断标准。综合患者促甲状腺激素 ≥ 30 mU/L 时的刺激状态下血清甲状腺球蛋白(stimulated thyroglobulin, sTg)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)水平、CT 或 MRI、治疗后¹³¹I 全身显像、¹³¹I SPECT/CT 显像、¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 显像、病理学检查结果等进行诊断。诊断标准:(1)骨病灶经病理确诊为 DTC 来源(甲状腺原发肿瘤依据手术病理诊断)。(2)骨病灶¹³¹I 摄取阳性,CT 或 MRI 检查至少 1 种为阳性。(3)骨病灶¹³¹I 摄取阴性,血清 sTg 水平增高,CT、MRI 或¹⁸F-FDG PET/CT 检查发现骨骼阳性病灶。符合上述任何 1 条即诊断骨转移。

3.治疗方法。所有患者经外科手术切除甲状腺

后,均接受¹³¹I 治疗联合 POP,治疗先后顺序及间隔时间无特殊要求。(1)¹³¹I 治疗。单次剂量 3.70~9.25 GBq,2 次¹³¹I 治疗间隔 4~12 个月。每 6 个月定期随访骨痛缓解情况,复查甲状腺功能、Tg、TgAb 等。(2)POP。29 例患者共 185 个骨转移灶,其中 63 个转移灶行 POP(骨盆 18 个、腰椎 18 个、胸椎 17 个、股骨 6 个、肱骨 2 个、胸骨和颈椎各 1 个)。

4.疗效评价。末次¹³¹I 治疗后 6 个月进行疗效评价,指标为联合治疗前后 Tg 变化及患者骨转移疼痛是否缓解。采用电化学发光法测量 Tg 和 TgAb,试剂盒为瑞士 Roche 公司 Elecsys Tg II、Elecsys Anti-Tg。(1)¹³¹I 治疗后血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)变化。分为下降、稳定、增高。①Tg 下降:血清 Tg 水平下降 25%以上;②Tg 稳定:Tg 变化范围在 25%之内;③Tg 增高:Tg 水平较治疗前升高超过 25%。因稀释浓度不一,不同时期 Tg 检测范围为 0.04~50 000.00 $\mu\text{g/L}$ 和 0.04~25 000.00 $\mu\text{g/L}$ 。当 Tg 超出检测范围时,在不影响最终 Tg 变化结果前提下,以最大值进行比较。Tg 参考值范围为 3.50~77.00 $\mu\text{g/L}$,TgAb 参考范围为 0~115 kU/L。若患者先行 POP,则采用抑制状态下 Tg(non-stimulated Tg, nsTg)水平评估疗效。若先行¹³¹I 治疗,则采用 sTg 进行比较。对于仅行单次¹³¹I 治疗且先行¹³¹I 治疗的患者,因无法获取治疗后 sTg,采用 nsTg 进行比较。

(2)骨痛缓解情况。根据视觉模拟评分法标准^[5],将疼痛划分为 0~10 分 11 个等级。0 分,无痛;1~3 分,轻度疼痛,但不影响睡眠;4~6 分,中度疼痛,轻度影响睡眠;7~10 分,表示重度疼痛,且疼痛导致不能睡眠或从睡梦中痛醒。疼痛评分数值下降视为骨痛缓解,数值不变或上升则为骨痛未缓解。

5.统计学处理。采用 IBM SPSS 25.0 及 SAS 8.2 软件进行统计学处理。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;定性资料以频数和百分比表示。采用 χ^2 检验分析可能影响 DTC 骨转移患者联合治疗效果的因素。采用 Kaplan-Meier 法评估患者治疗后的总生存(overall survival, OS)。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. POP 联合¹³¹I 治疗的疗效分析(表 1)。29 例患者¹³¹I 治疗次数为 1~11 次,总剂量范围 3.7~81.4 GBq,每例治疗剂量(23.54±17.96) GBq。所有患者 TgAb

表 1 经皮骨水泥成形术(POP)联合¹³¹I 治疗后分化型甲状腺癌患者甲状腺球蛋白(Tg)变化和骨痛缓解情况的单因素分析(*n*=29)

影响因素	分组	例数	Tg 变化					骨痛缓解			
			下降(例)	稳定(例)	增高(例)	χ^2 值	<i>P</i> 值	缓解(例)	未缓解(例)	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	≥55	13	7	5	1	1.543	0.214	12	1	7.486	0.008
	<55	16	13	2	1			7	9		
性别	男	16	12	3	1	0.412	0.521	11	5	0.165	0.714
	女	13	8	4	1			8	5		
病理分型	乳头状	12	9	3	0	0.885	0.347	8	4	0.012	0.990
	滤泡状	17	11	4	2			11	6		
颈淋巴结转移	有	10	8	2	0	1.269	0.260	6	4	0.206	0.698
	无	19	12	5	2			13	6		
非骨性远处转移	有	22	18	3	1	5.448	0.020	15	7	0.286	0.665
	无	7	2	4	1			4	3		
骨转移灶数量	多灶	25	16	7	2	1.726	0.189	16	9	0.185	>0.05
	单灶	4	4	0	0			3	1		
¹³¹ I 治疗总剂量(MBq)	≥22.2 GBq	17	15	1	1	4.371	0.037	14	3	5.154	0.046
	<22.2 GBq	12	5	6	1			5	7		

均处于正常参考值范围,可排除 TgAb 对 Tg 结果的影响。联合治疗后,20 例患者血清 Tg 明显下降,生化缓解率达 68.97% (20/29); 7 例血清 Tg 水平稳定,占 24.14% (7/29); 2 例血清 Tg 水平增高,占 6.90% (2/29)。单因素分析显示,DTC 是否合并非骨性远处转移、¹³¹I 治疗总剂量(≥22.2 与<22.2 GBq)对血清 Tg 变化的影响有统计学意义(χ^2 值:5.448 和 4.371,均 *P*<0.05)。

29 例患者均有骨痛症状,19 例治疗后骨痛缓解(65.52%,19/29)、10 例未能有效缓解(34.48%,10/29)。单因素分析显示,患者年龄(≥55 和<55 岁)和¹³¹I 治疗总剂量对骨痛缓解的影响有统计学意义(χ^2 值:7.486 和 5.154,均 *P*<0.05)。

2.患者总体生存情况。随访患者 0.42~10.42 (4.38±3.06)年(1 例随访 0.42 年后因骨转移进展死亡,余 28 例随访 1.08~10.42 年)。截止至随访结束时,24 例存活,5 例因骨转移进展死亡;5 年 OS 率为 87.78%,10 年 OS 率为 65.76%。

讨 论

POP 已成功应用于髌臼、髌骨和股骨恶性溶骨性病变的治疗^[6-7]。远处转移是 DTC 特异性死亡的主要原因,但许多患者仍可长期存活^[8],故缓解转移灶疼痛、提高患者长期生活质量十分重要。骨水泥成形术能够稳定微骨折,并损伤敏感神经和杀灭肿瘤细胞,达到缓解疼痛的目的^[9]。此外,骨水泥自身对肿瘤细胞还具有毒性作用^[10]。既往文献报道,接受 POP 的 DTC 骨转移患者,疼痛明显减轻,后续随访情况良好^[11-12]。¹³¹I 治疗还可进一步杀灭

残留肿瘤细胞和发现早期及未知的骨转移灶^[13]。

本研究中,29 例 DTC 骨转移患者经 POP 联合¹³¹I 治疗后,骨痛缓解率为 65.52% (19/29),患者年龄和¹³¹I 治疗总剂量与骨痛缓解有关。患者血清生化缓解率达 68.97% (20/29),患者是否合并非骨性远处转移和¹³¹I 治疗总剂量对 Tg 水平变化有影响。2015 版美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)指南指出,多次¹³¹I 治疗的 DTC 患者口服总剂量达 22.2 GBq 时,存在一定的剂量效应关系,其疗效及风险均相应提高^[2],故本研究根据 22.2 GBq 将患者进行分组分析。

本课题组此前采用单纯¹³¹I 治疗 106 例 DTC 骨转移患者,骨痛缓解有效率为 63.9%,血清生化缓解率为 34.9%,患者的 5 年和 10 年生存率分别为 86.47%和 57.90%^[14]。与单纯¹³¹I 治疗相比,本研究的 POP 联合¹³¹I 治疗并未明显提高患者的骨痛缓解率,但生化缓解率明显提高,提示该联合治疗方法的生化缓解率优于单纯¹³¹I 治疗。本研究中,29 例患者的 5 年和 10 年 OS 率分别为 87.68%和 65.76%。与单纯¹³¹I 治疗相比^[14],联合治疗的患者 5 年 OS 率未见明显提高,但 10 年 OS 率有一定改善。29 例患者均未出现病理性骨折、高钙血症、脊髓压迫症状等骨不良事件及骨水泥渗漏等术后相关并发症,提示 POP 在缓解骨痛和增强病变骨骼稳定性方面具有可靠的安全性。

本研究存在一定的局限性。首先,因骨转移灶注入骨水泥后密度改变,难以进行影像学疗效评估;其次,样本量偏少,患者¹³¹I 治疗剂量、治疗次数及间隔时间、POP 与¹³¹I 治疗先后顺序等因素无法进

行亚组分析,混杂因素难以避免。

综上,POP 联合¹³¹I 治疗能有效降低患者血清 Tg 水平和缓解 DTC 骨转移引起的骨痛,改善患者生活质量,进一步提高患者 OS 率,是治疗 DTC 骨转移的有效方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Farooki A, Leung V, Tala H, et al. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(7): 2433-2439. DOI:10.1210/jc.2012-1169.
- [2] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133. DOI:10.1089/thy.2015.0020.
- [3] Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, et al. External radiotherapy in thyroid cancers[J]. Cancer, 1985, 55(9 Suppl): 2062-2071. DOI: 10.1002/1097-0142(19850501)55:9+<2062::aid-cncr2820551406>3.0.co;2-o.
- [4] Proye CA, Dromer DH, Carnaille BM, et al. Is it still worthwhile to treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine? [J]. World J Surg, 1992, 16(4): 640-645; discussion 645-646. DOI:10.1007/bf02067343.
- [5] Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63 Suppl 11: S240-252. DOI:10.1002/acr.20543.
- [6] Hierholzer J, Anselmetti G, Fuchs H, et al. Percutaneous osteoplasty as a treatment for painful malignant bone lesions of the pelvis and femur[J]. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14(6): 773-777. DOI:10.1097/01.rvi.0000079987.80153.85.
- [7] Kelekis A, Lovblad KO, Mehdizade A, et al. Pelvic osteoplasty in osteolytic metastases: technical approach under fluoroscopic guidance and early clinical results[J]. J Vasc Interv Radiol, 2005, 16(1): 81-88. DOI:10.1097/01.RVI.0000141717.84515.92.
- [8] Benbassat CA, Mechlis-Frith S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid cancer[J]. World J Surg, 2006, 30(6): 1088-1095. DOI:10.1007/s00268-005-0472-4.
- [9] Lieberman IH, Togawa D, Kayanja MM. Vertebroplasty and kyphoplasty: filler materials[J]. Spine J, 2005, 5(6 Suppl): 305S-316S. DOI:10.1016/j.spinee.2005.02.020.
- [10] Belkoff SM, Molloy S. Temperature measurement during polymerization of polymethylmethacrylate cement used for vertebroplasty[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2003, 28(14): 1555-1559.
- [11] Kushchayev S, Kushchayeva Y, Theodore N, et al. Percutaneous vertebroplasty for thyroid cancer metastases to the spine[J]. Thyroid, 2010, 20(5): 555-560. DOI:10.1089/thy.2009.0420.
- [12] Quan GM, Pointillart V, Palussière J, et al. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2012, 22(2): 125-130. DOI:10.1089/thy.2010.0248.
- [13] Song HJ, Wu CG, Xue YL, et al. Percutaneous osteoplasty combined with radioiodine therapy as a treatment for bone metastasis developing after differentiated thyroid carcinoma[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(6): e129-133. DOI:10.1097/RLU.0b013e31824786d0.
- [14] 邱忠领,许艳红,宋红俊,等. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效评价和生存分析[J]. 中华核医学杂志, 2011, 31(3): 155-159. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.03.003. Qiu ZL, Xu YH, Song HJ, et al. Evaluation of ¹³¹I treatment efficacy and prognostication for bone metastases from differentiated thyroid cancer[J]. Chin J Nucl Med, 2011, 31(3): 155-159. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2011.03.003.

(收稿日期:2020-03-02)