

^{125}I 粒子植入治疗放射性碘难治性分化型甲状腺癌的效果分析

夏亮¹ 程小杰² 陆涤宇¹ 严璋¹ 董金林¹

¹华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院核医学科, 武汉 430014; ²武汉市第六医院核医学科, 武汉 430015

通信作者: 陆涤宇, Email: 18627018532@163.com

【摘要】目的 探讨 ^{125}I 粒子植入治疗放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2017年7月至2021年3月华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院14例经病理或影像学证实的RAIR-DTC患者[男8例、女6例,年龄(62.0±10.7)岁]。患者均行CT引导下放射性 ^{125}I 粒子植入治疗,并于术后1.5、3、6及12个月行超声、CT、 ^{125}I SPECT/CT或MRI检查评价病灶体积变化,同时监测患者血清甲状腺球蛋白(Tg)变化以及症状缓解情况。采用配对 t 检验进行治疗前后数据比较。**结果** 14例患者共行16次 ^{125}I 粒子植入术(25个病灶),随访3~44个月[中位时间6.5(4.5, 11.5)个月],病灶治疗总有效率为60.0%(15/25),总局部控制率为96.0%(24/25);转移性淋巴结治疗有效率为10/17,局部控制率为16/17;局部复发有效率为1/3,局部控制率为3/3;骨转移的治疗有效率和局部控制率均为3/3;肺转移的相应指标均为1/1,鼻窦转移则分别为0/1和1/1。8例有临床症状的患者中4例症状完全缓解,3例部分缓解,1例无缓解。患者术后Tg较前下降[(245.99±44.85) $\mu\text{g/L}$ 与(330.38±50.78) $\mu\text{g/L}$; $t=2.92, P=0.010$],肿瘤长径较前减小[(2.71±0.34) cm与(3.78±0.27) cm; $t=3.13, P=0.007$]。**结论** ^{125}I 粒子植入治疗作为RAIR-DTC的补充疗法,安全、有效,对转移及局部复发病灶的控制效果良好。

【关键词】 甲状腺肿瘤;近距离放射疗法;碘放射性同位素;治疗结果

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211120-00411

Analysis of treatment effect of ^{125}I seed implantation in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer

Xia Liang¹, Cheng Xiaojie², Lu Diyu¹, Yan Zhang¹, Dong Jinlin¹

¹Department of Nuclear Medicine, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China; ²Department of Nuclear Medicine, the Sixth Hospital of Wuhan, Wuhan 430015, China

Corresponding author: Lu Diyu, Email: 18627018532@163.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and safety of ^{125}I seed implantation in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC). **Methods** Fourteen patients (8 males, 6 females, age: (62.0±10.7) years) with RAIR-DTC confirmed by pathology or imaging examination in the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College between July 2017 and March 2021, were retrospectively analyzed. The patients were treated with ^{125}I seed implantation guided by CT. Ultrasound, CT, ^{125}I -SPECT/CT or MRI were performed at 1.5, 3, 6 and 12 months after the implantation to evaluate the changes of lesion volume, and serum thyroglobulin (Tg), as well as symptom relief were monitored and recorded. The paired t -test was used for data analysis. **Results** The ^{125}I seeds were successfully implanted (16 operations) in 14 patients with 25 lesions. Patients were followed up for 3–44 months (median: 6.5(4.5, 11.5) months). The total effective rate was 60.0% (15/25) and the total local control rate was 96.0% (24/25). The effective rate for metastatic lymph nodes was 10/17, and the local control rate was 16/17. The effective rate and the local control rate for local recurrence were 1/3 and 3/3 respectively, and those for bone metastasis were both 3/3, those for sinus metastasis were 0/1 and 1/1 respectively, and those for lung metastasis were both 1/1. In 8 patients with clinical symptoms, symptoms of 4 cases were completely relieved, those of 3 cases were partially relieved and 1 case had no remission. The Tg level and the tumor length were both decreased after operation ((245.99±44.85) $\mu\text{g/L}$ vs (330.38±50.78) $\mu\text{g/L}$, $t=2.92, P=0.010$; (2.71±0.34) cm vs (3.78±0.27) cm, $t=3.13, P=0.007$). **Conclusions** ^{125}I seed implantation, as a supplementary treatment for RAIR-DTC, is safe and effective. It has a good effect against metastatic and local recurrent lesions.

【Key words】 Thyroid Neoplasms; Brachytherapy; Iodine radioisotopes; Treatment outcome

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211120-00411

甲状腺癌以分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)为主,其发病率在我国逐年上升^[1]。经规范化综合治疗后,大多数 DTC 患者可达到临床无瘤状态。约 23% 的 DTC 患者会发生远处转移^[2],其中约 1/3 在自然病程或治疗过程中发展为放射性碘难治性 DTC(radioactive iodine-refractory DTC, RAIR-DTC)^[3-4]。因此,寻找一种对晚期 RAIR-DTC 疗效确切、损伤小的治疗方法尤为重要。¹²⁵I 粒子植入已被广泛应用在各种实体肿瘤中,其发射的 γ 射线能在瘤体内持续杀伤肿瘤细胞,对周围正常组织损伤较低,且具有高度的适形性^[5]。目前对¹²⁵I 粒子植入治疗 RAIR-DTC,尤其远处转移灶的效果分析的研究较少,本研究旨在探讨¹²⁵I 粒子植入治疗 RAIR-DTC 的疗效及安全性。

资料与方法

1. 患者资料。回顾性分析 2017 年 7 月至 2021 年 3 月于华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院核医学科行¹²⁵I 粒子植入治疗的 RAIR-DTC 患者。纳入标准:(1)¹²⁵I 粒子植入前行甲状腺全切并经病理证实为 DTC 患者,且根据指南标准属于 RAIR-DTC^[6];(2)病灶无法手术切除或患者拒绝手术治疗;(3)按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1,至少有 1 处可测量病灶,最大截面短径 ≥ 15 mm;(4)Karnofsky 功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 70 分;(5)签署¹²⁵I 粒子植入治疗知情同意书。排除标准:(1)凝血功能障碍患者;(2)心、肺功能不全患者;(3)不能耐受穿刺手术患者;(4)妊娠及哺乳期的女性患者;(5)严重感染及恶病质患者。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

共纳入 14 例 RAIR-DTC 患者,其中男 8 例、女 6 例,年龄 46~81(62.0 \pm 10.7)岁;临床分期均为 IV 期;肿瘤大小为 15.7(8.1, 25.4) cm³;KPS 评分为 70 分的 3 例,80 分 10 例,90 分 1 例;乳头状癌 13 例,滤泡状癌 1 例;总病灶数 25 个,其中颈部淋巴结转移灶 17 个,局部复发和骨转移灶各 3 个,肺转移和鼻窦转移灶各 1 个;共行 16 次¹²⁵I 粒子植入手术,其中 1 例行 3 次手术;每例患者植入粒子数 6~53 枚。

2. 设备及方法。(1)引导设备:Discovery NM670 SPECT/CT 仪(美国 GE 公司)或 uM510 PET/CT 仪(上海联影医疗科技股份有限公司)中的 16 排 CT;放射性粒子源植入治疗计划系统(Treatment Planning System, TPS):FTTPS 2.0(北京飞天兆业科技

有限责任公司);¹²⁵I 粒子源(北京原子高科股份有限公司):4.5 mm \times 0.8 mm 大小,全封闭钛壳,活度 18.5~29.6 MBq,半衰期 59.6 d,平均组织穿透距离为 17 mm,经高压蒸汽灭菌后使用;18 G \times 150 mm 穿刺针(日本八光株式会社)。

(2)术前准备。制定 TPS 术前计划处方剂量(100~140 Gy);完善各项实验室及影像学检查,进行术前谈话及签署知情同意书;进行心理辅导及呼吸训练,建立静脉通道;给予刺激性咳嗽患者中枢性镇咳药。

(3)术中操作。根据病灶位置选取最佳体位,通过 CT 平扫确定穿刺路径,按照 TPS 计划进针并植入¹²⁵I 粒子。粒子植入后行术中 TPS 验证,如靶区剂量满足要求则结束手术,如不满足则即刻补种粒子,如无法补种则应在术后选择其他补充治疗方案。

(4)术后处理。术后监测患者生命体征,密切观察有无出血、气胸、粒子移位等并发症。行术后 TPS 验证及¹²⁵I-SPECT/CT 断层融合显像,评估剂量及放射性分布情况。

3. 疗效评价。在¹²⁵I 粒子植入术后 1.5、3、6 及 12 个月行超声、CT、¹²⁵I-SPECT/CT 或 MRI 检查评价病灶体积变化,按 RECIST 1.1 标准分为:(1)完全缓解(complete response, CR),即所有目标病灶消失,持续 4 周以上;(2)部分缓解(partial response, PR),即基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$,持续 4 周以上;(3)疾病稳定(stable disease, SD),即基线病灶长径总和和有缩小但未达 PR 或有增加但未达疾病进展(progressive disease, PD);(4)PD,即基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。治疗有效率 = $(CR+PR)/(CR+PR+SD+PD) \times 100\%$;局部控制率 = $(CR+PR+SD)/(CR+PR+SD+PD) \times 100\%$ 。另外,监测患者血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)变化(Tg 如 $>500 \mu\text{g/L}$ 或 $<0.04 \mu\text{g/L}$ 分别记为 $500 \mu\text{g/L}$ 及 $0.04 \mu\text{g/L}$)和局部症状缓解情况。

4. 统计学处理。采用 SPSS 13.0 软件,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。采用配对 t 检验比较治疗前及治疗后最后 1 次随访的肿瘤大小及 Tg 水平。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 疗效。14 例患者随访 3~44 个月,中位随访时间 6.5(4.5, 11.5)个月。¹²⁵I 粒子植入治疗有效率及局部控制率见表 1。症状缓解情况:共 8 例有症

状患者,包括 4 例声嘶伴吞咽苦难,其中 2 例治疗后症状完全缓解,2 例部分缓解;3 例骨痛,其中 2 例治疗后症状完全缓解,1 例部分缓解;1 例鼻出血治疗后无缓解。患者¹²⁵I 粒子植入术后末次随访 Tg 水平为(245.99±44.85) μg/L,较术前的(330.38±50.78) μg/L 明显减低($t = 2.92, P = 0.010$);末次随访肿瘤长径为(2.71±0.34) cm,较术前的(3.78±0.27) cm 明显减小($t = 3.13, P = 0.007$)。¹²⁵I 治疗 RAIR-DTC 典型病例见图 1。

2.安全性。14 位患者术后均未发生严重出血、血肿、血管栓塞等并发症。1 例颈部淋巴结转移患者术后 1 d 出现肿瘤局部肿胀不适,复查 CT 考虑为肿瘤内部出血,未行特殊处理,后自行好转;3 例颈部淋巴结转移患者局部皮肤出现放射性皮炎,未行特殊处理,后自行好转。

讨 论

目前 RAIR-DTC 的治疗方法主要为手术切除、

外放疗、化疗及靶向治疗,但疗效均不确切。对于无法手术切除、进展和(或)有症状的转移或复发 RAIR-DTC 患者,治疗策略以改善生存及姑息治疗为目的,可采用局部治疗^[6]。¹²⁵I 粒子植入肿瘤内部后能持续释放低能 γ 射线照射肿瘤细胞,抑制 G2 期或 M 期细胞的增殖,且对周围正常组织损伤微小。该方法在肺癌、肝癌、头颈部肿瘤及骨转移瘤等实体肿瘤的治疗中具有较好的疗效^[7-9]。

本研究 25 个 RAIR-DTC 病灶经治疗后,局部控制率达 96.0%,仅 1 个颈部淋巴结病灶出现进展。该淋巴结内部液化坏死,粒子植入后不能良好固定而出现沉积现象,导致放射分布不均匀,不能达到处方剂量。14 例患者中 8 例存在疼痛、声嘶或吞咽异物感、出血等症状,治疗后除 1 例鼻出血无明显缓解外,其余症状均有不同程度缓解。该鼻出血患者的肿瘤为鼻窦转移瘤,粒子植入经鼻骨穿刺时难度较

表 1 25 个 RAIR-DTC 病灶的¹²⁵I 粒子治疗效果

病灶部位	病灶数(个)	CR(个)	PR(个)	SD(个)	PD(个)	有效率	局部控制率
颈部淋巴结	17	1	9	6	1	10/17	16/17
原位复发	3	0	1	2	0	1/3	3/3
骨转移	3	0	3	0	0	3/3	3/3
肺转移	1	0	1	0	0	1/1	1/1
鼻窦转移	1	0	0	1	0	0/1	1/1
总计	25	1	14	9	1	60.0% (15/25)	96.0% (24/25)

注:CR 为完全缓解,PD 为疾病进展,PR 为部分缓解,RAIR-DTC 为放射性碘难治性分化型甲状腺癌,SD 为疾病稳定

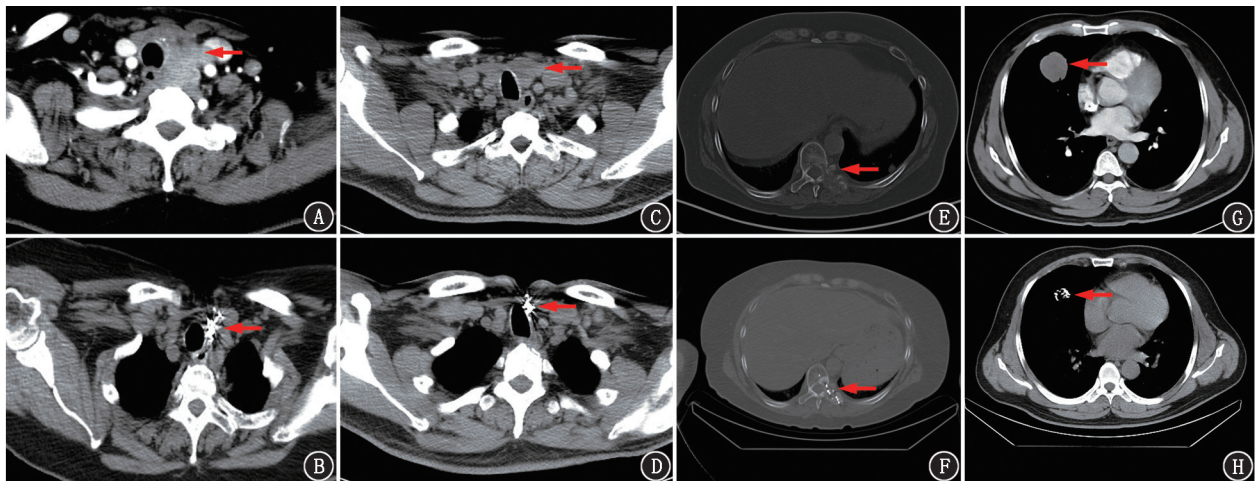


图 1 放射性碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)患者¹²⁵I 粒子植入治疗前后 CT 图像。A.乳头状癌患者(女,67 岁),手术及¹³¹I 治疗 2 次后,左侧颈部肿大淋巴结增大(箭头示),手术探查无法切除,甲状腺球蛋白(Tg)2.67 μg/L;B.该患者¹²⁵I 粒子植入后 44 个月,病灶完全消失(箭头示),Tg<0.04 μg/L;C.乳头状癌患者(男,51 岁),¹³¹I 治疗 3 次,左侧颈部增大包块(箭头示)经穿刺活组织检查证实为转移性癌(符合甲状腺来源),Tg 23.46 μg/L;D.该患者¹²⁵I 粒子植入术后 14 个月,病灶完全消失(箭头示),Tg<0.04 μg/L;E.乳头状癌患者(女,64 岁),¹³¹I 治疗 3 次,发现肺转移及骨转移,口服索拉非尼治疗后肺转移好转,骨转移灶进展伴背部放射性疼痛,CT 示第 9 胸椎及其左侧附件骨质破坏伴软组织形成(箭头示),Tg>500 μg/L;F.该患者¹²⁵I 粒子植入术后 4 个月,软组织肿块明显缩小(箭头示),边缘骨质修复明显,背部放射痛症状完全缓解,Tg 209.9 μg/L;G.滤泡状甲状腺癌患者(男,46 岁),术后及¹³¹I 治疗 1 次后,肺部多发结节(箭头示),穿刺活组织检查示甲状腺低分化癌转移,Tg>500 μg/L;H.该患者¹²⁵I 粒子植入术后 2 个月,右肺病灶明显缩小(箭头示),Tg 328.53 μg/L

大,且为避免处方剂量过大导致脑组织损伤,可能给予的局部剂量不足,因而疗效欠佳。另外,患者¹²⁵I 粒子植入术后末次随访 Tg 水平较术前明显减低,肿瘤长径较术前明显减小(均 $P < 0.05$)。

¹²⁵I 粒子植入治疗的并发症包括穿刺并发症及放射性损伤。本研究中出现 1 例术后瘤内出血,可能为穿刺损伤瘤内血管所致;3 例出现轻度放射性皮炎,都为颈部病灶,主要原因是粒子距离皮肤过近。对于肺转移者,常见并发症主要为出血、气胸^[10-11]。本研究中肺转移病例仅出现针道少量出血,表明¹²⁵I 粒子植入相对安全。术前行增强 CT 以明确病灶与周围血管及组织关系以及术前制定详细的 TPS 计划尤为重要,熟练、精细的操作能有效地减少并发症。

本研究的局限性在于病例数较少(肺转移及鼻窦转移病例各 1 例)、随访时间短,不能评估远期疗效。未来评价远期疗效需扩大样本量并延长随访时间。

综上所述,¹²⁵I 粒子植入治疗 RAIR-DTC 具有创伤小、安全性高、疗效确切的优点,为 RAIR-DTC 的治疗提供了新的选择。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 夏亮:研究设计与实施、数据采集、统计学分析、论文撰写;程小杰:研究实施、数据采集、统计学分析;陆涤宇:研究设计、论文修改;严璋、董金林:研究实施、数据采集

参 考 文 献

- [1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
Chen WQ, Sun KX, Zheng RS, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2014[J]. China Cancer, 2018, 27(1): 1-14. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
- [2] Berdelou A, Lamartina L, Klain M, et al. Treatment of refractory thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2018, 25(4): R209-R223. DOI:10.1530/ERC-17-0542.
- [3] 丛慧,梁军,林岩松.碘难治性分化型甲状腺癌的诊断与靶向治疗[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2015, (1): 25-31. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.007.
Cong H, Liang J, Lin YS. Diagnosis and targeted therapy of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. Inter J Radiat Med Nucl Med, 2015, (1): 25-31. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.007.
- [4] 林岩松,杨雪.碘难治性甲状腺癌的诊治进展[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(6): 442-450. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.06.008.
- Lin YS, Yang X. Research progress in diagnosis and treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. China Oncol, 2017, 27(6): 442-450. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.06.008.
- [5] Huo X, Huo B, Wang H, et al. Implantation of computed tomography-guided Iodine-125 seeds in combination with chemotherapy for the treatment of stage III non-small cell lung cancer [J]. J Contemp Brachytherapy, 2017, 9(6): 527-534. DOI:10.5114/jcb.2017.72605.
- [6] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(4): 218-241. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [7] 王一青,朱林海,林旭,等. CT 引导下¹²⁵I 粒子植入术对晚期肺癌及肺转移瘤的治疗作用[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(6): 424-428. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2020.103.04.
Wang YQ, Zhu LH, Lin X, et al. Therapeutic effect of CT guided ¹²⁵I seed implantation on advanced lung cancer and lung metastasis [J]. Chin J Lung Cancer, 2020, 23(6): 424-428. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2020.103.04.
- [8] 费伦,郭金友,郑家平,等. CT 引导下放射性粒子¹²⁵I 植入治疗骨转移瘤患者的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(9): 930-933. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.09.016.
Fei L, Guo JY, Zheng JP, et al. CT-guided ¹²⁵I particles implantation for the treatment of patients with bone metastases; a clinical study [J]. J Intervent Radiol, 2020, 29(9): 930-933. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.09.016.
- [9] 苏伟力,齐二朋,高元瑾,等.超声引导放射性粒子治疗复发性肝癌的疗效及安全性评价[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2020, 17(4): 296-299. DOI:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2020.04.002.
Su WL, Qi EP, Gao YJ, et al. Ultrasound-guided radioactive seed implantation for treatment of recurrent hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Med Ultrasound(Electronic Edition), 2020, 17(4): 296-299. DOI:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2020.04.002.
- [10] Wu CC, Maher MM, Shepard JA. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management [J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(6): W678-682. DOI:10.2214/AJR.10.4659.
- [11] 李宏伟,卓丽华,龙拥军,等. CT 引导下不同路径经皮肺穿刺活检诊断胸膜下结节[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16(10): 620-624. DOI:10.13929/j.1672-8475.201901010.
Li HW, Zhuo LH, Long YJ, et al. CT-guided different pathways percutaneous lung biopsy for diagnosis of subpleural pulmonary nodules [J]. Chin J Interv Imaging Ther, 2019, 16(10): 620-624. DOI:10.13929/j.1672-8475.201901010.

(收稿日期:2021-11-20)