

• 骨骼肌肉影像学 •

小细胞肺癌伴骨转移化疗后骨硬化与化疗疗效的关系

赖海辉, 雷强, 万齐, 邹乔, 包盈莹, 李新春

【摘要】 目的:探讨小细胞肺癌(SCLC)骨转移患者化疗后骨硬化改变与化疗疗效的关系。**方法:**搜集 32 例经病理活检证实的 SCLC 并随访证实存在骨转移患者化疗前后的 CT 资料, 32 例患者均为首次接受铂类联合化疗, 将肺癌患者分为化疗有效组(完全缓解+部分缓解)和化疗无效组(稳定+进展)。结合化疗前后的 CT 资料将化疗后 SCLC 骨转移患者分为骨硬化组和无骨硬化组, 分析骨硬化改变与 SCLC 化疗疗效的关系。**结果:**32 例 SCLC 患者经过两个化疗周期后, 26 例化疗有效(有效组), 6 例化疗无效(无效组); 22 例出现骨质硬化(硬化组), 10 例未出现骨质硬化(无硬化组)。22 例骨硬化患者中 21 例(21/22)化疗有效, 1 例化疗无效; 而 10 例无骨硬化患者中化疗无效和有效者各 5 例。两个化疗周期后骨转移瘤骨硬化组的化疗有效率(95.5%)明显高于无硬化组(50%), 差异有统计学意义($P=0.006$)。**结论:**SCLC 骨转移瘤患者化疗后的骨硬化改变有可能作为评估化疗疗效的一个影像指标, 具有一定的临床辅助诊断价值。

【关键词】 小细胞肺癌; 肺肿瘤; 骨硬化; 骨转移; 体层摄影术, X 线计算机; 化疗

【中图分类号】 R734.2; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)09-1019-05

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.09.017

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The relationship between post-chemotherapy osteosclerotic changes and chemotherapy response in small cell lung cancer (SCLC) with bone metastases: a preliminary study LAI Hai-hui, LEI Qiang, WAN Qi, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

【Abstract】 Objectives: To explore the relationship between osteosclerotic changes and chemotherapy response in SCLC patients with bone metastases. **Methods:** Thirty-two SCLC patients confirmed by pathological and bone metastasis confirmed by clinical follow-up were enrolled. All patients were received platinum combination chemotherapy for the first time. According to RECIST1.1, lung cancer was divided into effective group (CR+PR) and ineffective group (PD+SD). All bone metastases were divided into osteosclerosis group and non-osteosclerosis group according to their CT imaging features of pre- and post-chemotherapy. The relationship between osteosclerotic changes and SCLC chemotherapy response in bone metastases was analyzed by chi-square test. **Results:** After two chemotherapy cycles of 32 SCLC patients, chemotherapy was effective in 26 cases (effective group) and ineffective in 6 cases (invalid group). There were 22 cases in osteosclerosis group and 10 cases in the non-osteosclerosis group. In 22 cases of osteosclerosis group, 21 cases were in effective group, only 1 case was ineffective, and 10 patients of non-osteosclerosis group was equally split between invalid and effective group. The incidence of osteosclerosis in bone metastases after all two cycles of effective chemotherapy was significantly higher than that of the ineffective chemotherapy group ($P<0.01$). **Conclusion:** The osteosclerotic change of bone metastases may be regarded as an imaging index to evaluate the effect of SCLC chemotherapy, which is of importance in clinical practice.

【Key words】 Small cell lung cancer; Lung neoplasms; Osteosclerotic changes; Bone metastases; Tomography, X-ray computed; Chemotherapy

作者单位: 510120 广州, 广州医科大学附属第一医院放射科(赖海辉, 雷强, 万齐, 邹乔, 包盈莹, 李新春); 516001 惠州, 惠州市第一人民医院放射科(赖海辉)

作者简介: 赖海辉(1984-), 男, 广东人, 主治医师, 硕士, 主要从事胸腹部影像诊断工作。

通讯作者: 李新春, E-mail: xinchunli@163.com

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81601457), 广东省医学科研基金项目(A2016410)

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 占原发性支气管肺癌的 15%~20%, 具有恶性程度高、血行转移早等特点^[1]。50% 的 SCLC 患者确诊时已是晚期, 其中首次诊断的 SCLC 患者中骨转移者占 30%~40%^[2,3]。早期评估疗效、制订个体化的治疗方案是提高 SCLC 治愈率、降低病死率的关键, 具有重要的临床意义^[4]。目前铂类联合化疗方案被推荐为发生骨转移的 SCLC 患者的一线治疗方案^[5,6]。有文献报道骨转移瘤后出现骨硬化改变是内分泌治疗、肿瘤靶向剂、放疗或双膦酸盐类药物等治疗实体肿瘤的良好治疗效果的指标^[7,8]。对于 SCLC 骨转移患者化疗后骨硬化改变是否可作为疗效评价指标尚未见相关报道。本文通过分析 SCLC 患者两个化疗周期后骨转移瘤的骨硬化改变与化疗疗效的相互关系, 探讨骨硬化改变能否作为 SCLC 骨转移患者化疗疗效的影像评价指标, 为临床治疗提供参考依据。

材料与方法

1. 病例资料

搜集 2011 年 6 月—2017 年 12 月在广州医科大学附属第一医院住院并经病理确诊为小细胞肺癌的 198 例患者, 排除曾接受过一线化疗及肿瘤靶向剂、双膦酸盐和放射治疗的 42 例患者, 转移灶行手术治疗的 24 例患者, 化疗过程中接受放射治疗的 57 例患者, 化疗后未行 CT 复查的 43 例患者, 最后有化疗前一周内和化疗两个周期后 (一个化疗周期为 3 周) 两次完整的胸部 CT 检查资料并在我院首诊的小细胞肺癌伴骨转移者 32 例纳入本研究。所有单发或多发骨转移瘤均经影像学检查 (ECT、PET-CT) 或临床随访证实。

2. 检查方法

采用 Toshiba Aquilion 16 排或 Siemens Somatom Definition AS 128 排 CT 机行全胸扫描, 扫描范围自胸廓入口至膈顶, 扫描参数: 管电压 120 kV, 管电流为毫安自动调制技术 (90~250 mAs), 准直器 1~2 mm, 视野 320 mm×320 mm, 螺距 0.8~1.0。增强扫描经肘前静脉注入对比剂, 采用非离子型碘对比剂优维显 (300 mg I/mL) 或欧乃派克 (350 mg I/mL), 剂量 1.5~2.0 mL/kg 体重, 注射流率 3~4 mL/s。将图像传至图像存储与传输系统 (picture archiving and communication system, PACS) 进行常规重建, 重建层厚/层间隔为 7 mm/7 mm 及 2 mm/2 mm。

3. CT 定量分析

参照 RECIST 1.1 标准在胸部 CT 图像上测量肺癌病灶的最长径线, 以评价化疗效果。将 SCLC 化疗后效果分为 4 种类型, 即完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、稳定

(stable disease, SD)、进展 (progressive disease, PD)。CR 定义为靶肿瘤病灶消失; PR 定义为靶肿瘤的长径较第一次减少 30% 以上; SD 定义为靶肿瘤长径减少小于 30% 或增加小于 20%; PD 定义为靶肿瘤长径增加大于 20%。本研究中 CR 及 PR 被认定为疾病得到控制 (disease control, DC), 化疗有效; PD 及 SD 认定为化疗无效。在 CT 轴面骨窗图像上选择较大骨转移瘤手动绘制覆盖整个骨病灶的感兴趣区 (Region of interest, ROI), 测量化疗前后骨转移瘤的平均 CT 值, 同时测量每个病灶邻近正常骨质的 CT 值, 根据化疗前后的 CT 特点及 CT 值改变来评价骨硬化情况, 对于多发骨转移患者, 化疗后复查中只要有 1 处骨转移瘤出现硬化则被归为硬化组。

以上图像均由 2 位具有 10 年以上诊断经验的影像医师在未知患者治疗情况下 (包括化疗方案、化疗周期和化疗结果) 进行盲法阅片, 若两位阅片者意见不一致, 通过讨论、协商达成一致; 图像评估主要包括两方面内容, 即肺癌病灶的化疗疗效和骨转移灶的骨密度改变。

4. 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。骨硬化组与非骨硬化组患者的化疗有效率比较采用 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特点

本组 32 例 SCLC 骨转移患者中男 31 例 (96.8%), 女 1 例 (3.2%), 年龄 39~79 岁。化疗后 22 例患者出现骨硬化 (骨硬化组), 10 例无骨硬化 (无骨硬化组)。骨硬化组中男 21 例 (95.5%), 无骨硬化组 10 例均为男性 (100.0%)。骨硬化组中 T1 和 T2 期肺癌患者 11 例 (50.0%), T3 和 T4 期患者 11 例 (50.0%); 无骨硬化组中 T1 和 T2 期患者 6 例 (60.0%), T3 和 T4 期患者 4 例 (40.0%)。硬化组中吸烟者 21 例 (95.5%), 不吸烟者 1 例 (4.5%); 无硬化组 10 例均吸烟。

2. 骨转移瘤

本组患者中单发骨转移 7 例, 多发骨转移 25 例; 化疗前 CT 共发现 111 个骨转移瘤灶, 其中溶骨破坏瘤灶 68 个, 成骨破坏瘤灶 27 个, 混合破坏瘤灶 16 个。病灶部位: 脊柱 55 个, 肋骨 42 个, 肩胛骨 8 个, 胸骨 3 个, 肱骨头 3 个。32 例患者中 22 例化疗后骨转移瘤出现硬化或骨硬化较化疗前增加, 10 例骨转移瘤化疗后无硬化改变 (图 1~6)。

3. SCLC 化疗疗效与骨转移瘤骨硬化的关系

32 例 SCLC 患者经过两个化疗周期后, 有效组 26

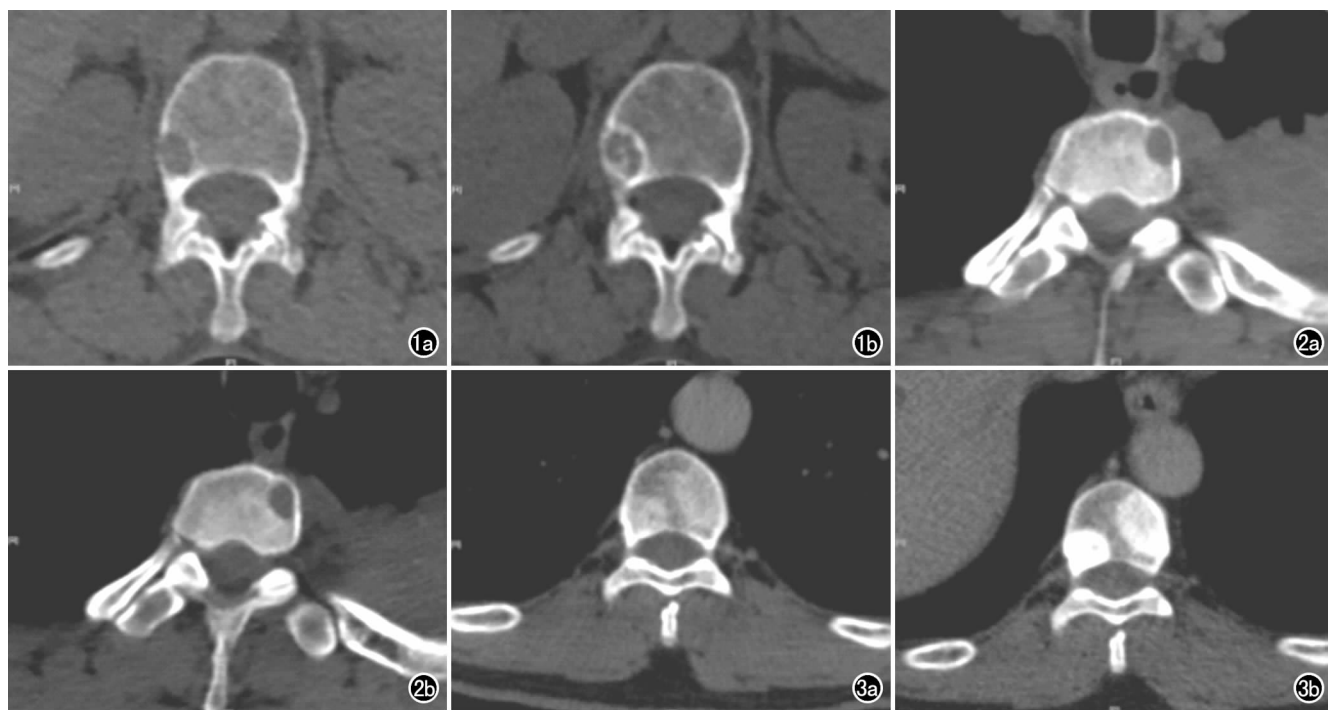


图1 溶骨型转移肺癌患者,男,58岁,经过两个周期的化疗,可见骨硬化改变,手动测量ROI的CT值。a)化疗前骨转移瘤CT值为72HU,正常骨质CT值为106HU;b)化疗后骨转移瘤CT值为190HU,正常骨质CT值为98HU。图2 溶骨型转移肺癌患者,男,53岁,经过两个周期的化疗,无骨硬化改变,手动测量ROI的CT值。a)化疗前骨转移瘤CT值为63HU,正常骨质CT值为214HU;b)化疗后骨转移瘤CT值为57HU,正常骨质CT值为205HU。图3 成骨型转移肺癌患者,男,55岁,经过两个周期的化疗,可见骨硬化改变,手动测量ROI的CT值。a)化疗前骨转移瘤CT值为246HU,正常骨质CT值为110HU;b)化疗后骨转移瘤CT值为406HU,正常骨质CT值为127HU。

例(均为PR),无效组6例(SD、PD各3例)。22例骨硬化患者中21例(21/22)化疗有效,1例无效;10例无骨硬化患者中化疗无效和有效者各5例。统计学分析结果显示骨硬化组的化疗有效率(95.5%)明显高于无骨硬化组(50%),差异有统计学意义($P=0.006$,图7)。

讨论

本研究探讨晚期SCLC骨转移患者接受化疗后,CT图像上出现骨质硬化改变与化疗疗效的关系,结果显示化疗后骨硬化组与无骨硬化组在化疗有效率上差异有统计学意义,提示SCLC骨转移患者化疗后出现骨硬化有可能作为提示化疗有效的影像指标。正常骨内存在一个错综复杂的组织微环境,其中成骨细胞和破骨细胞保持一个微妙的平衡,以确保正常骨结构。骨是恶性肿瘤的常见转移部位,相关文献报道肺癌细胞、骨微环境和免疫细胞之间存在复杂的联系,涉及多种因素,但这些相互作用的许多机制仍不甚清楚^[5]。SCLC骨转移灶按病变特征可分为三种类型,即溶骨型、成骨型和混合型,以溶骨型最为多见。近年来不少

研究表明骨硬化改变是癌症患者接受化疗、放射治疗及靶向治疗后疗效良好的标志物。Rief等^[9]及Foerster等^[10]的研究结果显示骨硬化改变可能是患者接受放射治疗疗效良好的标志物^[9,10]。有学者报道吉非替尼治疗肺癌骨转移患者出现骨硬化改变可作为疗效良好的指标^[11]。Forester等^[12]提出骨硬化改变可作为乳腺癌放疗局部反应的标志物。多项研究显示肺癌靶向治疗后骨质硬化改变可能是一种有利的反应指标^[13]。目前尚不清楚骨转移瘤的骨硬化改变是否可作为SCLC化疗后疗效良好的指标。本研究中32例SCLC伴骨转移患者两个化疗周期后硬化组的化疗有效率(95.5%)明显高于无硬化组(50.0%),差异有统计学意义($P<0.01$),这与Rong等^[14]对52例非小细胞肺癌的骨转移瘤骨硬化改变预测化疗疗效的研究结果一致。因此,笔者认为骨转移瘤化疗后出现骨硬化改变可作为SCLC化疗后疗效良好的有效影像学指标。

本研究存在以下局限性:病例选择存在偏倚,样本量较少,化疗后随访时间较短。骨转移瘤患者化疗后的骨硬化改变能否作为一个评估化疗疗效的定性指

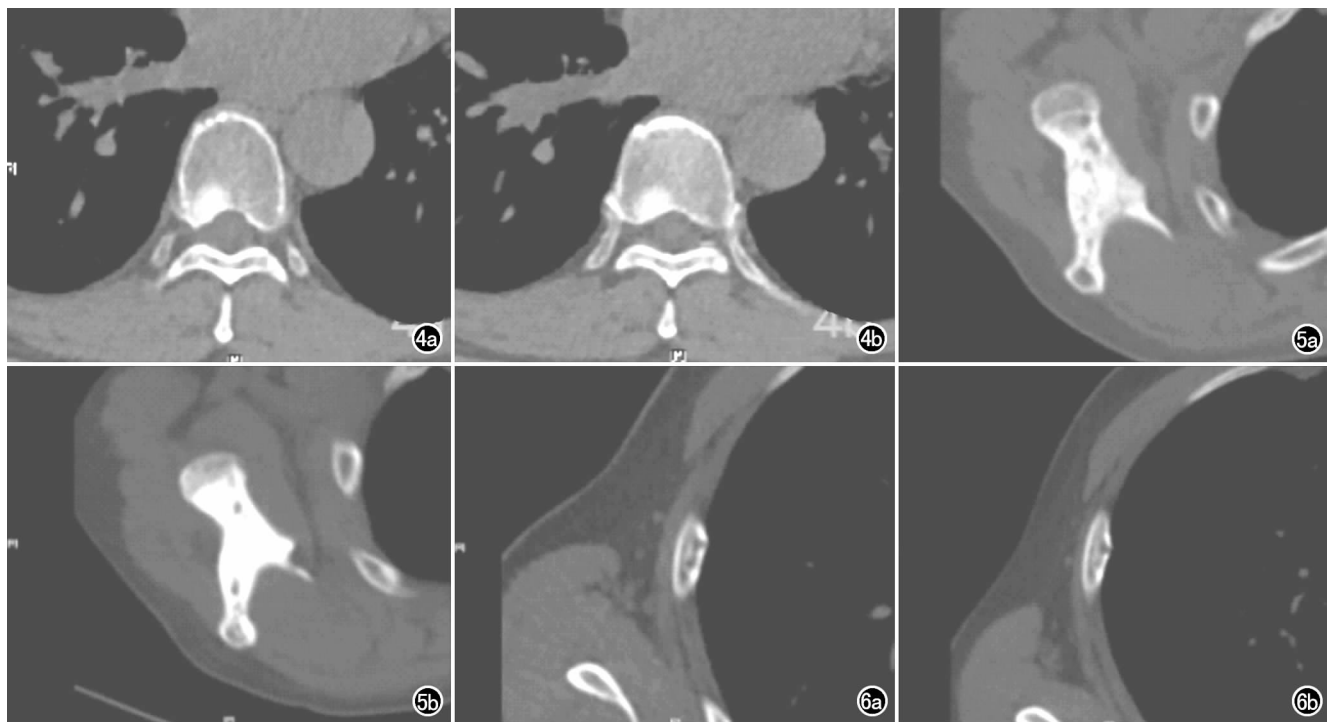


图 4 成骨型转移肺癌患者,男,55 岁,经过两个周期的化疗,无骨硬化改变,手动测量 ROI 的 CT 值。a) 化疗前骨转移瘤 CT 值为 400HU,正常骨质 CT 值为 65HU;b) 化疗后骨转移瘤 CT 值为 410HU,正常骨质 CT 值为 70HU。图 5 混合型转移肺癌患者,男,70 岁,经过两个周期的化疗,可见骨硬化改变,手动测量 ROI 的 CT 值。a) 化疗前骨转移瘤 CT 值为 628HU,正常骨质 CT 值为 140HU;b) 化疗后骨转移瘤 CT 值为 1027HU,正常骨质 CT 值为 160HU。图 6 混合型转移肺癌患者,男,59 岁,经过两个周期的化疗,无骨硬化改变,手动测量 ROI 的 CT 值。a) 化疗前骨转移瘤 CT 值为 262HU,正常骨质 CT 值为 47HU;b) 化疗后骨转移瘤 CT 值为 271HU,正常骨质 CT 值为 53HU。

标,尚需扩大样本量进一步深入研究。

综上所述,本研究结果显示 SCLC 骨转移瘤患者两个化疗周期后骨硬化组的化疗有效率明显高于无骨硬化组,因此,骨转移瘤患者化疗后的 CT 图像上出现骨硬化改变有可能作为 SCLC 疗效良好的影像学指标之一,观察骨转移瘤患者的骨硬化情况变化对化疗疗效评估有一定价值。

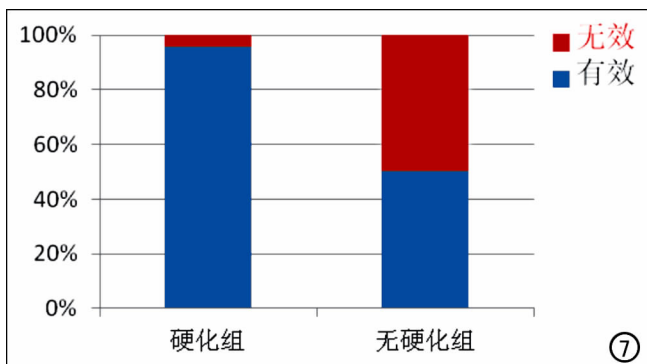


图 7 SCLC 患者两个化疗周期后骨硬化组的化疗有效率(95.5%)明显高于无骨硬化组(50.0%),差异有统计学意义($P=0.006$)。

参考文献:

- [1] 胡义德,钱桂生. 小细胞肺癌综合治疗:从指南到实践[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2011,4(5):356-359.
- [2] 高盼,何文杰,孙英丽,等. 小细胞肺癌的 CT 表现分类及其价值[J]. 放射学实践,2018,33(8):847-851.
- [3] Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, et al. Non-small cell lung cancer, version[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(6): 645-653.
- [4] 蒋洁智,李鹏,李卓琳,等. 磁共振扩散加权成像早期预测肺癌化疗疗效的价值[J]. 放射学实践,2014,29(8):929-932.
- [5] Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2014, 25(Suppl 3): 27-39.
- [6] 孙燕,管忠震,廖美琳. 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.
- [7] Quattrocchi CC, Piciocchi S, Sammarra M, et al. Bone metastases in breast cancer: higher prevalence of osteosclerotic lesions[J]. Radiol Med, 2007, 112(7):1049-1059.
- [8] Amir E, Whyne C, Freedman OC, et al. Radiological changes following second-line zoledronic acid treatment in breast cancer patients with bone metastases[J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(5): 479-484.
- [9] Rief H, Bischof M, Bruckner T, et al. The stability of osseous me-

- tastases of the spine in lung cancer- a retrospective analysis of 338 cases[J]. Radiat Oncol, 2013, 8(1): 200.
- [10] Foerster R, Eisele C, Bruckner T, et al. Bone density as a marker for local response to radiotherapy of spinal bone metastases in women with breast cancer; a retrospective analysis[J]. Radiat Oncol, 2015, 10(7): 62.
- [11] Yamashita Y, Aoki T, Hanagiri T, et al. Osteosclerotic lesions in patients treated with gefitinib for lung adenocarcinomas; a sign of favorable therapeutic response[J]. Skeletal Radiol, 2012, 41(4): 409-414.
- [12] Foerster R, Habermehl D, Bruckner T, et al. Spinal bone metastases in gynecologic malignancies; a retrospective analysis of stability, prognostic factors and survival[J]. Radiat Oncol, 2014, 3(9): 194.
- [13] Chang CY, Simeone FJ, Torriani M, et al. Quantitative contrast-enhanced CT attenuation evaluation of osseous metastases following chemotherapy[J]. Skeletal Radiol, 2017, 46(10): 1385-1395.
- [14] Rong D, Mao Y, Yang Q, et al. Early osteosclerotic changes predict chemotherapy response in non-small-cell lung cancer patients with bone metastases[J]. Eur Radiol, 2018, 28(10): 4362-4364.
- (收稿日期: 2018-11-17 修回日期: 2019-02-18)

《放射学实践》杂志微信公众平台开通啦!

2018 年 9 月,《放射学实践》杂志入选北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。这是继 1999 年之后的第 5 次入选临床医学/特种医学类核心期刊。

《放射学实践》杂志微信公众平台立足于准确地传递医学影像领域的最新信息,致力于关注医学影像领域的广大人士服务。欢迎大家通过微信平台,以文字、图片、音频和视频等形式与我们互动,分享交流最新的医学影像资讯。您还可以通过微信平台免费阅读及搜索本刊所有发表过的论文,投稿作者可以查询稿件状态等。

您可以通过以下方式关注《放射学实践》杂志微信公众平台:

1. 打开微信,通过“添加朋友”,在搜索栏里直接输入“放射学实践”进行搜索。
2. 在“查找微信公众号”栏里输入“放射学实践”即可找到微信公众号,点击“关注”,添加到通讯录。
3. 打开微信,点击“扫一扫”,手机镜头对准下面的二维码,扫出后点击关注即可。



关注有惊喜!