

· 综 述 General review ·

放射性 ^{125}I 粒子支架在恶性气道狭窄病变中的应用

林 珑, 高宝安

【摘要】 恶性气道狭窄是由各种恶性肿瘤引起呼吸困难甚至窒息的危急重症,多数患者确诊时已处于肿瘤晚期而失去手术机会。目前姑息性治疗主要是气道支架置入术,可缓解患者气道狭窄症状,但因其对肿瘤无任何治疗作用,随着生存期的延长,气道支架再狭窄情况越益突出,远期疗效受到严重影响。近期我国学者将具有抗肿瘤作用的放射性 ^{125}I 粒子安置在气道支架上治疗恶性气道狭窄,可显著降低气道再狭窄概率,且患者生存期得到延长,但仍然面临一些问题需要攻克。本文就放射性 ^{125}I 粒子支架的基本情况及其在恶性气道狭窄病变中的临床应用现状作一综述。

【关键词】 气道狭窄; 肿瘤; 气道支架; ^{125}I 粒子

中图分类号: R562 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X (2020) -03-0328-04

Clinical application of implantation of stent loaded with radioactive ^{125}I seeds in treating malignant airway stenosis LIN Long, GAO Baoan. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yichang Municipal Central People's Hospital, First Clinical Medical College of Three Gorges University, Yichang, Hubei Province 443003, China

Corresponding author: GAO Baoan, E-mail: 303374840@qq.com

【Abstract】 Malignant airway stenosis is a critical and severe disease resulted from various malignant tumors that cause dyspnea or even suffocation. Most patients have already been in the late stage of the tumor when the diagnosis is confirmed and have lost the chance of surgery. At present, airway stent placement is the main palliative treatment, which can relieve the symptoms of airway stenosis. However, as stent placement has no therapeutic effect on the tumor, with the prolongation of survival, the restenosis of the airway stent will become more and more prominent, and the long-term efficacy will be seriously affected. Recently, Chinese scholars have developed a kind of airway stent carrying ^{125}I seeds that have anti-tumor effect, which is employed for the treatment of malignant airway stenosis. The implantation of such stents can significantly reduce the probability of airway restenosis and prolong the survival time of patients. But in clinical practice there are still some problems which are badly in need to be resolved. This paper reviews the basic features of stents carrying radioactive ^{125}I seeds and their clinical applications in treating malignant airway stenosis. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 328-331)

【Key words】 airway stenosis; tumor; airway stent; ^{125}I seed

恶性气道狭窄常由原发于气道的气管肿瘤以及肺癌、食管癌、甲状腺癌、胸腺肿瘤、纵隔恶性肿瘤及转移癌等所致^[1]。它导致的呼吸困难易致呼吸危重症,重度呼吸困难时患者无法耐受,生活质量受到严重影响,并且随时都有可能窒息而危及生命^[2-3]。

恶性气道狭窄的患者确诊时多已处于肿瘤晚期,外科手术治疗难度及风险大,术后并发症多^[4],

而静脉化疗、局部放疗、分子靶向治疗、免疫治疗均无法快速有效缓解气道梗阻症状,导致病死率明显升高^[5]。近 20 年来,随着介入技术的发展^[5-6],气道内支架置入术能迅速有效地解决气道阻塞问题^[7],但大部分患者在支架置入后因肿瘤生长导致支架腔内再狭窄^[8]。因此,解决支架置入后气道再狭窄问题成为治疗的关键。 ^{125}I 粒子是一种疗效肯定的具

DOI: 10.3969/j.issn. 1008-794X. 2020.03.023

作者单位: 443003 湖北宜昌 三峡大学第一临床医学院(宜昌市中心人民医院)呼吸与危重症医学科、三峡大学呼吸疾病研究所

通信作者: 高宝安 E-mail: 303374840 @ qq.com

有抑制恶性细胞增殖的放射性核素,已在头颈部、胸部、消化系统、泌尿生殖系统等实体恶性肿瘤中广泛应用^[9-10],近年来我国学者将其抗肿瘤作用与支架结合应用到食管、胆道等消化系统腔内恶性梗阻的治疗中并取得良好疗效^[11-14],现已延伸应用于恶性气道狭窄领域。本文就放射性 ^{125}I 粒子气道支架的临床应用现状进行综述。

1 放射性 ^{125}I 粒子气道支架的研制及优势

放射性 ^{125}I 粒子气道支架是在普通气道支架的表面放置放射性粒子,将粒子近距离放疗作用与支架扩张狭窄气道作用联合。目前,临床常用的气道支架根据材质可分为金属支架和非金属支架两种,均有较大的径向作用力,能够迅速机械性扩张狭窄的气管,有效地解决患者气道通畅问题。设计上,根据气道狭窄的位置及范围,目前除直筒形支架外,还研制了“L”形及“Y”形支架。“L”形支架适用于气管及一侧主气管均存在狭窄的情况,若气管、隆突区及主支气管均存在病变时,则采用“Y”形支架^[7,15]。临床上一根据患者气管病变的特点选择合适的支架类型,于支架外周先“固定”特制的、可用于包容 ^{125}I 粒子的鞘,将放射性粒子用镊子置入特制鞘中,并通过气道支架推送器将内照射支架送至病变处。

针对恶性气道狭窄的治疗,放射性 ^{125}I 粒子支架具有以下优势^[16-17]: ①迅速缓解呼吸困难症状,改善患者生存质量、延长生存期; ②有效遏制肿瘤生长,减少气道再狭窄的发生; ③靶向性高,对周围正常组织损伤小; ④可取出或更换,具备较强的灵活性及个体化优势; ⑤手术时间短、创伤小,患者痛苦少; ⑥辐射能量低,易于防护,操作简单方便。

2 放射性 ^{125}I 粒子气道支架的剂量学特性及生物学特性

2.1 放射性 ^{125}I 粒子气道支架的剂量学特性

^{125}I 粒子是一种低能量放射性粒子,其半衰期为 59.4~60.2 d,平均能量为 28.5 keV,放射性活度 0.5~0.8 mCi,组织穿透力为 1.7 cm,有效照射半径为 15~20 mm,粒子有效照射时间达 200 d^[18-20]。关于放射性 ^{125}I 粒子支架应用中所选粒子的数量、活度及在支架上的排列方式尚无统一标准,赵立敏等^[16]选择 0.8 mCi ^{125}I 粒子,根据病变特点,于支架外周每 1.5 cm 安装一层粒子,每层 3~4 颗粒子均

匀排列。刘淑贞等^[21]选择 0.6 mCi ^{125}I 粒子,根据肿瘤导致的气管狭窄长度确定粒子数量,并利用治疗计划系统(TPS)进行粒子布源和排列。龚正等^[22]根据肿瘤的三维成像数据计算粒子数,并选择 0.7 mCi ^{125}I 粒子,间距 1.5 cm 均匀排列于支架外周。

2.2 放射性 ^{125}I 粒子气道支架的生物学特性

放射性 ^{125}I 粒子的生物学效应主要是其释放的 γ 射线可直接破坏肿瘤细胞核的 DNA 双链,使共价键断裂,致肿瘤细胞失去繁殖能力;同时,射线对体内水分子还可形成氧化效应,自由基产生诱导细胞凋亡^[23-24]。当将放射性 ^{125}I 粒子捆绑在普通气道支架表面,用于恶性气道狭窄治疗时,其长时间足够剂量小范围的照射,可增加对放疗不敏感的肿瘤细胞对射线的敏感性,有效抑制肿瘤细胞有丝分裂,使常规外照射不能杀伤的肿瘤干细胞失去繁殖能力,从而达到较彻底的治疗效果。

3 放射性 ^{125}I 粒子气道支架治疗恶性气道狭窄的适应证和禁忌证

放射性 ^{125}I 粒子气道支架置入治疗适用于有下列特征者:根据影像学、支气管镜及病理检查确诊为恶性气道狭窄,存在呼吸困难症状,且不适合行外科手术切除或患者不愿接受手术治疗,其他治疗方法均无效的患者。放射性 ^{125}I 粒子气道支架置入治疗的禁忌证:①严重心肺功能不全、全身情况极差或者存在凝血功能障碍的患者;②不能耐受支气管镜下介入治疗或有全身麻醉风险的患者;③气管狭窄位置距声门小于 1.5 cm;④存在中心气道瘘的患者。针对恶性气道狭窄的治疗,放射性 ^{125}I 粒子气道支架除不能应用于存在中心气道瘘的患者外,其余适用指征与普通气道支架并无差别。

4 放射性 ^{125}I 粒子气道支架治疗恶性气道狭窄的临床疗效

目前国外罕见关于放射性 ^{125}I 粒子气道支架的相关性研究,仅见于我国学者的报道。由表 1 可见,放射性 ^{125}I 粒子气道支架置入的成功率均是 100%,患者在支架置入后,呼吸困难得到显著缓解,气促指数、血脉氧得到改善,肿瘤生长得到有效抑制,患者生活质量提高以及生存期得到延长^[16-17,21-22,25-27]。魏宁等^[26]报道患者在置入放射性 ^{125}I 粒子支架后,呼吸困难明显缓解, SaO_2 由术前(80.60±3.87)%提高至术后(94.31±3.40)%,呼吸频率由术前(29.36±3.20)次/min改善至术后(19.29±2.19)次/min,

差异均有统计学意义。官莉等^[17]报道,患者在放射性 ^{125}I 粒子支架置入后气促指数分级由术前的 (3.2 ± 0.4) 分降低到术后的 (1.7 ± 0.3) 分, Karnofsky 体力状况评分由术前的 (51 ± 12) 分提高到术后的 (68 ± 12) 分,术后 2~3 个月的随访中发现患者管腔狭窄程度较术前持续改善 $(86.4\% \text{ 比 } 32.8\%, P < 0.01)$ 。赵立敏等^[16]通过小规模临床随机对照研究发现,放射性 ^{125}I 粒子支架在短期内对呼吸困难改善情况与普通支架相似,但长期疗效及患者生存获益明显优于普通支架组 $(14.6 \text{ 个月比 } 10.4 \text{ 个月}, P < 0.01)$ 。龚正等^[22]报道在放射性 ^{125}I

粒子支架置入后 2 个月的随访中发现,气道肿瘤体积缩小比例明显大于普通支架组 $(11.6\% \text{ 比 } 3.7\%, P < 0.05)$,且粒子支架组 1 年生存率为 95.6%,2 年生存率为 73.9%,而普通支架组 1 年生存率为 68.1%,2 年生存率仅为 43.4%。Wang 等^[27]通过一项前瞻性随机对照研究发现,放射性 ^{125}I 粒子支架组中位生存期明显长于传统支架组 $(170 \text{ d 比 } 123 \text{ d}, P < 0.05)$,并且两组间并发症无明显差异。由于既往研究^[16-17, 21-22, 25-27]的样本量较少,且随访时间短,放射性 ^{125}I 粒子气道支架的临床疗效尚需进一步大样本研究验证。

表 1 放射性 ^{125}I 粒子支架治疗恶性气道狭窄的临床应用评价

文献	治疗分组	例数	手术成功率 /%	呼吸困难	再狭窄	生存期
[17]	A	18	100	显著缓解	16.7% 比 53.8% ($P < 0.05$)	平均 (14.6 ± 3.2) 比 (10.4 ± 2.6) 个月 ($P < 0.01$)
	B	26				
[22]	A	25	100	显著缓解	4% 比 20.8% ($P < 0.05$)	生存 1 年 60% 比 58.3%; 生存 2 年 24% 比 20.8% ($P > 0.05$)
	B	24				
[23]	A	23	100	显著缓解	—	6 个月生存率 100% 比 95.6% ($P = 0.312$); 1 年生存率 95.6% 比 68.1% ($P = 0.009$); 2 年生存率 73.9% 比 43.4% ($P = 0.036$)
	B	23				
[26]	A	8	100	显著缓解	37.5% 比 90% ($P = 0.043$)	—
	B	10				
[27]	A	180	100	显著缓解	3.33%	平均 (182 ± 94) 中位 223 d
[18]	A	27	100	显著缓解	3.7%	—
[28]	A	33	100	—	21.2% 比 45.5% ($P = 0.037$)	中位生存期 170 d 比 123 d ($P = 0.015$)
	B	33				

A 为放射性 ^{125}I 粒子支架组, B 为普通支架组; “—” 无此项数据

5 放射性 ^{125}I 粒子支架治疗恶性气道狭窄的并发症

与普通支架一样,放射性 ^{125}I 粒子支架置入过程中最主要的并发症为内镜操作不当引起的出血及气道穿孔等,置入后的并发症包括胸痛、气胸、纵隔气肿、皮下气肿、出血、刺激性呛咳、支架移位、支架压扁折断或损坏、气道再狭窄、气管食管瘘、肺部感染、因支架置入导致的死亡等。胸痛、出血、分泌物潴留及支架两端肉芽增生为最常见的术后并发症。在一项随机对照研究中发现,放射性 ^{125}I 粒子支架和普通支架置入后出现的胸痛症状并无差异,考虑与支架扩张气道后造成的不适有关,均可于术后 1~2 周自行缓解^[16]。但在随访中观察到接受放射性 ^{125}I 粒子支架治疗的患者在术后出血情况明显低于接受普通支架治疗的患者,并且支架的通畅情况 ^{125}I 粒子支架组明显优于普通支架组。邱星等^[25]报道普通支架置入到首次再狭窄发生的平均时间为 43 d,而放射性 ^{125}I 粒子支架再狭窄时间为 124 d,差异有统计学意义 ($P = 0.007$)。刘淑贞等^[21]报道术

后 1 年普通支架再堵塞率为 20.8%,而放射性 ^{125}I 粒子支架再堵塞率仅为 4%,两组支架其他并发症的发生率无统计学差异。此外,放射性 ^{125}I 粒子支架还存在粒子源的移位、脱落以及放射性损伤等相关并发症,目前尚未见相关报道。官莉等^[17]发现放射性 ^{125}I 粒子支架以上并发症的发生率与置入时间长短有关,建议支架置入后数月内取出,一般不超过半年,但具体的最佳取出时间仍待进一步探讨。受目前临床研究样本量的限制,关于放射性 ^{125}I 粒子支架的安全性还待多中心、大规模的临床研究来进一步评估。

6 问题与展望

综上所述,放射性 ^{125}I 粒子气道支架治疗恶性气道狭窄具有能迅速解除气道梗阻、有效控制气道再狭窄、延长生存期等优点,但由于此技术尚缺乏多中心、大规模、前瞻性随机对照研究,单中心、小样本的经验总结尚不足以指导临床实践。同时还有诸多问题需要进一步解决: ①放射性 ^{125}I 粒子气道支

架的研究及技术尚待进一步完善;②放射性 ^{125}I 粒子气道支架的剂量学分布尚待进一步规范;③放射性 ^{125}I 粒子气道支架最佳取出时机尚待进一步明确。相信随着研究的不断进展及临床技术的逐渐成熟,放射性 ^{125}I 粒子气道支架在恶性气道狭窄疾病的治疗中拥有更广阔的应用前景。

【参考文献】

- [1] Ost DE, Ernst A, Grosu HB, et al. Complications following therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: results of the AQUIRE registry[J]. Chest, 2015, 148: 450-471.
- [2] Stratakis G, Palamidis A, Koufos N, et al. Complete postobstructive lung atelectasis due to malignant central airway obstruction does not exclude curative chance[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 28: 603-605.
- [3] Huret B, Perez T, Dhalluin X, et al. Treatment of malignant central airways obstruction by rigid bronchoscopy[J]. Rev Mal Respir, 2015, 32: 477-484.
- [4] Mudambi L, Miller R, Eapen GA. Malignant central airway obstruction[J]. J Thorac Dis, 2017, 9: S1087-S1110.
- [5] 金发光, 李时悦, 王洪武. 恶性中心气道狭窄经支气管镜介入诊疗专家共识[J]. 中华肺部疾病杂志·电子版, 2017, 10: 647-654.
- [6] Shin B, Chang B, Kim H, et al. Interventional bronchoscopy in malignant central airway obstruction by extra-pulmonary malignancy[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18: 46.
- [7] 王 勇, 朱海东, 郭金和. 支架植入治疗恶性气道狭窄的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 172-176.
- [8] 王赛斌, 周初志, 盛怡俊, 等. 镍钛合金支架置入后恶性气道再狭窄的时间窗分析[J]. 浙江实用医学, 2017, 22: 271-273.
- [9] 孙 文, 牛洪欣. 放射性 ^{125}I 粒子植入治疗消化道肿瘤的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18: 842-845.
- [10] 李 硕, 马 武. ^{125}I 放射性粒子组织间植入治疗中晚期恶性肿瘤的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26: 1128-1131.
- [11] Guo JH, Teng GJ, Zhu GY, et al. Self-expandable esophageal stent loaded with ^{125}I seeds: initial experience in patients with advanced esophageal cancer[J]. Radiology, 2008, 247: 574-581.
- [12] Zhu HD, Guo JH, Zhu GY, et al. A novel biliary stent loaded with ^{125}I seeds in patients with malignant biliary obstruction: preliminary results versus a conventional biliary stent[J]. J Hepatol, 2012, 56: 1104-1111.
- [13] Zhu HD, Guo JH, Mao AW, et al. Conventional stents versus stents loaded with ^{125}I iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicenter, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncology, 2014, 15: 612-619.
- [14] Zhu HD, Guo JH, Huang M, et al. Irradiation stents vs. conventional metal stents for unresectable malignant biliary obstruction: a multicenter trial[J]. J Hepatol, 2018, 68: 970-977.
- [15] 申 楠, 季洪健, 冯建聪. 气道内支架在良性气道狭窄中的应用进展[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 367-370.
- [16] 赵立敏, 郭新宇, 张立海, 等. ^{125}I 粒子支架治疗中心气道恶性狭窄的疗效观察[J]. 临床荟萃, 2009, 24: 1499-1501.
- [17] 官 莉, 高宝安, 陈世雄, 等. 放射性 ^{125}I 粒子支架治疗恶性中心气道狭窄的临床研究[J]. 巴楚医学, 2018, 1: 54-58.
- [18] Yang C, Zhu R, Wan J, et al. Biological effects of irradiating hepatocellular carcinoma cells by internal exposure with ^{125}I -labeled 5-iodo-2'-deoxyuridine-chitosan drug loading nanoparticles[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2014, 29: 395-402.
- [19] Chen K, Xia Y, Wang H, et al. Adjuvant iodine-125 brachytherapy for hepatocellular carcinoma after complete hepatectomy: a randomized controlled trial[J]. PLoS One, 2013, 8: e57397.
- [20] 李浏博, 茅爱武. 碘-125 粒子支架治疗消化系统腔内恶性梗阻的发展及展望[J]. 河北医学, 2015, 21: 1530-1532.
- [21] 刘淑贞, 柳立军, 李玉芳, 等. ^{125}I 粒子气管支架治疗癌性气管狭窄疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50: 4-6.
- [22] 龚 正, 张彩云, 王艳华, 等. 气道内金属支架置入术联合放射性粒子植入对比放疗治疗肺癌气道狭窄的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 870-873.
- [23] 张忠涛, 隋庆兰, 吴善良, 等. CT 引导下植入 ^{125}I 放射粒子治疗颈部淋巴结转移瘤的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 881-884.
- [24] 邢培华, 邵国良. ^{125}I 粒子腔内治疗在中晚期胆管癌的临床应用进展[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22: 951-956.
- [25] 邱 星, 张雯月, 谢兆亮, 等. 碘-125 粒子支架和金属裸支架治疗中央气道狭窄的临床分析[J]. 中外医疗, 2017, 36: 52-54.
- [26] 魏 宁, 陈启鸿, 徐 浩, 等. 通气导管辅助下 ^{125}I 支架植入治疗恶性气道狭窄[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14: 327-330.
- [27] Wang Y, Lu J, Guo JH, et al. A novel tracheobronchial stent loaded with I-125 seeds in patients with malignant airway obstruction compared to a conventional stent: a prospective randomized controlled study[J]. EBioMedicine, 2018, 33: 269-275.

(收稿日期: 2019-03-09)

(本文编辑: 俞瑞纲)