I-125粒子植入改善接受抗PD-1联合化疗的胰腺癌患者的预后

闵 科▲ 蒋嘉萍▲ 王维民 王云帆 汤月华 陈 红 姚 强 金 俊△
(江苏大学附属宜兴医院肿瘤科 宜兴 214200)

【摘要】 **目的** 评估接受I-125粒子植入联合抗PD-1单克隆抗体+化疗的晚期胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma,PDAC)患者的预后和安全性。**方法** 回顾性分析2021年1月至2023年6月于江苏大学附属宜兴医院接受抗PD-1联合化疗治疗的Ⅳ期转移性PDAC患者,根据是否接受I-125粒子植入分为:I-125粒子植入联合抗PD-1单克隆抗体和化疗组(I-125 seed implantation+anti-PD-1 monoclonal antibody+chemotherapy group,IPC组),抗PD-1单克隆抗体和化疗组(anti-PD-1 monoclonal antibody+chemotherapy group,PC组)。随访时间为2~24个月,中位随访时间为9个月。结合外周血生物标志物分析患者的预后。通过流式细胞术初步分析不同治疗组患者的外周淋巴细胞亚群。**结果** 共纳入13名患者,其中IPC组5名,PC组8名。IPC组的无进展生存期(progression-free survival,PFS)和总生存期(overall survival,OS)明显长于PC组。IPC组的治疗安全性和不良反应在可控范围内。中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio,NLR)和CD4/CD8比值表明IPC患者的预后更好。与PC组患者相比,IPC组的患者治疗后的调节性T细胞(regulatory T cells,Treg)和活化的调节性T细胞(active regulatory T cells,aTreg)水平降低。**结论** 治疗中植入I-125粒子可改善接受抗PD-1单克隆抗体+化疗的晚期PDAC患者的预后,且患者治疗后的循环aTreg细胞水平降低,联合治疗具有良好的安全性。

【关键词】 胰腺癌; I-125粒子; 免疫治疗; 放疗; 调节性T细胞(Treg)
【中图分类号】 R735.9,R730.51 【文献标志码】 A **doi**:10.3969/j.issn.1672-8467.2025.01.014

I-125 seed implantation improves the prognosis of pancreatic cancer patients treated with anti-PD-1 combined chemotherapy

MIN Ke▲, JIANG Jia-ping▲, WANG Wei-min, WANG Yun-fan, TANG Yue-hua, CHEN Hong, YAO Qiang, JIN Jun△
(*Department of Oncology, Yixing Hospital, Jiangsu University, Yixing* 214200, *Jiangsu Province, China*)

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the prognosis and safety of patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) who received I-125 seed implantation in treatment with anti-PD-1 monoclonal antibody+chemotherapy. **Methods** A retrospective analysis was conducted on patients with stage Ⅳ metastatic PDAC who received anti-PD-1 combined chemotherapy treatment at Yixing Hospital, Jiangsu University from Jan 2021 to Jun 2023. Patients were divided into two groups based on whether they received I-125 seed implantation: the I-125 seed implantation+anti-PD-1 monoclonal antibody+ Chemotherapy group (IPC group) and the anti-PD-1 monoclonal antibody+chemotherapy group (PC group). The follow-up period ranged from 2 to 24 months, with a median follow-up time of 9 months. The

无锡市卫健委科研重大项目(Z202311);无锡市卫健委科研青年项目(Q202168)
▲MIN Ke and JIANG Jia-ping contributed equally to this work
△Corresponding author E-mail: staff813@yxph.com
网络首发时间:2024-12-25 14:18:44 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20241224.1325.009

prognosis of patients was analysed in combination with peripheral blood biomarkers. The peripheral lymphocyte subsets of patients in different treatment groups were preliminarily analysed by flow cytometry. **Results** A total of 13 patients were included, with 5 in the IPC group and 8 in the PC group. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in the IPC group were significantly longer than those in the PC group. The treatment in the IPC group was relatively safe, adverse reactions were controllable. The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and CD4/CD8 ratio indicated that the prognosis of the IPC patients was better. The levels of regulatory T cells (Treg) and active regulatory T cells (aTreg) cells in the IPC patients were reduced after treatment compared with those of the PC patients. **Conclusion** The addition of I-125 seed implantation can improve the prognosis of patients with advanced PDAC who receive anti-PD-1 monoclonal antibody+chemotherapy, the post-treatment levels of patients' circulating aTreg cells are reduced, and the combination therapy has good safety.

【Key words】 pancreatic cancer; I-125 seed; immunotherapy; radiotherapy; regulatory T cells (Treg)

*** This work was supported by the Scientific Research Major Project of Wuxi Municipal Health Commission (Z202311) and the Scientific Research Youth Project of Wuxi Municipal Health Commission (Q202168).**

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是一种常见且严重的恶性肿瘤[1]。胰腺癌的总体5年生存率约为9%,而晚期PDAC的5年生存率仅为3%[2]。由于起病隐匿、易侵犯大血管及早期转移,大多数PDAC患者无法进行手术切除或术后快速进展[3]。目前,局晚期或转移性PDAC的主要治疗方法仍倾向于全身化疗。然而,由于化疗耐药、患者耐受性差以及缺乏指导特定化疗药物疗效的生物标志物,胰腺癌患者的生存率仍然较低[4]。

免疫检查点抑制剂已在多种晚期肿瘤中被证明非常有效。然而,大多数PDAC被认为是免疫学上的"冷"肿瘤,并对抗PD-(L)1治疗反应较差[5]。近期,有初步临床试验表明,化疗联合抗PD-1治疗的毒性是可耐受的,并且可以略微提高PDAC的疗效,但尚未取得令人振奋的结果[6-7]。因此有必要开展进一步研究,以优化化疗联合抗PD-1治疗的方案和顺序。放疗可以通过促进炎症因子和肿瘤抗原的释放来改善肿瘤免疫微环境[8]。临床前研究表明,PD-L1抑制剂可以增强PDAC对放疗或放化疗的反应,降低胰腺癌肝转移的风险[9]。I-125粒子植入治疗是晚期胰腺癌常用的局部放疗方法,其特点是不良反应可控,能迅速缓解局部疼痛[10]。有个案报道[11]记录了I-125粒子植入放疗联合PD-1抑制剂用于晚期肺癌的治疗,治疗效果良好且没有严重的不良反应。

由于缺乏关于I-125粒子与抗PD-1和化疗联合用于PDAC的研究,我们在单一机构进行了一项回顾性分析,评估I-125粒子联合抗PD-1和化疗在PDAC患者中的疗效和安全性,以期为晚期胰腺癌后线治疗找到更好的方案,并初步探究I-125粒子植入放疗联合免疫治疗方案中外周血生物标记物的变化情况。

资料和方法

研究对象 本研究为回顾性研究,选取2021年1月至2023年6月在江苏大学附属宜兴医院接受抗PD-1联合化疗治疗的Ⅳ期转移性PDAC患者。纳入标准:(1)既往至少接受过一线治疗的Ⅳ期转移性PDAC;(2)使用PD-1,并联合含替吉奥方案的化疗。排除标准:(1)未经过一线治疗;(2)既往治疗已对替吉奥耐药;(3)未能按时完成治疗;(4)未能按时接受CT检查;(5)其他活动性并发恶性肿瘤或患有其他严重疾病。所有患者均经病理诊断为PDAC。本研究经江苏大学附属宜兴医院伦理委员会批准(批准号:伦审2024科090-01),患者均知情同意。所有临床数据均从电子病历中获取。所有患者每2个月接受1次CT检查,并根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)评估疗效。主要终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。随访日期截至2023年9月,有2名患者存活。

分组　根据治疗期间是否接受I-125放射性粒子植入，将患者分为两组：I-125粒子植入+抗PD-1单克隆抗体+化疗组（I-125 seed implantation+anti-PD-1 monoclonal antibody+Chemotherapy group，IPC组），抗PD-1单克隆抗体+化疗（anti-PD-1 monoclonal antibody+chemotherapy group，PC组）。选择粒子活度为0.7 mCi的I-125粒子（北京原子高科股份有限公司）。使用粒子治疗计划系统（treatment planning system，TPS，北京天航科霖科技发展有限公司，国械注准20173704662），根据病灶大小，制定I-125粒子植入的术前计划，计划靶区（planning target volume，PTV）包括病灶总体积及其边缘约0.5～1 cm，PTV剂量为80～110 Gy，D90剂量为76～105Gy。植入过程：根据计划在CT引导下将粒子针穿刺至肿瘤部位，进行粒子植入，使粒子均匀分布在病灶内，1.0～1.5 cm^3分布1个粒子。术后再次进行三维CT重建，输入TPS以验证剂量，如有缺漏则补植。

血液样本采集和流式细胞术　我们预先在治疗前收集了胰腺癌患者的外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cells，PBMCs）。将血液通过Ficoll-Hypaque密度梯度离心分离PBMCs，并储存在液氮中。治疗前采集标本作为基线。治疗开始后2个月采集标本作为治疗后样本。将纳入研究的患者PBMCs解冻后，通过流式细胞术分析样本。使用单克隆抗体鉴定不同的T淋巴细胞亚群：CD45、CD3、CD4、CD25、CD127和CD45RA。CD45RA-CD4+T细胞被定义为活化的CD4+T细胞，CD25+CD127-CD4+T细胞被定义为调节性T细胞（regulatory T cells，Treg）；CD45RA-CD25+CD127-CD4+T细胞被定义为活化的调节性T细胞（active Regulatory T cells，aTreg）。

统计学分析　采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析，FlowJo 10软件分析流式细胞术数据，Kaplan-Meier生存曲线展示生存获益的差异。在设定阈值后，使用Fisher检验检测组间中性粒细胞-淋巴细胞比率（neutrophil-lymphocyte ratio，NLR）和CD4/CD8比率的差异。采用t检验比较淋巴细胞亚群。$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　　果

患者临床病理特征　本研究共纳入13例接受抗PD-1免疫治疗联合含S-1化疗的晚期胰腺导管腺癌患者，其中5名患者接受了I-125粒子植入联合抗PD-1治疗和化疗（IPC组），本组患者粒子植入的病灶均选择原发肿瘤或腹腔淋巴结转移灶，其余8名患者仅接受抗PD-1治疗和化疗（PC组）。两组患者的基线人口统计学和临床特征，包括年龄、性别、原发肿瘤部位、手术史以及基线CA199和CA125水平，具有可比性（表1）。所有患者均在一线化疗方案中采用以吉西他滨为基础的化疗方案（如单药吉西他滨、吉西他滨+紫杉醇等）。本研究中化疗方案的应用，两组均有2名患者接受单药S-1治疗，其余患者接受基于S-1的联合方案，如S-1+奥沙利铂或S-1+紫杉醇。两组在化疗方案方面没有显著差异。

表1　两组患者个人特征

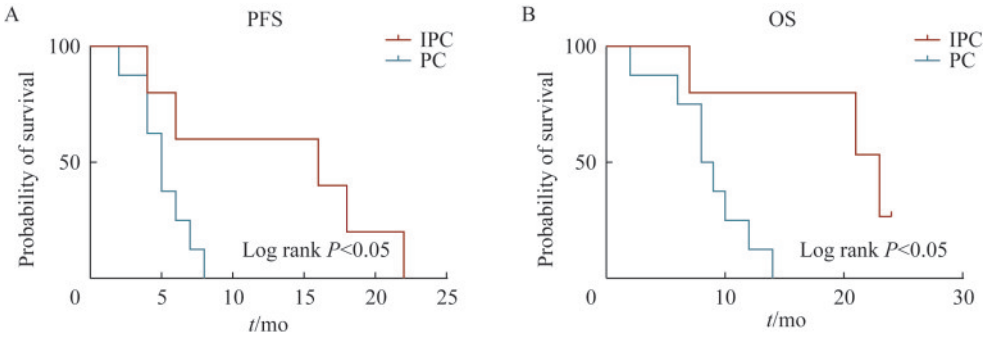
Tab 1　Characteristics of the patients in two groups

Variable	Group PC (n=8)	Group IPC (n=5)	P
Age (y)	70 (50-84)	73 (67-74)	0.58
Male/Female (n/n)	4/4	3/2	1.0
Performance status (0/1)	5/3	4/1	1.0
Tumor location (Tail/Head)	6/2	2/3	0.29
Surgical treatment (Yes/No)	3/5	1/4	1.0
Second-line/After second-line	3/5	4/1	0.27
CA19-9 (IU/L)	829 (4.43-21172)	112 (5.09-639.39)	0.31
CA125 (IU/L)	66.5 (21-906)	33.3 (3.9-96)	0.26

CA19-9：Carbohydrate antigen 19-9；CA125：Carbohydrate antigen 125.

生存分析　中位随访9个月（2～24个月）后，IPC组有2名患者仍然存活，而PC组的所有患者均已死亡。IPC组的中位PFS和中位OS分别为（18.00±1.53）个月和（23.00±6.77）个月，而PC组的中位PFS和中位OS分别为（5.00±0.69）个月和（8.00±1.41）个月。IPC组的PFS和OS显著高于PC组。Kaplan-Meier生存曲线也显示，IPC组的PFS和OS均显著高于PC组（PFS：P=0.037；OS：P=0.025）（图1）。

生物标记物　NLR与CD4/CD8比值是常用的预测肿瘤预后的生物标记物。收集两组患者治疗前后的血常规和淋巴细胞亚群情况来评估其NLR和CD4/CD8比值。根据Xiang等[12]的研究，NLR≤2.5的PDAC患者具有更好的OS和PFS。在本

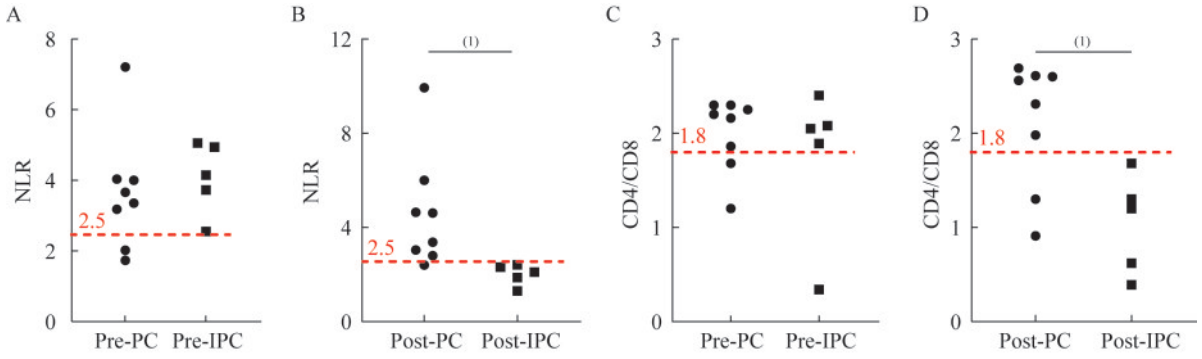


A: Kaplan-Meier curves of PFS in two groups of patients. B: Kaplan Meier curves of OS in two groups of patients.

图1 两组患者的生存曲线

Fig 1 Survival curves of the patients in two groups

研究中,IPC组和PC组之间的基线NLR无显著差异(P=0.487,图2A)。治疗开始2个月后,IPC组患者的NLR低于2.5,与PC组相比差异有统计学意义(P=0.005,图2B)。Yang等[13]研究表明,高CD4/CD8比值(≥1.8)是晚期胰腺癌患者的独立不良预后因素。在本研究中,IPC组和PC组之间的基线CD4/CD8无显著差异(P=1.000,图2C)。治疗开始2个月后,IPC组患者的CD4/CD8比值显著低于PC组,差异有统计学意义(P=0.021,图2D)。



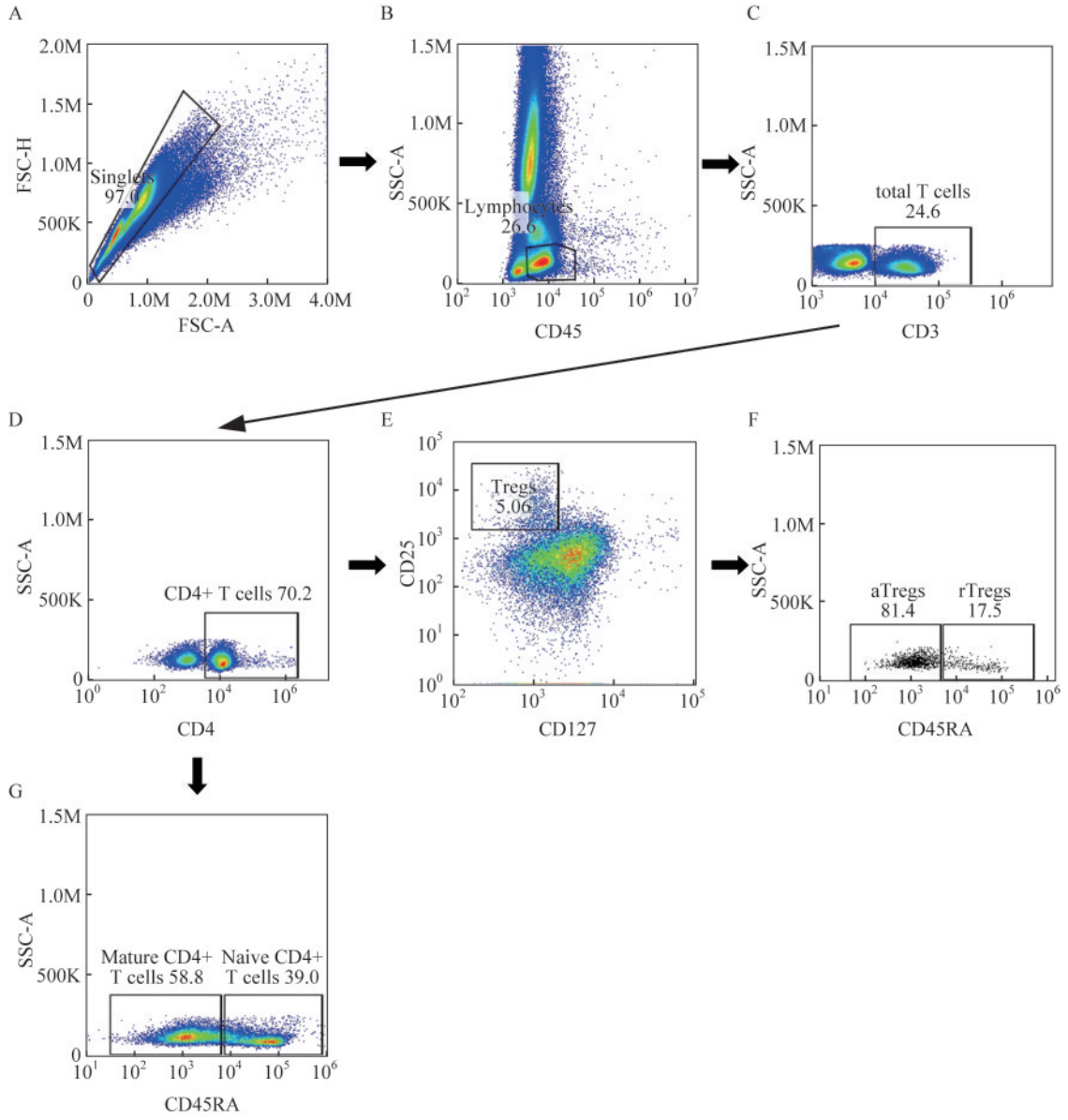
A: The NLR of two groups of patients before treatment; B: The NLR of two groups of patients after treatment; C: The CD4/CD8 of two groups of patients before treatment; D: The CD4/CD8 of two groups of patients after treatment. (1)P<0.05 between the two groups.

图2 患者治疗前后生物标记物的变化

Fig 2 Changes of biomarkers in patients before and after treatment

不良事件情况 IPC组患者最常见的治疗相关不良反应是白细胞减少(4/5);1名患者出现3~4级白细胞减少。此外,发热(2/5)、腹痛(3/5)和血小板减少(3/5)也是常见的不良反应,但均为1~2级。1名患者有轻度恶心呕吐和免疫相关不良反应,但未影响治疗过程。所有患者均未出现肠穿孔、胰腺炎和感染等严重不良反应。总体而言,治疗相关不良反应可控。

I-125粒子植入联合抗PD-1和化疗的患者PBMC的变化 治疗前收集胰腺癌患者的PBMCs,分析治疗前后外周血中CD4+T淋巴细胞的亚群(图3)后发现,IPC组治疗2个月后与基线相比,活化的CD4+T细胞(CD45RA-CD4+T细胞)数量增加(t=3.11,P=0.036),但在PC组中未观察到这种现象(t=0.083,P=0.44)(图4A)。更重要的是,与基线相比,IPC组治疗后的Tregs比例下降明显(t=4.286,P=0.013)。在两组基线接近的情况下,治疗后IPC组的Tregs比例明显低于PC组(t=3.218,P=0.008)(图4B)。对Tregs的进一步分层分析显示:与基线相比,IPC组治疗后的aTregs比例也明显下降(t=4.057,P=0.015);且治疗后IPC组的aTregs比例低于PC组(t=2.978,P=0.013)(图4C)。考虑到aTregs在Tregs中占大多数,推测Treg值的变化可能由aTregs的变化引起。



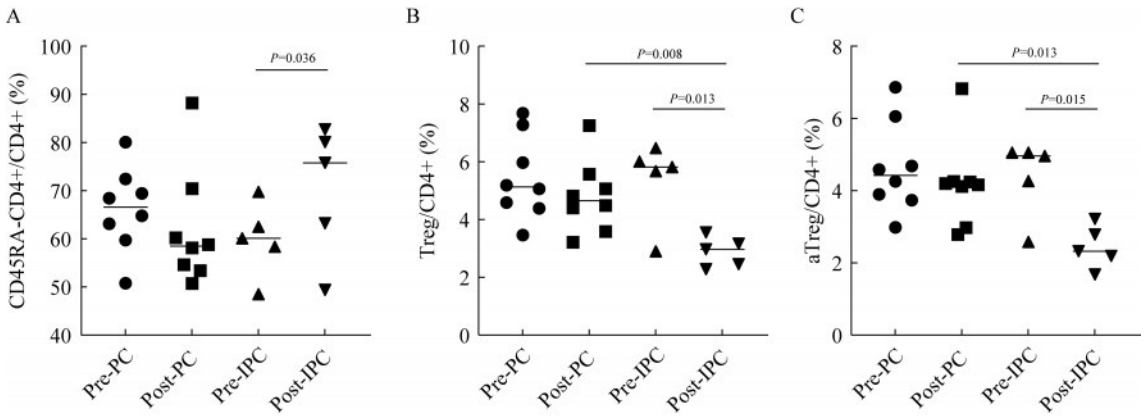
A-D: Gating strategy. Singlets based on deviation from the linear function in FSC-A/FSC-H →Lymphocytes on CD45/SCC-A→CD3+ T cells on CD3/SSC-A→ CD4+ T cells on CD4/SSC-A. E: Gated on CD4+ T cells, representative flow cytometry examples of CD25highCD127-CD4+ Treg cells. F: Gated on CD25highCD127-CD4+ Treg cells, representative flow cytometry examples of CD45RA-activated and CD45RA+ resting Treg cells. G: Gated on CD4+ T cells, representative flow cytometry examples of CD45RA-mature and CD45RA+ naïve CD4+ T cells.

图3　淋巴细胞亚群的门控策略

Fig 3　Gating strategies for lymphocyte subsets

讨　　论

由于PDAC独特的肿瘤微环境，免疫治疗在胰腺癌中尚未取得令人满意的治疗效果。尽管如此，针对胰腺癌免疫治疗的研究仍在积极推进。当前研究主要聚焦于两个方向：其一，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）与化疗的联合应用。临床前研究已初步揭示，此种联合策略可能促进CD8+T细胞浸润到胰腺癌组织中[14]。其二，ICIs与放疗结合的探索。在多种肿瘤类型中，此种联合已显示出令人欣喜的疗效。Azad等[9]研究表明，在高放疗剂量下，PD-L1抑制剂可显著延缓小鼠胰腺癌移植瘤的生长。高剂量放疗可能会使肿瘤新抗原暴露，从而激活免疫反应，使肿瘤微环境中淋巴细胞浸润增加。ICIs的加入可能有助于提



A: The proportion of activated CD4+ T cells in total CD4+ T cells in peripheral blood before and after treatment in two groups of patients. B: The proportion of Tregs in total CD4+ T cells in peripheral blood before and after treatment in two groups of patients. C: The proportion of aTregs in total CD4+ T cells in peripheral blood before and after treatment in two groups of patients.

图4 两组患者淋巴细胞亚群的比较

Fig 4 Comparison of lymphocyte subsets between the two groups of patients

高淋巴细胞的功能。尽管这些研究为PDAC的免疫治疗提供了新的视角,但寻找最有效的治疗方案仍需持续开展进一步的研究。因此,本研究提出了一种创新的三联疗法,即I-125粒子植入近距离放疗与抗PD-1单克隆抗体和化疗联合,使患者PFS和OS有可能得到延长。且I-125粒子植入能够实现对病变进行高剂量放疗的同时,最大限度确保周围器官的安全。已有研究[10]证实了I-125粒子植入在晚期胰腺癌中的安全性。我们的研究进一步支持了I-125粒子植入与抗PD-1单克隆抗体和化疗联合耐受性良好的观点。关于联合使用I-125粒子植入和抗PD-1单克隆抗体治疗肺癌的病例报告获得了良好的结果,3名患者均实现了完全或部分缓解[11]。这表明I-125粒子植入与抗PD-1单克隆抗体治疗之间可能存在潜在的协同作用,值得进一步研究。

我们的研究还观察到,在三联疗法治疗2个月后,外周血中的Treg细胞,特别是aTreg细胞显著减少。已知Tregs能够抑制抗肿瘤免疫反应,而在晚期胰腺癌患者中,外周血Tregs水平的降低与预后改善相关[15]。此外,Treg细胞的耗竭已被证实可以刺激和增强抗肿瘤反应[16]。

本研究存在一定的局限性。首先,这是一项单中心回顾性分析,样本量有限,不可避免地导致选择偏倚,治疗相关的不良反应也可能被低估。其次,本研究中使用了多种PD-1抑制剂,化疗方案不完全一致,影响了治疗过程的一致性。最后,所选的生物标志物未在大样本中进行验证,可能无法反映不同治疗组之间的真实预后差异。

基于本研究,I-125粒子植入、抗PD-1和含S-1的化疗联合可能为晚期胰腺癌患者提供更好的预后,且毒性可控。未来有必要对其潜在机制进行进一步深入研究,并在更大的样本中验证生物标志物的预后价值。

作者贡献声明 闵科,蒋嘉萍 实验设计,数据分析,论文撰写,数据管理。王维民,王云帆 数据分析,基金获取。汤月华,陈红,姚强 数据管理。金俊 实验设计,数据分析,论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, *et al*. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.

[2] KREBS N, KLEIN L, WEGWITZ F, *et al*. Axon guidance receptor ROBO3 modulates subtype identity and prognosis *via* AXL-associated inflammatory network in pancreatic cancer[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(16): e154475.

[3] MIZRAHI JD, SURANA R, VALLE JW, *et al*. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020, 395(10242): 2008-2020.

[4] NEVALA-PLAGEMANN C, HIDALGO M, GARRIDO-LAGUNA I. From state-of-the-art treatments to novel therapies for advanced-stage pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(2): 108-123.

[5] FENG M, XIONG G, CAO Z, *et al*. PD-1/PD-L1 and

immunotherapy for pancreatic cancer[J].*Cancer Lett*,2017,407:57-65.

[6] SHUI L, CHENG K, LI X, *et al*. Durable response and good tolerance to the triple combination of toripalimab, gemcitabine, and nab-paclitaxel in a patient with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Front Immunol*, 2020,11:1127.

[7] WEISS GJ,BLAYDORN L,BECK J,*et al*.Phase Ⅰb/Ⅱ study of gemcitabine, nab-paclitaxel, and pembrolizumab in metastatic pancreatic adenocarcinoma [J]. *Invest New Drugs*,2018,36(1):96-102.

[8] LAMBIN T, LAFON C, DRAINVILLE RA, *et al*. Locoregional therapies and their effects on the tumoral microenvironment of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*,2022,28(13):1288-1303.

[9] AZAD A, YIN LIM S, D'COSTA Z, *et al*. PD-L1 blockade enhances response of pancreatic ductal adenocarcinoma to radiotherapy [J]. *EMBO Mol Med*, 2017,9(2):167-180.

[10] LV WF, LU D, XIAO JK, *et al*. The side effects and complications of percutaneous iodine-125 seeds implantation under CT-guide for patients with advanced pancreatic cancer[J].*Medicine* (*Baltimore*),2017,96(52): e9535.

[11] SUI A, SONG H, YU H, *et al*. Clinical application of iodine-125 seed brachytherapy combined with anti-PD-1 antibodies in the treatment of lung cancer[J]. *Clin Ther*, 2020,42(8):1612-1616.

[12] XIANG ZJ, HU T, WANG Y, *et al*. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was associated with prognosis and immunomodulatory in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20201190.

[13] YANG C,CHENG H,LUO G,*et al*.The metastasis status and tumor burden-associated CA125 level combined with the CD4/CD8 ratio predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer: A new scoring system[J].*Eur J Surg Oncol*,2017,43(11):2112-2118.

[14] BROOKS J, FLEISCHMANN-MUNDT B, WOLLER N, *et al*. Perioperative, spatiotemporally coordinated activation of T and NK cells prevents recurrence of pancreatic cancer[J].*Cancer Res*,2018,78(2):475-488.

[15] LIU C,CHENG H,LUO G,*et al*.Circulating regulatory T cell subsets predict overall survival of patients with unresectable pancreatic cancer[J].*Int J Oncol*,2017,51(2): 686-694.

[16] NISHIKAWA H, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27: 1-7.

(收稿日期:2024-07-28; 编辑:王蔚)