

## 论 著

SPECT-CT导引<sup>125</sup>I 粒子植入治疗RAIR-DTC的疗效及对肿瘤血管、血清Ctn、Tg、TGAb的影响\*苏 莉 黄诚刚\* 杨 明  
杨 旺 陈慕华

武汉科技大学附属孝感医院(孝感市中心医院)核医学科(湖北孝感 432100)

**【摘要】目的** 探讨单光子发射型计算机断层成像SPECT-CT导引<sup>125</sup>I 粒子植入治疗碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)的疗效及对肿瘤血管、血清降钙素(Ctn)、甲状腺球蛋白(Tg)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)的影响。**方法** 选取2018年1月至2020年12月我院98例RAIR-DTC患者的临床资料,开展回顾性研究,根据治疗方法不同分为对照组和观察组,每组49例。对照组采用常规放化疗治疗,观察组采用SPECT-CT导引<sup>125</sup>I 粒子植入治疗。比较两组疗效、不良反应发生率、治疗前后血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、Ctn、Tg、TGAb]、肿瘤血管指标[低氧诱导因子-1α(HIF-1α)、血管生成素-2(Ang-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管性假血友病因子(vWF)]、疼痛程度(VAS)、微小RNA(miR)-335、miR-130b、巨噬细胞衍生趋化因子(MDC)变化情况。**结果** 观察组缓解率、疾病控制率(57.14%、95.92%)均高于对照组(14.29%、65.31%,  $P<0.05$ );观察组治疗后3个月、6个月血清CEA、Ctn、Tg、TGAb水平均低于对照组( $P<0.05$ );观察组治疗后3个月、6个月血清HIF-1α、Ang-2、VEGF、vWF水平均低于对照组( $P<0.05$ );观察组治疗后3个月、6个月VAS评分低于对照组( $P<0.05$ );观察组治疗后3个月、6个月血清miR-335、MDC均低于对照组,血清miR-130b水平均高于对照组( $P<0.05$ );观察组不良反应发生率(4.08%)低于对照组(20.41%,  $P<0.05$ )。**结论** 采用SPECT-CT导引<sup>125</sup>I 粒子植入治疗RAIR-DTC,能进一步降低患者肿瘤血管指标水平,下调血清Ctn、Tg、TGAb水平,疗效显著,安全性高。

**【关键词】** 碘难治性分化型甲状腺癌; <sup>125</sup>I 粒子植入; 肿瘤血管; 降钙素; 甲状腺球蛋白; 甲状腺球蛋白抗体

**【中图分类号】** R736.1; R445.3

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 2019年湖北省卫健委基金项目(WJ2019H249)

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-5131.2022.01.016

Efficacy of SPECT-CT Guided <sup>125</sup>I Seed Implantation in the Treatment of RAIR-DTC and Its Effect on Tumor Blood Vessels, Serum Ctn, Tg, TGAb\*

SU Li, HUANG Cheng-gang\*, YANG Ming, YANG Wang, CHEN Mu-hua.

Department of Nuclear Medicine, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology (Xiaogan Central Hospital), Xiaogan 432100, Hubei Province, China

## ABSTRACT

**Objective** To investigate the efficacy of single photon emission computed tomography SPECT-CT guided <sup>125</sup>I seed implantation in the treatment of Radioiodine refractory-differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC) and the effects on tumor blood vessels, serum calcitonin (Ctn), thyroglobulin (Tg), and thyroglobulin antibody (TGAb). **Methods** The clinical data of 98 RAIR-DTC patients in our hospital from January 2018 to December 2020 were selected to conduct a retrospective study. According to different treatment methods, they were divided into control group and observation group, with 49 cases in each group. The control group was treated with conventional radiotherapy and chemotherapy, and the observation group was treated with SPECT-CT guided <sup>125</sup>I seed implantation. The efficacy, incidence of adverse reactions, serum tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), Ctn, Tg, TGAb], tumor vascular indicators [hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α), angiopoietin-2 (Ang-2), vascular endothelial growth factor (VEGF), von Willebrand factor (vWF)], the changes of pain degree (VAS), microRNA (miR)-335, miR-130b, and macrophage-derived chemokine (MDC) before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The remission rate and disease control rate (57.14%, 95.92%) of the observation group were higher than those of the control group (14.29%, 65.31%,  $P<0.05$ ); serum CEA, Ctn, Tg and TGAb levels in the observation group were lower than those in the control group at 3 months and 6 months after treatment ( $P<0.05$ ); serum levels of HIF-1α, Ang-2, VEGF, and vWF in the observation group were lower than those in the control group at 3 and 6 months after treatment ( $P<0.05$ ); the VAS score of the observation group was lower than that of the control group at 3 and 6 months after treatment ( $P<0.05$ ); serum miR-335 and MDC of the observation group were lower than those of the control group at 3 and 6 months after treatment, and the serum miR-130b level was higher than that of the control group ( $P<0.05$ ); the incidence of adverse reactions in the observation group (4.08%) was lower than that in the control group (20.41%,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The use of SPECT-CT guided <sup>125</sup>I seed implantation to treat RAIR-DTC can further reduce the patient's tumor vascular index levels, down-regulate the serum Ctn, Tg, and TGAb levels, with significant curative effect and high safety.

**Keywords:** Radioiodine Refractory-Differentiated Thyroid Cancer; <sup>125</sup>I Seed Implantation; Tumor Blood Vessel; Calcitonin; Thyroglobulin; Thyroglobulin Antibody

甲状腺癌是我国总发病率排名第七的恶性肿瘤,在全球女性恶性肿瘤中排第四位<sup>[1-2]</sup>,其中分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)占全部甲状腺癌的90%以上,多数DTC患者采用积极的手术或选择性<sup>131</sup>I治疗等,通常预后良好<sup>[3-4]</sup>。研究发现,10%左右的DTC患者综合治疗后复发,多数复发患者可能在发病早期或进行<sup>131</sup>I治疗期间丧失摄碘能力,进而经病情逐渐发展成为碘难治性DTC(radioiodine refractory-DTC, RAIR-DTC)<sup>[5]</sup>。采用常规放化疗治疗RAIR-DTC,虽有助于控制肿瘤加重,但治疗效果较为局限,且不良反应大、治疗费用高,为这部分患者寻找有效的治疗手段一直是该治疗领域的重点研究内容<sup>[6]</sup>。目前关于SPECT-CT导引进行<sup>125</sup>I 粒子植入治疗主要用于非小细胞肺癌、前列腺癌等,相关报道较为多见,均证实其具有良好疗效<sup>[7-8]</sup>。但其治疗RAIR-DTC的报道较少,本研究对此进行探讨,并首次分析其对肿瘤血管、血清降钙素(Ctn)、甲状腺球蛋白(Tg)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)的影响,旨在为该疾病的治疗提供一定参考依据。

【第一作者】苏 莉,女,副主任医师,主要研究方向:肿瘤核医学诊疗。E-mail: 623081506@qq.com

【通讯作者】黄诚刚,男,主任技师,主要研究方向:核医学诊疗。E-mail: xghcg@163.com

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2018年1月至2020年12月我院98例RAIR-DTC患者的临床资料,开展回顾性研究,根据治疗方法的差异

划分成对照组和观察组,每组49例。对比两组性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、病理类型、临床分期、合并症,均无显著差异( $P>0.05$ ),见表1。

表1 两组一般资料比较[( $\bar{x} \pm s$ ), n(%)]

| 项目                      | 观察组(n=49)                   | 对照组(n=49)                   | t/ $\chi^2$ /u | P     |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|-------|
| 性别(女/男)                 | 30/19                       | 33/16                       | 61.22          | 67.35 |
| 年龄(岁)                   | 35~76(52.38 $\pm$ 8.66)     | 33~75(50.89 $\pm$ 8.94)     | 0.838          | 0.404 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.7~27.2(24.76 $\pm$ 1.02) | 22.4~27.5(25.01 $\pm$ 1.23) | 1.095          | 0.276 |
| 病理类型[n(%)]              |                             |                             |                |       |
| 甲状腺乳头状癌                 | 41(83.67)                   | 43(87.76)                   | 0.333          | 0.564 |
| 甲状腺滤泡状癌                 | 8(16.33)                    | 6(12.24)                    |                |       |
| 临床分期[n(%)]              |                             |                             |                |       |
| I期                      | 13(26.53)                   | 15(30.61)                   | 0.621          | 0.534 |
| II期                     | 20(40.82)                   | 21(42.86)                   |                |       |
| III期                    | 16(32.65)                   | 13(26.53)                   |                |       |
| 合并症[n(%)]               |                             |                             |                |       |
| 高血压                     | 7(14.29)                    | 5(10.20)                    | 0.380          | 0.538 |
| 冠心病                     | 8(16.33)                    | 10(20.41)                   | 0.272          | 0.602 |
| 高血脂                     | 6(12.24)                    | 7(14.29)                    | 0.089          | 0.766 |

纳入标准:符合RAIR-DTC诊断标准<sup>[9]</sup>,并经病理诊断确诊;均行甲状腺全切;卡氏功能状态评分(karnofsky performance status, KPS)<sup>[10]</sup> $\geq 70$ 分;无严重消化系统疾病;自主行为能力良好;临床资料完整,能满足本研究需求。排除标准:合并其他恶性肿瘤者;糖尿病、痛风、代谢疾病者;严重心脑血管疾病患者;血液系统疾病患者;严重感染性疾病患者;不能耐受放化疗或<sup>125</sup>I粒子植入治疗者;妊娠期或哺乳期女性。

**1.2 方法** 对照组:采用常规放化疗治疗,静脉滴注500mg/m<sup>2</sup>氟尿嘧啶,1次/d,连续给药5d;静脉滴注30mg/m<sup>2</sup>顺铂,1次/d,连续给药4d;20d为1个化疗周期,共化疗2个周期。化疗期间同步放疗,放疗前行CT模拟定位,对病变部位及周围组织常规行5mm层厚连续扫描,常规行放射治疗。

观察组:采用SPECT-CT导引<sup>125</sup>I粒子植入治疗,选用北京飞天兆业科技有限责任公司放射植入治疗三维计划系统(treatment planning system, TPS),<sup>125</sup>I粒子(1.48 $\times 10^7$ ~2.96 $\times 10^7$ Bq/颗)及植入枪购自北京原子高科股份有限公司,治疗前采用美国GE公司生产的Discover NM/CT 670 Pro SPECT/CT所配置的16排螺旋CT扫描系统,对患者自颈第1椎体水平向下至主动脉弓上方水平进行常规扫描,同期进行全身<sup>131</sup>I显像,完善血常规、生化、甲状腺功能、血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)等检查,常规禁饮食,阅片后传输至TPS,精确勾画肿瘤体积,计算计划靶体积、<sup>125</sup>I粒子量、分布等,绘制出剂量-体积直方图, SPECT-CT导引下将<sup>125</sup>I粒子植入,植入后CT图像传输至TPS并验证,若植入不均匀、小于处方剂量的20%,则需进行补种。

**1.3 观察指标** (1)两组疗效,治疗后6个月评估,参照WHO疗效评价标准<sup>[11]</sup>评估,分为完全缓解、部分缓解、稳定、进展4个等级,缓解率=(完全缓解+部分缓解)/总例数 $\times 100\%$ ,疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+稳定)/总例数 $\times 100\%$ 。

(2)两组治疗前、治疗后3个月、6个月血清肿瘤标志物,

包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、Ctn、Tg、TgAb,采集各时间段空腹静脉血6mL,以3500r/min离心处理5min,取血清于-70℃保存,取血清标本,采用罗氏电化学发光分析仪cobas e601检测血清CEA、Tg、TgAb水平,试剂盒购自湖北嘉信隆科技有限公司提供的Roche Diagnostics GmbH产品;采用化学发光法检测血清Ctn水平,仪器是深圳市新产业生物医学工程股份有限公司生产的Maglumi 4000PLus,试剂盒也由该公司提供。检测操作均由专业人员严格按照试剂盒说明书进行。

(3)两组治疗前、治疗后3个月、6个月血清肿瘤血管指标,包括低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、血管生成素-2(Angiopoietin-2, Ang-2)、血管内皮生长因子(vascular epithelial growth factor, VEGF)、血管性假血友病因子(von willebrand factor, vWF),取各时间段血清标本,采用酶联免疫吸附试验检测血清HIF-1 $\alpha$ 、Ang-2、VEGF水平,试剂盒均购自北京百奥莱博科技有限公司。

(4)两组治疗前、治疗后3个月、6个月疼痛程度,采用视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)<sup>[12]</sup>评估疼痛程度,分值范围0~10分,0分为无痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛。

(5)两组治疗前、治疗后3个月、6个月微小RNA(microRNA, miR)-335、miR-130b、巨噬细胞衍生趋化因子(macrophage-derived chemokine, MDC),取血清标本,采用实时逆转录定量聚合酶链反应检测血清miR-335、miR-130b水平,miRNA提取试剂盒购自上海之江生物科技股份有限公司,miRNA检测试剂盒购自美国Applied Biosystem公司,根据公式2- $\Delta$ Ct计算miR-335、miR-130b相对表达量。采用酶联免疫吸附试验检测血清MDC水平,试剂盒购自滁州仕诺达生物科技有限公司。

(6)不良反应发生率,包括放射性皮肤损伤、淋巴结局部肿胀加重、胃肠道反应。

**1.4 统计学方法** 数据处理采用SPSS 22.0软件，计数资料以例数描述，采用  $\chi^2$  检验，计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验，均确认具备方差齐性且近似服从正态分布，以( $\bar{x} \pm s$ )描述，两组间比较采用独立样本t检验， $\alpha=0.05$ 。

2 结果

**2.1 疗效** 治疗后6个月观察组缓解率、疾病控制率均较对照组高( $P<0.05$ )，见表2。

表2 两组疗效比较[n(%)]

| 组别       | 例数 | 完全缓解     | 部分缓解      | 稳定        | 进展        | 缓解率       | 疾病控制率     |
|----------|----|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组      | 49 | 6(12.24) | 22(44.90) | 19(38.78) | 2(4.08)   | 28(57.14) | 47(95.92) |
| 对照组      | 49 | 2(4.08)  | 5(10.20)  | 25(51.02) | 17(34.69) | 7(14.29)  | 32(65.31) |
| $\chi^2$ |    |          |           |           |           | 19.600    | 14.690    |
| P        |    |          |           |           |           | <0.001    | <0.001    |

**2.2 肿瘤标志物** 两组治疗后3个月、6个月，血清CEA、Ctn、Tg、TgAb水平均低于治疗前，且观察组低于对照组( $P<0.05$ )，见表3。

**2.3 肿瘤血管指标** 两组治疗后3个月、6个月，血清HIF-1 $\alpha$ 、Ang-2、VEGF、vWF水平均低于治疗前，且观察组低于对照组( $P<0.05$ )，见表4。

表3 两组肿瘤标志物比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间     | 组别  | 例数 | CEA(ng/mL)                   | Ctn(ng/L)                      | Tg( $\mu$ g/L)                | TgAb(IU/mL)                    |
|--------|-----|----|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 治疗前    | 观察组 | 49 | 7.31 $\pm$ 1.24              | 108.11 $\pm$ 26.97             | 56.88 $\pm$ 16.34             | 126.98 $\pm$ 25.54             |
|        | 对照组 | 49 | 7.28 $\pm$ 1.19              | 106.35 $\pm$ 29.15             | 57.15 $\pm$ 15.71             | 127.15 $\pm$ 28.33             |
|        | t   |    | 0.122                        | 0.310                          | 0.083                         | 0.031                          |
|        | P   |    | 0.903                        | 0.757                          | 0.934                         | 0.975                          |
| 治疗后3个月 | 观察组 | 49 | 3.25 $\pm$ 0.82 <sup>a</sup> | 64.88 $\pm$ 10.32 <sup>a</sup> | 40.55 $\pm$ 8.19 <sup>a</sup> | 64.59 $\pm$ 10.23 <sup>a</sup> |
|        | 对照组 | 49 | 5.16 $\pm$ 0.95 <sup>a</sup> | 81.18 $\pm$ 12.69 <sup>a</sup> | 48.55 $\pm$ 7.27 <sup>a</sup> | 96.14 $\pm$ 11.05 <sup>a</sup> |
|        | t   |    | 10.654                       | 6.976                          | 5.114                         | 14.666                         |
|        | P   |    | <0.001                       | <0.001                         | <0.001                        | <0.001                         |
| 治疗后6个月 | 观察组 | 49 | 2.03 $\pm$ 0.61 <sup>a</sup> | 32.29 $\pm$ 8.11 <sup>a</sup>  | 24.33 $\pm$ 9.24 <sup>a</sup> | 35.86 $\pm$ 9.77 <sup>a</sup>  |
|        | 对照组 | 49 | 5.89 $\pm$ 0.57 <sup>a</sup> | 85.97 $\pm$ 9.47 <sup>a</sup>  | 51.09 $\pm$ 8.66 <sup>a</sup> | 99.82 $\pm$ 12.44 <sup>a</sup> |
|        | t   |    | 32.365                       | 30.138                         | 14.792                        | 28.305                         |
|        | P   |    | <0.001                       | <0.001                         | <0.001                        | <0.001                         |

注：<sup>a</sup>表示与同组治疗前相比，差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。下同。

表4 两组肿瘤血管指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间     | 组别  | 例数 | HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)          | Ang-2(ng/mL)                 | VEGF(ng/mL)                  | vWF(ng/mL)                   |
|--------|-----|----|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 治疗前    | 观察组 | 49 | 168.44 $\pm$ 32.59              | 4.69 $\pm$ 1.05              | 8.35 $\pm$ 1.29              | 3.98 $\pm$ 0.69              |
|        | 对照组 | 49 | 170.35 $\pm$ 30.18              | 4.72 $\pm$ 1.11              | 8.40 $\pm$ 1.16              | 4.02 $\pm$ 0.75              |
|        | t   |    | 0.301                           | 0.137                        | 0.202                        | 0.275                        |
|        | P   |    | 0.764                           | 0.891                        | 0.841                        | 0.784                        |
| 治疗后3个月 | 观察组 | 49 | 122.15 $\pm$ 16.73 <sup>a</sup> | 2.01 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup> | 4.04 $\pm$ 0.98 <sup>a</sup> | 1.67 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup> |
|        | 对照组 | 49 | 149.91 $\pm$ 13.06 <sup>a</sup> | 2.85 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup> | 6.51 $\pm$ 1.03 <sup>a</sup> | 2.97 $\pm$ 0.44 <sup>a</sup> |
|        | t   |    | 9.156                           | 12.720                       | 12.161                       | 16.726                       |
|        | P   |    | <0.001                          | <0.001                       | <0.001                       | <0.001                       |
| 治疗后6个月 | 观察组 | 49 | 98.64 $\pm$ 14.48 <sup>a</sup>  | 1.04 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup> | 2.11 $\pm$ 0.59 <sup>a</sup> | 1.10 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup> |
|        | 对照组 | 49 | 153.52 $\pm$ 12.41 <sup>a</sup> | 2.91 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup> | 6.65 $\pm$ 0.81 <sup>a</sup> | 3.16 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup> |
|        | t   |    | 20.199                          | 23.943                       | 31.714                       | 36.781                       |
|        | P   |    | <0.001                          | <0.001                       | <0.001                       | <0.001                       |

**2.4 疼痛程度** 两组治疗后3个月、6个月, VAS评分均低于治疗前, 且观察组低于对照组( $P<0.05$ ), 见图1。

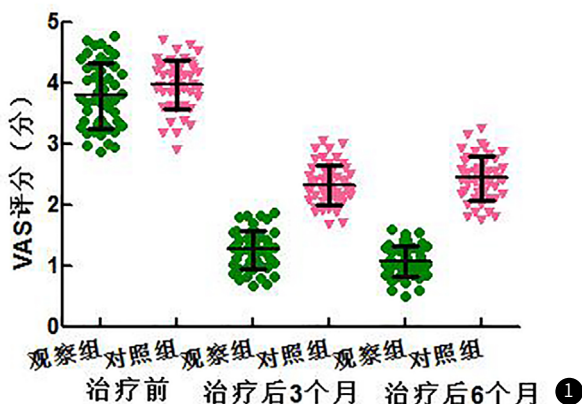


图1 两组VAS评分比较

**2.5 miR-335、miR-130b、MDC** 两组治疗后3个月、6个月血清miR-335、MDC水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组( $P<0.05$ ); 两组血清miR-130b水平均高于治疗前, 且观察组高于对照组( $P<0.05$ ), 见表5。

表5 两组miR-335、miR-130b、MDC比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间     | 组别  | 例数 | miR-335                | miR-130b               | MDC(ng/L)                 |
|--------|-----|----|------------------------|------------------------|---------------------------|
| 治疗前    | 观察组 | 49 | 2.15±0.34              | 0.52±0.17              | 486.67±49.78              |
|        | 对照组 | 49 | 2.20±0.31              | 0.50±0.19              | 490.33±50.12              |
|        | t   |    | 0.761                  | 0.549                  | 0.363                     |
|        | P   |    | 0.449                  | 0.584                  | 0.708                     |
| 治疗后3个月 | 观察组 | 49 | 0.87±0.21 <sup>a</sup> | 1.06±0.31 <sup>a</sup> | 352.14±16.24 <sup>a</sup> |
|        | 对照组 | 49 | 1.32±0.25 <sup>a</sup> | 0.61±0.27 <sup>a</sup> | 411.68±19.80 <sup>a</sup> |
|        | t   |    | 9.648                  | 7.62                   | 16.275                    |
|        | P   |    | <0.001                 | <0.001                 | <0.001                    |
| 治疗后6个月 | 观察组 | 49 | 0.51±0.24 <sup>a</sup> | 1.19±0.28 <sup>a</sup> | 278.41±12.35 <sup>a</sup> |
|        | 对照组 | 49 | 1.40±0.27 <sup>a</sup> | 0.59±0.25 <sup>a</sup> | 418.69±15.69 <sup>a</sup> |
|        | t   |    | 17.246                 | 11.189                 | 49.178                    |
|        | P   |    | <0.001                 | <0.001                 | <0.001                    |

**2.6 不良反应** 观察组不良反应发生率较对照组低( $P<0.05$ ), 见表6。

表6 两组不良反应比较[n(%)]

| 组别       | 例数 | 放射性皮肤损伤 | 淋巴结局部肿胀加重 | 胃肠道反应    | 总发生率      |
|----------|----|---------|-----------|----------|-----------|
| 观察组      | 49 | 1(2.04) | 1(2.04)   | 0(0.00)  | 2(4.08)   |
| 对照组      | 49 | 0(0.00) | 2(4.08)   | 8(16.33) | 10(20.41) |
| $\chi^2$ |    |         |           |          | 6.078     |
| P        |    |         |           |          | 0.014     |

### 3 讨论

DTC一般预后较好, 5年生存率在98%左右, 10年生存率为85%, 若发生远处转移, 5年生存率将降至50%以下, 尤其

是RAIR-DTC, 具有病情进展快、死亡率高的特点, 5年生存率更低, 10年生存率不到10%<sup>[13-14]</sup>。如何积极有效治疗RAIR-DTC, 延缓疾病进展、减低资料痛苦和负担, 已成为临床重点研究的课题。

新近研究指出, 病灶内植入<sup>125</sup>I粒子属于近距离放射疗法, <sup>125</sup>I粒子被均匀植入病灶后能持续性发射 $\alpha$ 射线、 $\gamma$ 射线, 从而持续性对肿瘤细胞的增殖进行抑制, 达到消除、控制肿瘤的目的<sup>[15-16]</sup>。<sup>125</sup>I粒子植入适用性广泛, 几乎不受病灶部位及大小的限制, 已普遍用于治疗临床无法手术切除的各种器官恶性肿瘤<sup>[17-19]</sup>。陈磊等<sup>[20]</sup>研究指出, <sup>125</sup>I粒子植入在各期肝癌治疗中均具有良好疗效。Hasimu等<sup>[21]</sup>将<sup>125</sup>I粒子植入应用于恶性胆道梗阻患者, 也取得了良好治疗效果, 可延长患者生存率。但<sup>125</sup>I粒子植入在RAIR-DTC治疗方面的有效性及安全性尚缺乏临床数据支持。本研究采用SPECT-CT导引<sup>125</sup>I粒子植入治疗RAIR-DTC患者, 发现其缓解率、疾病控制率均明显高于常规化疗, 且患者血清肿瘤标志物CEA、Ctn、Tg、TgAb水平均得到进一步下调, 提示SPECT-CT导引<sup>125</sup>I粒子植入在RAIR-DTC治疗中具有较高有效性。<sup>125</sup>I粒子的精准植入是保证其靶向性和适形度的关键环节, 质量保证的重要条件为确定靶区与制定治疗计划<sup>[22]</sup>。常规CT扫描有助于克服<sup>125</sup>I粒子植入过程中面临的重叠影像问题, 但其存在扫描范围局限性大, 无法掌握扫描区域外粒子偏离情况, 难以对粒子分布情况进行准确评估, 且难以鉴别分布在靶器官内与<sup>125</sup>I粒子密度相近的物体, 例如体内结石、金属内置物等。本研究通过SPECT-CT导引进行<sup>125</sup>I粒子植入, 与常规CT相比, SPECT-CT可通过1次扫描获得SPECT、CT图像, 首先通过全身扫描确定粒子所在部位, 随后通过局部SPECT-CT扫描明确粒子解剖部位, SPECT可显像<sup>125</sup>I粒子发射出的射线, 能显示出粒子具体分布位置, 采用局部显像有助于减少CT扫描的范围, 采用图像融合得出<sup>125</sup>I粒子在肿瘤内的具体分布情况, 且检测过程中无需外加射线, 可减少射线对患者的损伤<sup>[23]</sup>。

文献报道指出, 甲状腺肿瘤血管生成良好, 是肿瘤生长、浸润、转移的基础, VEGF表达增加驱动肿瘤血管形成, 是增加肿瘤内血流供应、促进癌细胞侵袭转移的重要因子<sup>[24]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 可刺激血管内皮生长因子分泌、释放, 促进血管内皮细胞增殖及血管生成, 且能增加微血管通透性, 为肿瘤细胞转移、浸润等<sup>[25]</sup>。Ang-2同样具有促进新生血管生成的作用, 可刺激肿瘤组织浸润性生长<sup>[26]</sup>。vWF是一种血管活性分子, 可通过介导血管内皮下胶原和血小板黏附作用促进肿瘤血管生成, 其水平升高是甲状腺癌预后差的因素之一<sup>[27]</sup>。本研究发现, SPECT-CT导引<sup>125</sup>I粒子植入治疗能进一步下调RAIR-DTC患者血清HIF-1 $\alpha$ 、Ang-2、VEGF、vWF水平, 提示其能更有效抑制肿瘤内血管生成, 从而抑制肿瘤的恶性生物学行为, 改善治疗效果。此外, 本研究还发现SPECT-CT导引<sup>125</sup>I粒子植入能进一步改善患者血清miR-335、MDC、miR-130b水平, 其中miR-335表达与DTC患者的复发密切相关, 具有预测肿瘤复发的作用<sup>[28]</sup>。MDC是一种能够诱导细胞定向运动的低相对分子质量蛋白质, 具有促进肿瘤细胞的侵袭和转移的作用<sup>[29]</sup>。miR-130b在RAIR-DTC患者体内表达明显降低, 可能是一种抑癌基

因,与甲状腺肿瘤发生有一定关联<sup>[30]</sup>。由此可见SPECT-CT导引<sup>125</sup>I粒子植入治疗可通过调节患者miR-335、MDC、miR-130b表达水平这一作用机制抑制肿瘤进展。此外,本研究还发现,采用SPECT-CT导引<sup>125</sup>I粒子植入治疗RAIR-DTC的不良反应发生率明显低于常规放化疗,且能进一步减轻患者疼痛程度,提示其安全性、可行性更高,更适用于RAIR-DTC的治疗。

综上可知,SPECT-CT导引<sup>125</sup>I粒子植入在RAIR-DTC治疗方面具有较高有效性及安全性,能有效下调患者血清肿瘤标志物血清浓度,抑制肿瘤新生血管,有效控制疾病进展,具有较高临床应用价值。但受样本量较少的局限,本研究结果可能存在一定偏倚,今后仍需纳入更多样本,以进一步提高研究结果的准确性。

## 参考文献

- [1] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会. 甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识(2017版)[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(1): 7-13.
- [2] Klubo-Gwiedzinska J, Auh S, Gershengorn M, et al. Association of thyrotropin suppression with survival outcomes in patients with intermediate-and high-risk differentiated thyroid cancer[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(2): e187754.
- [3] 葛华, 陈文新, 林志毅, 等. 抗甲状腺球蛋白抗体动态监测在<sup>131</sup>I治疗分化型甲状腺癌患者预后中的价值[J]. 福建医科大学学报, 2018, 52(4): 261-264, 280.
- [4] Zerdoud S, Giraudet A L, Lebouilleux S, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French societies of nuclear medicine, endocrinology, pathology, biology, endocrine surgery and head and neck surgery[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2017, 78(3): 162-175.
- [5] 张文文, 郝珊瑚, 王治国, 等. <sup>125</sup>I粒子植入治疗<sup>131</sup>I难治性分化型甲状腺癌淋巴结转移的临床价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(1): 9-13.
- [6] 郭晔, 梁军, 吕静, 等. 碘难治性分化型甲状腺癌靶向药物不良反应管理专家共识(2018年版)[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(6): 545-553.
- [7] 杜随, 梁岩松, 牛书雷, 等. <sup>125</sup>I粒子植入治疗肺癌并发症的临床观察[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27(11): 54-57.
- [8] 崔崧, 王玮, 米振国, 等. <sup>125</sup>I粒子植入联合内分泌治疗对中高危高龄前列腺癌患者的治疗效果分析[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(12): 2147-2148.
- [9] 中国临床肿瘤学会(CSCO)甲状腺癌专家委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 等. 碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理共识(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(6): 476-480.
- [10] 李玉芝, 鲍扬滴, 孙峰, 等. 恩度和沙利度胺联合XELOX一线治疗晚期结直肠癌的效果观察[J]. 中国综合临床, 2019, 35(5): 436-440.
- [11] Haugen B R, Alexander E K, Bible K C, 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.
- [12] 王薇, 别克扎提·再孜提汗, 庄绪娟, 等. 氯诺昔康注射剂用于全腔镜甲状腺癌根治术患者术后镇痛的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(11): 1318-1320, 1341.
- [13] 程凌霄, 陈立波. <sup>131</sup>I难治性分化型甲状腺癌的再分化治疗[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1): 35-42.
- [14] 陈志军, 谭丽玲, 粟宇, 等. <sup>125</sup>I粒子植入治疗难治性甲状腺癌骨转移临床应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(1): 14-16.
- [15] 李敏, 文鹏, 钱秋琴, 等. 碘-125粒子植入治疗碘难治性分化型甲状腺癌淋巴结转移灶的临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(2): 122-127.
- [16] 苑德月, 高贞, 杨智杰, 等. <sup>125</sup>I粒子植入治疗难治性甲状腺癌的疗效与安全性[J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(4): 297-300.
- [17] Lu W, Du P, Yang C, et al. The effect of computed tomography-guided <sup>125</sup>I radioactive particle implantation in treating cancer and its pain[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2018, 33(5): 176-181.
- [18] 吉喆, 姜玉良, 郭福新, 等. 三维打印共面坐标模板联合CT引导<sup>125</sup>I粒子植入治疗胸部恶性肿瘤的剂量学评价[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(1): 4-8.
- [19] Chen W, Fang X M, Wang X, et al. Preliminary clinical application of integrated <sup>125</sup>I seeds stents in the therapy of malignant lower biliary tract obstruction[J]. J Xray Sci Technol, 2018, 26(5): 865-875.
- [20] 陈磊, 郑传胜. 碘<sup>125</sup>粒子植入联合其它疗法在各期肝癌治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(9): 910-913.
- [21] Hasimu A, Gu J P, Ji W Z, et al. Comparative study of percutaneous transhepatic biliary stent placement with or without Iodine-125 seeds for treating patients with malignant biliary obstruction[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28(4): 583-593.
- [22] 李小东, 郑广钧, 徐勇, 等. 影像引导提高粒子植入治疗增益比的质量保证[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(1): 22-28.
- [23] 刘利军, 郭振山, 胡敏. 应用SPECT与CT融合图像检测<sup>125</sup>I粒子在靶器官中分布情况的价值[J]. 内蒙古医学杂志, 2018, 50(12): 7-9.
- [24] 陈宏月, 李兴江. 甲状腺全切除术对甲状腺癌患者血清血管内皮生长因子, 可溶性Fas受体, 可溶性Fas受体配体mRNA表达的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(1): 96-98, 108.
- [25] 杨琳红, 王维峰, 范宗宪, 等. 低氧条件下鼻息肉细胞中HIF-1 $\alpha$ 基因对VEGF表达的影响[J]. 哈尔滨医药, 2018, 38(2): 35-37.
- [26] Ye K, Li J, Li X, et al. Ang1/Tie2 induces cell proliferation and migration in human papillary thyroid carcinoma via the PI3K/AKT pathway[J]. Oncol Lett, 2018, 15(1): 1313-1318.
- [27] 祝青, 杨世艳, 辛超, 等. 甲状腺癌患者超声弹性成像参数应变率比值与癌细胞生长及血管新生的关系[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(8): 676-679.
- [28] 张桂欣, 彭丽君, 陶可涛, 等. 血清microRNA-335对根治术并碘<sup>131</sup>I治疗的分化型甲状腺癌预后判断的临床价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(17): 3338-3341, 3256.
- [29] 蒋雯, 宋影春, 罗琼, 等. 趋化因子水平变化在预测分化型甲状腺癌病情进展中的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(5): 288-293.
- [30] 李德宇, 李娜, 李文亮, 等. miR-130b与碘难治性分化型甲状腺癌的关系研究[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(4): 368-373.

(收稿日期: 2021-01-08)