

·临床研究 Clinical research·

¹²⁵I 粒子植入治疗合并气道狭窄的难治性甲状腺癌的临床疗效

杜可朴, 王 猛, 李亚丹, 高 飞, 高梦宇, 谢新立, 高明达, 张 珍, 周志刚

【摘要】 目的 探讨 ¹²⁵I 粒子植入治疗合并气道狭窄的难治性甲状腺癌的疗效和安全性。**方法** 收集 2017 年 12 月至 2021 年 12 月郑州大学第一附属医院行 ¹²⁵I 粒子植入治疗合并气道狭窄的难治性甲状腺癌患者 15 例。通过 CT 引导下植入放射性 ¹²⁵I 粒子, 活度为 0.3~0.8 mCi, 处方剂量为 80~120 Gy。随访观察肿瘤客观缓解情况、气道狭窄改善情况及不良反应等。**结果** 术后即刻靶区 D₉₀、V₉₀、V₁₀₀、V₁₅₀、V₂₀₀、CI、EI、HI 分别为(105.30±11.22) Gy、(98.15±11.23)%、(93.01±1.15)%、(63.72±6.13)%、(42.15±6.26)%、0.63±0.07、(41.55±13.32)%、(27.72±7.13)%。术后 2 个月 CR 为 1 例, PR 为 10 例, SD 为 4 例。术后 2 个月、4 个月、6 个月客观缓解分别为 11 例、12 例、15 例。15 例患者术前肿瘤大小及气道直径为(7.53±1.82)cm、(0.52±0.20)cm, 术后 2 个月肿瘤大小及气道直径为(4.35±1.51) cm、(0.62±0.23) cm, 术后 6 个月肿瘤大小及气道直径为(2.15±1.12) cm、(1.03±0.22) cm。2 例患者粒子距离食管较近, 植入 2 周后出现间断恶心、呕吐、咽下疼痛, 症状较轻, 给予解痉、抑酸、低剂量泼尼松口服后缓解。2 例患者粒子距离皮肤较近, 植入 1 个月后出现皮肤色素沉着, 未出现破溃、感染, 考虑 1 级放射性皮肤损伤。1 例患者术后 2 个月因肿瘤完全缓解, 粒子聚集, 局部剂量过高, 出现 4 级放射性损伤, 皮肤色素沉着、溃烂、窦道形成, 粒子部分脱落, 经整形外科处理后愈合。所有患者均未出现因穿刺导致的窒息、死亡等即刻并发症。**结论** ¹²⁵I 粒子植入治疗合并气道狭窄的难治性甲状腺癌安全有效。

【关键词】 难治性甲状腺癌; 气道狭窄; ¹²⁵I 粒子

中图分类号: R573.2 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2023)-03-0247-04

The clinical efficacy of ¹²⁵I seed implantation for the treatment of refractory thyroid cancer complicated by airway stenosis DU Kepu, WANG Meng, LI Yadan, GAO Fei, GAO Mengyu, XIE Xinli, GAO Mingda, ZHANG Zhen, ZHOU Zhigang. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: ZHOU Zhigang, E-mail: hnzzg126@126.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of ¹²⁵I seed implantation in treating refractory thyroid cancer(RTC) complicated by airway stenosis. **Methods** A total of 15 patients with RTC complicated by airway stenosis, who were admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University of China to receive CT-guided ¹²⁵I seed implantation between December 2017 and December 2021, were collected. CT-guided ¹²⁵I seed implantation was performed in all patients. The activity of ¹²⁵I seed was 0.3–0.8 mCi, and the prescribed dose was 80–120 Gy. The patients were followed up, and the objective remission stenosis of tumor, the improvement of airway stenosis and the adverse reactions were calculated. **Results** Successful CT-guided ¹²⁵I seed implantation was accomplished in all 15 patients. Immediately after surgery the D₉₀, V₉₀, V₁₀₀, V₁₅₀, V₂₀₀, CI, EI, and HI of the target volume were (105.30±11.22) Gy, (98.15±11.23)%, (93.01±1.15)%, (63.72±6.13)%, (42.15±6.26)%, (0.63±0.07), (41.55±13.32)%, and (27.72±7.13)% respectively. The postoperative 2-month, 4-month and 6-month objective remission were 11/15, 12/15 and 15/15 respectively. In the 15 patients, the preoperative mean tumor size and airway diameter were (7.53±1.82) cm and (0.52±0.20) cm respectively, the postoperative 2-month mean tumor size and airway diameter were (4.35±1.51) cm and (0.62±0.23) cm respectively, and the postoperative 6-month mean tumor size and airway diameter were (2.15±1.12) cm and (1.03±0.22) cm respectively. Two patients, in whom the implanted ¹²⁵I particles were close to the esophagus, developed

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.03.010

作者单位: 450052 河南郑州 郑州大学第一附属医院放射科(杜可朴、王 猛、李亚丹、高 飞、高梦宇、周志刚), 核医学科(谢新立); 桓台县妇幼保健院放射科(高明达、张 珍)

通信作者: 周志刚 E-mail: hnzzg126@126.com

intermittent nausea, vomiting, and swallowing pain 2 weeks after ^{125}I seed implantation, the clinical symptoms were mild, which were improved after oral administration of antispasmodic, acid-suppressive agents and low-dose prednisone medication. Two patients, in whom the implanted ^{125}I particles were close to the skin, developed skin pigmentation one month after ^{125}I seed implantation, and no ulceration or infection occurred, which was considered to be grade I radiation skin damage. Two months after ^{125}I seed implantation, one patient developed grade IV radiation injury, including skin pigmentation, ulceration, sinus tract formation and partial ^{125}I seeds dropping off, because the tumor completely shrank and the ^{125}I seeds became aggregation, resulting in excessive higher local radiation; the injuries were cured with plastic surgery. No puncture-related instant complications such as suffocation or death occurred in all patients. **Conclusion** For the treatment of RTC complicated by airway stenosis, CT-guided ^{125}I seed implantation is clinically safe and effective. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 247-250)

【Key words】 refractory thyroid cancer; airway stenosis; ^{125}I seed

对于合并气道狭窄的难治性甲状腺癌患者,快速缩小肿瘤,减轻占位效应,解决压迫症状,缓解气道梗阻是预后的关键。 ^{125}I 粒子的特点为局部剂量高、周边剂量陡然下降、无照射间期,对多种实体肿瘤的治疗效果良好^[1]。本研究回顾性分析接受 ^{125}I 粒子植入治疗合并气道狭窄的难治性甲状腺癌 15 例患者的临床资料,探讨粒子植入的疗效与安全性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2017 年 12 月至 2021 年 12 月收治的合并气道狭窄的难治性甲状腺癌患者 15 例,男 6 例,女 9 例,年龄为 (60.8 ± 22.7) 岁。15 例患者均行外科手术治疗,乳头状癌 13 例,滤泡状癌 2 例;气道轻度狭窄 2 例,中度狭窄 3 例,重度狭窄 10 例。

1.2 ^{125}I 粒子植入治疗

术前行颈部增强 CT 扫描,层厚为 5.0 mm。勾画靶区、设计针道、模拟布源,设定处方剂量为 80~120 Gy,粒子活度为 0.3~0.8 mCi。粒子距离食管、皮肤至少 1.0 cm,粒子活度可高低搭配,距离食管、皮肤近时采用 0.3~0.5 mCi,对瘤体内增殖活跃部分采用 0.6~0.8 mCi。备好气管切开装置、吸痰器,常规心电监护、吸氧,固定体位,抬头举颌,仰卧位前入路,充分表面浸润麻醉,按照术前计划布针,植入 ^{125}I 粒子,术中根据 TPS 实时优化,术后即刻进行剂量验证,如存在冷区及时补种,监测患者的生命体征,必要时给予激素冲击减轻水肿防止气道进一步受压。术后观察有无气道狭窄加重、窒息等即刻并发症。

1.3 评价标准

剂量评价:包括 D_{90} 、 V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 、 V_{200} 、最小周剂量(minimum peripheral dose, mPD)、CI、EI、HI。 $D_{90} \geq \text{PD}$ 、 $V_{100} \geq 90\%$,提示放射源分布良好。疗效评估:采

用实体肿瘤疗效评价标准(RECIST 1.1 版)。术后半年内每 2 个月复查 CT,半年后每 3 个月复查 CT,1 年后每 1 年复查 CT,记录术后肿瘤大小、气道直径。

气道狭窄程度分级:肿瘤大小=双侧靶病变最大径之和。气道狭窄程度=狭窄管径/正常管径 $\times 100\%$ 。管径的狭窄程度(%) I ≤ 25 ; II $\leq 26 \sim 50$; III $\leq 51 \sim 75$; IV $\leq 76 \sim 90$; V $\leq 91 \sim 100$ 。I 级为轻度狭窄,可有轻度咳嗽等症状;II、III 级为中度狭窄,可有咳嗽、气短等症状;IV、V 为重度狭窄,合并呼吸困难症状^[2]。

2 结果

2.1 临床疗效

15 例患者均顺利植入 ^{125}I 粒子。术后即刻靶区 D_{90} 、 V_{90} 、 V_{100} 、 V_{150} 、 V_{200} 、CI、EI、HI 分别为 (10530 ± 11.23) Gy、 $(98.15 \pm 1.12)\%$ 、 $(93.01 \pm 1.15)\%$ 、 $(63.72 \pm 6.13)\%$ 、 $(42.15 \pm 6.26)\%$ 、 0.63 ± 0.07 、 $(41.55 \pm 13.32)\%$ 、 $(27.72 \pm 7.13)\%$ 。术后 2 个月 CR 为 1 例,PR 为 10 例,SD 为 4 例。术后 2 个月气道轻度狭窄 4 例,中度狭窄 5 例,重度狭窄 5 例,1 例患者术后 12 h 出现呼吸困难加重,急诊支架植入气道恢复正常。术后 4 个月气道轻度狭窄 3 例,中度狭窄 1 例,10 例气道恢复正常。术后 2 个月、4 个月、6 个月客观缓解分别为 11 例、12 例、15 例。术前与术后不同时间 15 例患者的肿瘤大小、气道直径变化见表 1。

2.2 不良反应

2 例患者粒子距离食管较近,植入 2 周后出现间断恶心、呕吐、咽下疼痛,症状较轻,给予解痉、抑酸、低剂量泼尼松口服后缓解。2 例患者粒子距离皮肤较近,1 个月后出现皮肤色素沉着,未出现破溃、感染,考虑 1 级放射性皮肤损伤。1 例患者手术前后气道狭窄情况见图 1。1 例患者术后 2 个月因肿瘤缩小过快,出现 4 级放射性损伤,皮肤色素沉着、溃烂、

表 1 15 例合并气道狭窄的难治性甲状腺癌患者肿瘤大小及气道直径变化(cm, $\bar{x} \pm s$)

随访时间	肿瘤大小	气道直径
术前	7.53±1.82	0.52±0.20
术后 2 个月	4.35±1.51	0.62±0.23
术后 4 个月	3.66±1.39	0.89±0.28
术后 6 个月	2.15±1.12	1.03±0.22
术后 9 个月	2.02±0.97	1.02±0.19
术后 12 个月	2.03±0.92	1.05±0.22

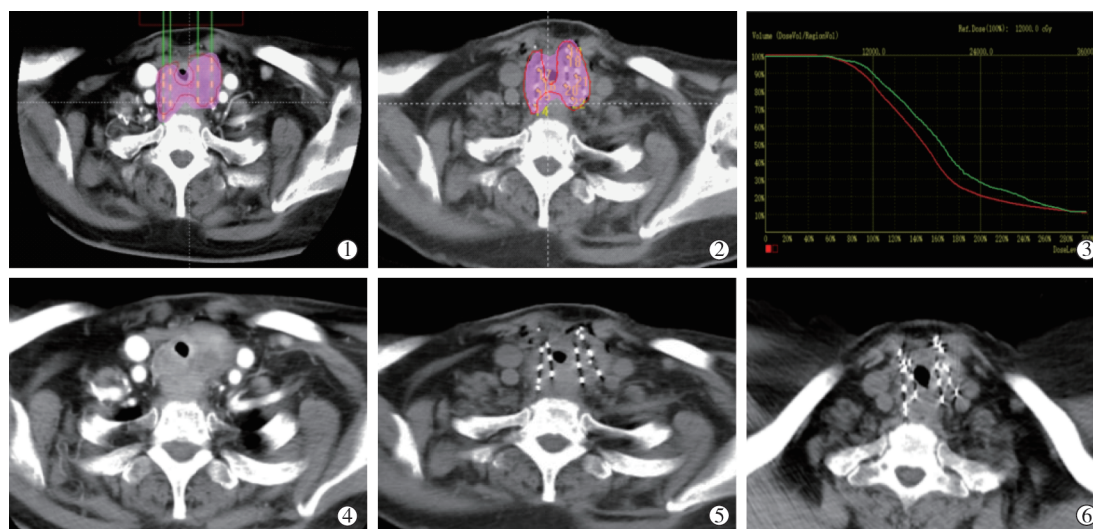
窦道形成,粒子部分脱落,经整形外科处理后缓解,见图 2。所有患者均未出现因穿刺导致的死亡等即刻并发症,未出现气管食管瘘等远期并发症。

3 讨论

合并气道狭窄的难治性甲状腺癌患者有严重气道狭窄、压迫症状明显时,局部治疗应早于系统治疗^[3-4]。在系统治疗中,索拉非尼是首个用于治疗合并气道狭窄的难治性甲状腺癌靶向药物。一项 DECISION 的Ⅲ期随机对照临床研究中,索拉非尼治疗后 ORR 和 PFS 分别为 12% 和 10.8 个月^[5]。一项 SELECT 的Ⅲ期随机对照研究中,仑伐替尼治疗后 ORR 和 PFS 分别为 64.8% 和 18.3 个月,但总生存期与 DECISION 研究一样没有获益^[6]。中国患者应用仑伐替尼的 ORR 和 PFS 分别为 70%、23.9 个月^[7]。DTC 中合并 RET 融合基因的患者约占 10%。一项 ARROW 的临床研究中,普拉替尼治疗合并 RET 融合基因病例的 ORR 和 PFS 分别为 89%、6.1 个月^[8]。在局部治疗中,外放疗有利于合并气道狭窄的难治性甲状腺癌的局部控制,但患者接受外放疗风险较

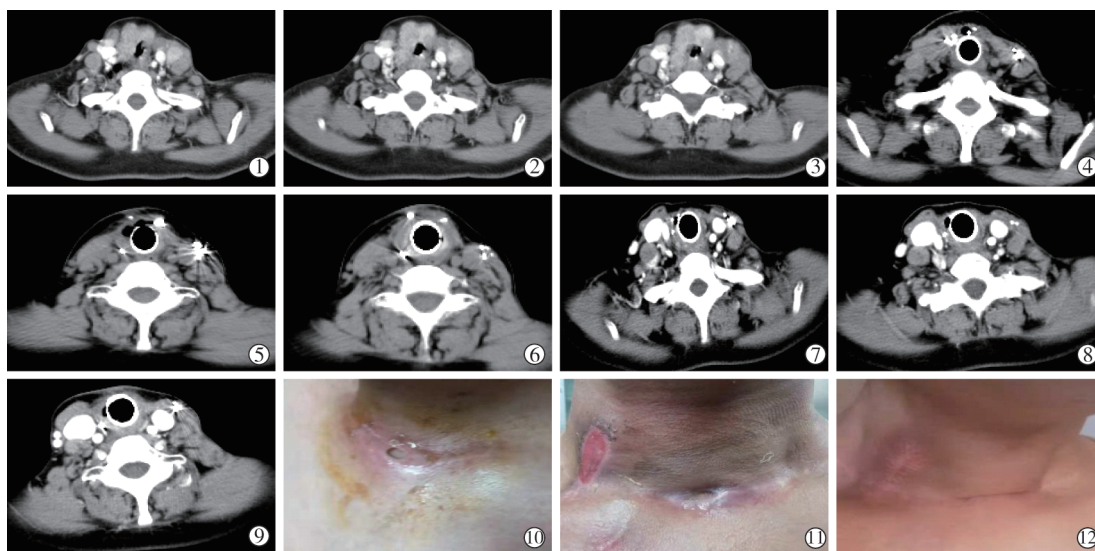
大,且放疗剂量较低,短期内有因照射导致气道水肿、窒息加重可能^[9]。消融治疗具有创伤轻微、定位精确、安全有效、并发症少等特点,可作为合并气道狭窄的难治性甲状腺癌的一种补充治疗。但对于合并气道狭窄的难治性甲状腺癌患者风险较大,热消融短时间内减轻占位效应作用有限,其物理特性导致的短期水肿、刺激有加重气道梗阻可能^[10]。¹²⁵I 粒子对于射线不敏感的实体肿瘤也有较高的局部控制率。陈志军等^[11]报道,合并气道狭窄的难治性甲状腺癌骨转移患者行 ¹²⁵I 粒子植入,肿瘤明显缩小,临床症状明显缓解,甲状腺球蛋白水平较前降低。合并气道狭窄的难治性甲状腺癌导致的气管狭窄是管外型病变,当气管直径减小到正常的 50% 以下时即可出现呼吸困难,减小到正常的 25% 时,在静息状态下也可能发生喘鸣^[12]。支架植入是缓解气道狭窄的有效手段,但对于合并气道狭窄的难治性甲状腺癌患者来说,病变位置较高,肿瘤压迫严重,支架释放困难,操作风险大,长期有支架移位、支架断裂、肉芽组织形成、再狭窄等风险^[13]。

本研究中,8 例为Ⅳ、Ⅴ重度狭窄患者,ECOG 评分为 3、4 分,经系统治疗失败,临床症状较重,植入放射性 ¹²⁵I 粒子后,2 周内呼吸困难均有不同程度缓解。3 例有外放疗史患者,术后随访发现 2 例有 1 级放射性皮肤损伤。5 例患者因肿瘤巨大压迫食管合并进食困难,术前仅能流质饮食,靠近食管周围布源 0.3 mCi 粒子,在粒子植入 2 个月后症状缓解,2 例患者植入粒子 1 周后出现放射性食管炎,对症



患者女,76 岁,甲状腺乳头状癌:①术前 TPS 计划,勾画靶区、模拟针道及粒子分布;②术后即刻粒子分布;③术前计划及术后验证 DVH 图;④术前增强 CT,肿瘤大小 6.32 cm,气道狭窄 75%;⑤术后 1 个月,肿瘤大小 4.03 cm,气道狭窄 70%;⑥术后 2 个月,肿瘤大小 2.72 cm,气道狭窄 12%

图 1 1 例 76 岁甲状腺乳头状癌患者术前及术后 CT 表现



患者女,35岁,甲状腺乳头状癌:①②③术前增强CT;④⑤⑥术后2个月复查,病变完全缓解,原发灶及转移性淋巴结缩小,粒子聚集成团;⑦⑧⑨术后半年,肿瘤持续完全缓解;⑩⑪术后2个月因粒子聚集,局部剂量过高,出现4级放射性损伤,皮肤色素沉着、溃烂、窦道形成,粒子部分脱落;⑫放射性损伤皮肤经整形外科处理后愈合

图2 1例35岁甲状腺乳头状癌患者术前及术后CT表现

处理后缓解,未发生气管食管瘘。1例患者对射线敏感,2个月内达到CR,粒子聚集成团,局部剂量过高,出现4级放射性损伤,表现为皮肤色素沉着、溃烂、窦道形成,粒子部分脱落,经整形外科处理后愈合。15例患者6个月后均获得客观缓解,气道直径增大,肿瘤缩小,气道狭窄症状改善。本研究属于小样本单中心回顾性研究,今后争取开展大样本、前瞻性、多中心研究。

[参考文献]

- [1] 王 猛,崔 瑶,杜可朴,等. CT引导经胸骨路径¹²⁵I粒子植入治疗纵隔肿瘤的临床价值[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:604-607.
- [2] Murgu SD, Colt HG. Complications of silicone stent insertion in patients with expiratory central airway collapse [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 84: 1870-1877.
- [3] Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American thyroid association, the European association of nuclear medicine, the society of nuclear medicine and molecular imaging, and the European thyroid association [J]. Thyroid, 2019, 29: 461-470.
- [4] Yoo J, Agbassi C, Lochnan H, et al. Cancer care Ontario thyroid cancer guideline: an endorsement of the 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. Program in Evidence-based Care Guideline, 2017, 3: 1-54.
- [5] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet, 2014, 384: 319-328.
- [6] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372: 621-630.
- [7] Gao M, Ge M, Xu Z, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled phase III trial of lenvatinib (LEN) in patients (pts) with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) in China [J]. Ann Oncol, 2020, 31: S1407.
- [8] Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9: 491-501.
- [9] 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: 1-133.
- [10] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33: 96-115.
- [11] 陈志军, 谭丽玲, 王文俊, 等. ¹³¹I联合¹²⁵I粒子治疗难治性甲状腺癌骨转移一例 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2017, 41: 76-78.
- [12] Ulasan A, Sanli M, Isik AF, et al. Surgical treatment of postintubation tracheal stenosis: a retrospective 22-patient series from a single center [J]. Asian J Surg, 2018, 41: 356-362.
- [13] 张扣东, 嵇友林. 气管支架置入治疗气道狭窄的临床分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21: 117-119.

(收稿日期: 2022-01-10)

(本文编辑: 新 宇)