

## • 实验研究 Experimental research •

能谱 CT 早期评价  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗胰腺癌效果实验研究

胡曙东, 谌业荣, 刘 玉, 宋 琦, 林晓珠, 王忠敏, 陈克敏

**【摘要】 目的** 探讨能谱 CT 成像早期评价  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入治疗胰腺癌效果的应用价值。**方法** 人原位胰腺癌 BxPC-3 细胞株接种于 16 只 BABL/c 裸鼠四肢偏背侧皮下, 成瘤 1~1.5 cm; 分别植入  $^{125}\text{I}$  粒子(实验组,  $n=8$ )和空载粒子(对照组,  $n=8$ ), 2 周后行能谱 CT 平扫及多期相(10 s、25 s、60 s)增强扫描, 获取多期相系列图像。测量瘤体对比噪声比(CNR)和碘浓度(IC), 得出瘤体标准化碘浓度(nIC)。瘤体免疫组化染色后, 分析瘤体组织内微血管密度(MVD), nIC 与 MVD 相关性。**结果** 实验组各期相(10 s、25 s、60 s)瘤体 nIC 值均低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 实验组 MVD 计数低于对照组, 差异有显著统计学意义( $t=5.957, P<0.01$ ); 各期相 nIC 与 MVD 均存在正线性相关(分别为  $r=0.63, P<0.000 1; r=0.51, P=0.002; r=0.48, P=0.001 7$ )。**结论** 能谱 CT 是监测  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入治疗胰腺癌效果的有效方法。

**【关键词】**  $^{125}\text{I}$  粒子; 短距离放疗; 计算机体层摄影; 能谱成像; 胰腺癌; 微血管密度

中图分类号: R 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-12-1093-04

**Application of spectral CT imaging in making early evaluation of the effect of  $^{125}\text{I}$  particle interstitial brachytherapy for pancreatic carcinoma: an experimental study** HU Shu-dong, CHEN Ye-rong, LIU Yu, SONG Qi, LIN Xiao-zhu, WANG Zhong-min, CHEN Ke-min. Department of Radiology, Affiliated Renmin Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu Province 212002, China

Corresponding author: WANG Zhong-min, E-mail: wzm0722@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the application of spectral CT imaging in evaluating the early therapeutic response of  $^{125}\text{I}$  seed interstitial brachytherapy for pancreatic carcinoma in experimental nude mice. **Methods** BxPC-3 human pancreatic cancer cell xenografts were subcutaneously inoculated at the dorsal part of the limbs in 16 BABL/c nude mice. When the tumor developed to the size of 1–1.5 cm, the tumor-bearing mice were randomly divided into the study group ( $n=8$ , receiving implantation of  $^{125}\text{I}$  seeds of 1.0 mCi) and the control group ( $n=8$ , receiving implantation of ghost shell particles of 0 mCi). Two weeks after the procedure, plain spectral CT scan as well as enhanced multiphase (10 s, 25 s and 60 s) spectral CT scan were performed to obtain multi-phasic image series. The contrast-to-noise ratio (CNR) and iodine concentration (IC) inside the lesions were determined, and the normalized iodine concentrations (nIC) of tumor were thus obtained. Immunohistochemical staining of tumor was used to measure microvessel density (MVD) within the tumor; the correlation between nIC and MVD was analyzed. **Results** The lesion's nICs measured on each of three phases (10 s, 25 s and 60 s) in the study group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). MVD count in the study group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $t=5.957, P<0.01$ ). A parallel linear correlation existed between nIC obtained from each phase of three phases and MVD count ( $r=0.63, P<0.000 1; r=0.51, P=0.002$ ; and  $r=0.48$ ,

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.12.014

基金项目: 国家自然科学基金(81271682、31270897、181401455)、上海市科委生物医药重点项目(ZK2012A20)、镇江市科技支撑(社会发展)计划(SH2013083)、江苏大学临床医学科技发展基金(JLY20140014)

作者单位: 212002 镇江 江苏大学附属人民医院放射科(胡曙东、谌业荣); 上海交通大学医学院附属第九人民医院放射科(刘 玉); 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科(宋 琦、林晓珠、王忠敏、陈克敏)

通信作者: 王忠敏 E-mail: wzm0722@hotmail.com

$P=0.0017$  for 10 s, 25 s and 60 s phases respectively). **Conclusion** Spectral CT imaging is an effective method for evaluating the therapeutic effect of  $^{125}\text{I}$  seed interstitial brachytherapy for pancreatic carcinoma of experimental mice.(J Intervent Radiol, 2015, 24: 1093-1096)

**【Key words】**  $^{125}\text{I}$  seed; brachytherapy; tomography, X-ray computed; spectral imaging; pancreatic carcinoma; microvessel density

胰腺癌恶性度高,临床确诊时大多已进入晚期,仅 10%~30%有手术机会,5 年生存率低于 5%,在胰腺癌发生机制及早期诊断问题未解决前,很难获得最佳治疗效果<sup>[1-3]</sup>。目前最现实的临床思路是整合现有胰腺癌治疗手段,开展综合治疗模式研究<sup>[4]</sup>。有多篇国内外文献报道采用 B 超或 CT 引导穿刺、术中定向植入及超声内镜引导下穿刺等方式植入  $^{125}\text{I}$  粒子治疗胰腺癌,是有效的姑息性治疗手段之一<sup>[5-6]</sup>。 $^{125}\text{I}$  粒子含有金属粒子,给常规 CT、MRI 等影像学检查带来困难,是临床随访及评估难题之一。

能谱 CT 成像开辟了全新成像模式,引入物质能谱分析,能进行物质分离,生成新的基础物质如碘、水等的密度图像,进行定性诊断和定量分析,具有常规 CT 所没有的影像学检查功能,可为实验研究和临床应用提供更多、更全面的物质组成及微血管形成、微循环变化信息,为医学影像学提供先进手段和开放平台<sup>[7-10]</sup>。本研究以胰腺癌荷瘤裸鼠模型作为  $^{125}\text{I}$  粒子植入治疗对象,采用多参数能谱 CT 成像技术对治疗效果作早期定性和定量分析,为临床推广  $^{125}\text{I}$  粒子治疗胰腺癌提供可靠的理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象及材料

人原位胰腺癌 BxPC-3 细胞株受赠于上海瑞金医院消化内科研究所。实验动物 BABL/c 雄性裸鼠 16 只(购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,均获国家动物品系合格证),5 周龄,体重 20 g(20±0.6 g),饲养于上海交通大学 Med-X 研究院动物实验中心无特定病原体(SPF)级屏障系统环境下。 $^{125}\text{I}$  粒子(上海欣科医药有限公司)为体积 4.5 mm×0.8 mm 圆柱形,生物半衰期为 59.6 d,辐射 X 射线 27.4~31.4 keV,γ 射线 35.5 keV,与人体组织相容性好。

### 1.2 人胰腺癌裸鼠移植瘤模型建立和分组

取对数生长期 BxPC-3 细胞,调定细胞密度至  $2\times 10^7/\text{ml}$ ,于 BABL/c 裸鼠四肢背侧皮下注射 200 μl 细胞悬液,2~3 周肿瘤生长至长径 1~1.5 cm;随机分为实验组(植入 0.5 mCi  $^{125}\text{I}$  粒子源 1 粒)和对照组(空

载粒子 1 粒,无放射学活性),每组 8 只,治疗时间为 2 周。

### 1.3 扫描方法和图像分析

采用 Discovery CT750 HD 型能谱 CT 系统(美国通用电气公司)宝石能谱成像(GSI)扫描模式。麻醉成功后,经裸鼠尾静脉注射含有非离子型碘对比剂碘帕醇(300 mgI/ml)的生理盐水混合溶液(生理盐水、对比剂各 50%)0.1 ml(0.02 ml/s,注射时间 5 s),作能谱 CT GSI 平扫和多期相(10、25、60 s)增强扫描(参数:管电流 640 mA,X 线球管旋转速度 0.5 s/转,扫描野 20.0 cm,层间距、层厚均为 0.625 mm;螺距 0.984,探测器覆盖范围 20 mm,矩阵 512×512),图像均传至 AW4.4 后处理工作站;划定瘤体感兴趣区(ROI),尽可能包含肿瘤实体强化部分,避开肿瘤内出血坏死区域、 $^{125}\text{I}$  所致伪影区域<sup>[7-8]</sup>;同样方法划定同期同层面邻近肌肉组织 ROI,注意避开  $^{125}\text{I}$  所致伪影区域;在碘基图中测得病灶和邻近肌肉组织碘浓度(IC,mg/cc)。为了最小化受试对象间、扫描时间与 IC 间差异性,病灶 IC 被同期同层面肌肉 IC 均一化,标记为标准化碘浓度(nIC,nIC=病灶 IC/肌肉 IC)。为了保证检测准确性,所有检测在不同层面重复 3 次,最后取平均值。

### 1.4 病理标本处理

处死裸鼠后取肿瘤组织,放入 10%福尔马林溶液中。取材、固定、冲洗、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、染色和封固处理后,采用 EliVision plus 即用型免疫组化试剂盒标记 CD34,计数瘤体组织内微血管密度(MVD)<sup>[11]</sup>——先在 100 倍光镜下全面观察切片以确定肿瘤新生血管最密集区域(棕黄色染色密集区域),然后在 200 倍视野下确定棕黄色单个内皮细胞或含 3 个以上内皮细胞的细胞簇丛,作为一个微血管计数;每个切片计数 5 个视野,取均值计算 MVD。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。数据用配对样本  $t$  检验、Spearman 相关性分析,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 能谱 CT 成像特征

70 KeV 单能量图像下,最佳对比噪声比(CNR)分析技术可更清晰地显示  $^{125}\text{I}$  粒子及邻近组织,去除硬化伪影(图 1①~③);平扫显示实验组瘤体中心及  $^{125}\text{I}$  粒子周围有明显坏死囊变,动态增强扫描见瘤体实体部分逐渐强化(图 1④~⑥),对照组瘤体呈软组织密度,肿瘤液化坏死不明显。

实验组碘基图显示活性实体瘤碘剂沉积明显,水基图显示瘤体中心及  $^{125}\text{I}$  粒子周围明显坏死囊变,伪彩图显示活性实体瘤血供特点,可见活性实体瘤、瘤体中心及  $^{125}\text{I}$  粒子周围明显坏死囊变区碘含量散点图中碘基值分布趋势明显不同(图 1⑦~⑩)。

### 2.2 能谱 CT 定量分析

根据肿瘤 IC 除以同期同层面肌肉 IC 公式,获取实验组和对照组多期相增强扫描 nIC 值,即注入对比剂后 10 s 分别为  $0.271\pm 0.029$ 、 $0.481\pm 0.037$ ,注入对比剂后 25 s 分别为  $0.390\pm 0.051$ 、 $0.748\pm 0.127$ ,注入对比剂后 60 s 分别为  $0.507\pm 0.062$ 、 $0.918\pm$

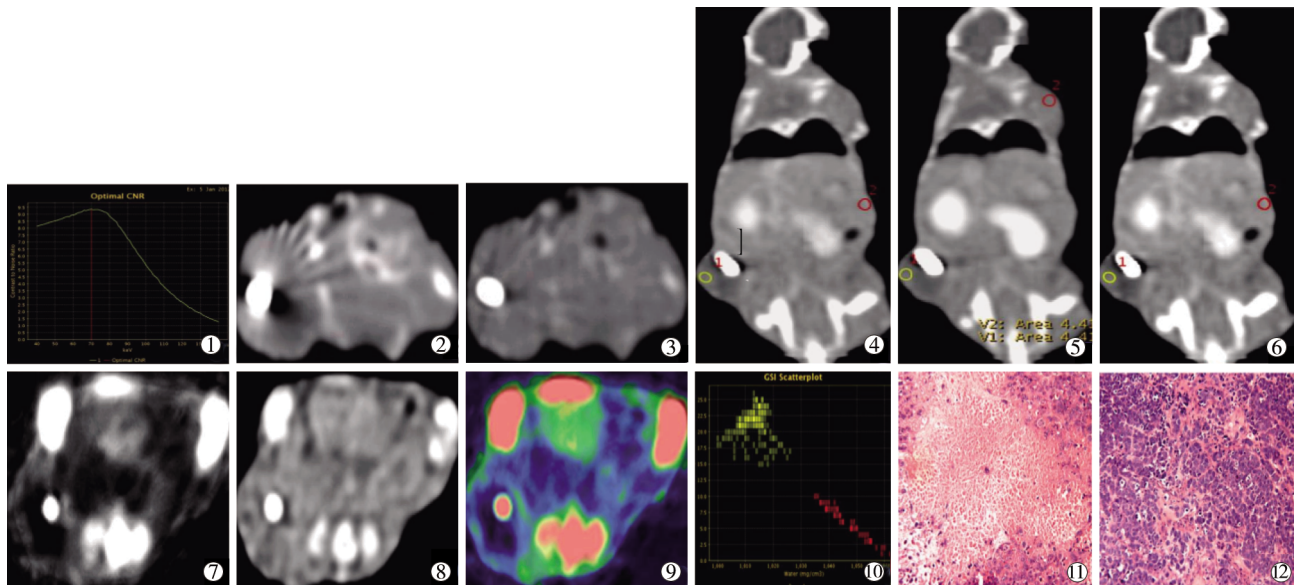
$0.179$ , 两组各期相肿瘤 nIC 值差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表 1)。

表 1 实验组和对照组肿瘤多期相增强扫描后 nIC 值

组别	注入对比剂后 10 s	注入对比剂后 25 s	注入对比剂后 60 s
实验组	$0.271\pm 0.029$	$0.390\pm 0.051$	$0.507\pm 0.062$
对照组	$0.481\pm 0.037$	$0.748\pm 0.127$	$0.918\pm 0.179$
t 值	7.736	4.182	3.756
P 值	<0.000 1	0.000 6	0.001 4

### 2.3 病理学检查及 nIC 和 MVD 相关性分析

病理学检查 HE 染色显示  $^{125}\text{I}$  粒子治疗移植瘤有效,实验组瘤体中心及  $^{125}\text{I}$  粒子周围见大片液化坏死囊变区,无正常胰腺癌细胞,癌细胞结构破坏,胞核溶解,呈均质、红染表现,残存瘤体内侧见有残存胰腺癌细胞,癌细胞排列较松散,胞质减少,呈嗜伊红状,核固缩,残存瘤体外侧细胞排列开始紧密,并可见散在的核固缩瘤细胞(图 1⑪);对照组移植瘤内无明显或有少许液化坏死囊变区,胰腺癌细胞呈巢片状排列,癌细胞紧密,核大深染,有较多核分裂像,其内分布较多血管(图 1⑫)。



①垂直红线所对应横坐标值,即为最佳 KeV 值;②混合能量图像显示  $^{125}\text{I}$  粒子伪影明显,邻近组织不能显示;③70 KeV 最佳单能量图像清晰地显示  $^{125}\text{I}$  粒子及邻近组织;④~⑥70 KeV 单能量图像下,实验组瘤体坏死囊变部分显示较多,瘤体实体部分随时间延迟逐渐强化;⑦碘基图显示实验组活性实体瘤部分碘剂沉积明显;⑧水基图显示实验组瘤体中心及  $^{125}\text{I}$  粒子周围坏死囊变明显;⑨伪彩图显示实验组活性实体瘤部分血供特点和坏死区域;⑩散点图显示实验组活性实体瘤部分、瘤体中心及  $^{125}\text{I}$  粒子周围坏死囊变的碘基值分布趋势明显不同;⑪HE 染色瘤体光镜( $\times 100$ )下,实验组瘤体中央及  $^{125}\text{I}$  粒子周围见大片液化坏死囊变区,坏死灶周围细胞稀疏;⑫HE 染色瘤体光镜( $\times 100$ )下,对照组瘤体中央无明显或有少许液化坏死囊变区,肿瘤细胞密集

图 1 能谱 CT 检测成像特征及 HE 染色图示

MVD 计数在实验组为  $15.91\pm 5.83$ , 对照组为  $39.62\pm 9.63$ , 差异有显著统计学意义( $t=5.957$ ,  $P<0.01$ ), 表明  $^{125}\text{I}$  粒子植入明显抑制和破坏肿瘤血管形成。

多期相(注入对比剂后 10 s、25 s、60 s)nIC 与 MVD 相关性分析显示,均存在正线性相关(分别为  $r=0.63$ ,  $P<0.000 1$ ;  $r=0.51$ ,  $P=0.002$ ;  $r=0.48$ ,  $P=0.001 7$ )。

### 3 讨论

$^{125}\text{I}$  粒子组织间植入是一种姑息性治疗肿瘤的新兴放射治疗手段,具有肿瘤靶区剂量分布均匀、操作简便准确、创伤小等特点,能有效缓解患者疼痛并控制肿瘤局部复发,显著延长生存期,提高生活质量<sup>[4-6]</sup>。 $^{125}\text{I}$  粒子因含有金属粒子而产生伪影,导致患者术后 CT 复查及随访产生困难。

能谱 CT 成像引入了物质单能量成像和能谱分析功能,GSI 成像可将复杂的 X 线衰减线性化,可以 80、140 kVp 在 0.5 ms 内快速交替切换,通过计算解析出不同的单能量图像(40~140 keV 共 101 个连续 keV 能量图像),最佳单能量图像可提高病灶显示效果<sup>[7-8,10]</sup>。GSI 扫描模式可明显降低图像金属粒子伪影问题,弥补常规 CT 缺陷,为金属物置入术后 CT 疗效评估和随访提供了可能。GSI 成像能进行物质分离,生成基础物质如碘、水、钙等新的密度图像,在碘基图中测得病灶碘浓度,从而一定程度上反映活体组织微循环变化和血流灌注量,用于定量分析,为实验研究和临床应用提供更多、更全面的物质组成及微血管形成信息,因此对肿瘤随访评估优于单纯 CT 测量<sup>[7-8,10-13]</sup>。本研究采用最佳 CNR 分析技术,在 70 KeV 单能量图像下,更清晰地显示了  $^{125}\text{I}$  粒子及邻近组织,去除多数硬化伪影;碘基图显示了活性实体瘤体部分碘剂明显沉积,反映其组织血供水平,与病理表现一致;水基图显示了瘤体中心及  $^{125}\text{I}$  粒子周围明显坏死囊变,含水量增加,与实验组病理表现一致,胰腺癌细胞结构破坏,呈均质、红染表现。能谱 CT 基物质图像密度高低由定量指标反映,目前临床上最为常用的基物质是水-碘基物质对<sup>[7-8,10]</sup>。碘是 CT 对比剂最主要成分,碘基图像能反映对比增强后被检活性实体瘤内碘浓度含量,从而间接反映其组织血供状况,临床应用非常广泛<sup>[7-8,10-12]</sup>。本研究中  $^{125}\text{I}$  粒子植入胰腺癌实验组和对照组肿瘤碘含量差异有统计学意义( $P<0.05$ )。nIC 是评估胰腺癌治疗效果的指标,与胰腺癌血管改变相关,本研究显示实验组 nIC 高低与  $^{125}\text{I}$  粒子抗肿瘤效应相关性明显低于对照组。新生血管形成是肿瘤血管生成和增殖的必需条件,MVD 则可反映肿瘤血管生成程度,是早期提示胰腺癌发生发展、术后复发、预后的可靠指标之一,与 CT 强化模式和方式有关<sup>[13-14]</sup>。本研究显示,实验组和对照组肿瘤碘含量及定量分析结果与病理表现和免疫组化检测结果相一致,实验组  $^{125}\text{I}$  粒子组织间植入后瘤体中心及  $^{125}\text{I}$  粒子周围坏死囊变区 MVD 明显减少,表明  $^{125}\text{I}$  粒子治疗移植瘤的有效性。

总之,能谱 CT 可有效地评估  $^{125}\text{I}$  粒子植入胰腺癌荷瘤裸鼠后的治疗效果,其单能量图像明显降低图像金属硬化伪影,能更清晰地显示  $^{125}\text{I}$  粒子及邻近组织;其物质分析功能可定量检测碘浓度,反映活体组织微循环变化和血流灌注量,为组织定性诊断提供帮助,从而为临床推广应用  $^{125}\text{I}$  粒子治疗胰腺癌提供可靠的实验基础和理论依据。

### [参考文献]

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63: 11-30.
- [2] Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17: 867-897.
- [3] Michl P, Gress TM. Current concepts and novel targets in advanced pancreatic cancer[J]. Gut, 2013, 62: 317-326.
- [4] 朱玲,丛林,赵玉沛.胰腺癌的放射治疗进展[J].中华肝胆外科杂志, 2011, 17: 944-947.
- [5] Wang ZM, Liu Y, Liu FJ, et al. Clinical efficacy of CT-guided iodine-125 seed implantation therapy in patients with advanced pancreatic cancer[J]. Eur Radiol, 2010, 20: 1786-1791.
- [6] Chiumento C, Montagna A, Clemente S, et al. A retrospective analysis after low-dose-rate prostate brachytherapy with permanent  $^{125}\text{I}$  seed implant: clinical and dosimetric results in 70 patients [J]. Tumori, 2011, 97: 335-340.
- [7] 林晓珠,沈云,陈克敏. CT 能谱成像的基本原理与临床应用研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45: 798-800.
- [8] 惠萍,王新江,崔志鹏,等. CT 能谱成像在消除金属移植伪影中的应用价值[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45: 740-742.
- [9] Matsumoto K, Jinzaki M, Tanami Y, et al. Virtual monochromatic spectral imaging with fast kilovoltage switching: improved image quality as compared with that obtained with conventional 120-kVp CT[J]. Radiology, 2011, 259: 257-262.
- [10] Lv P, Lin XZ, Li J, et al. Differentiation of small hepatic hemangioma from small hepatocellular carcinoma: recently introduced spectral CT method[J]. Radiology, 2011, 259: 720-729.
- [11] Pang LF, Zhang H, Lu W, et al. Spectral CT imaging of myocardial infarction: preliminary animal experience[J]. Eur Radiol, 2013, 23: 133-138.
- [12] Pan Z, Pang L, Ding B, et al. Gastric cancer staging with dual energy spectral CT imaging[J]. PLoS One, 2013, 8: e53651.
- [13] Hata H, Mori H, Matsumoto S, et al. Fibrous stroma and vascularity of pancreatic carcinoma: correlation with enhancement patterns on CT[J]. Abdom Imaging, 2010, 35: 172-180.
- [14] Yoon SH, Lee JM, Cho JY, et al. Small ( $\leq 20$  mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT[J]. Radiology, 2011, 259: 442-452.

(收稿日期:2015-05-26)

(本文编辑:边 倩)