

论 著

DCE-MRI在NSCLC诊断及分子靶向药物治疗效果评估中的应用

1.驻马店市中医院放射科

(河南 驻马店 463000)

2.驻马店市中心医院放射科

(河南 驻马店 463000)

3.驻马店市中医院介入科

(河南 驻马店 463000)

韩文梅^{1,*} 张文升² 袁书堂³

【摘要】目的 探究磁共振动态对比增强扫描(DCE-MRI)在非小细胞肺癌(NSCLC)诊断及分子靶向药物治疗效果评估中的应用。**方法** 选择2013年12月到2018年12月到医院就诊疑似NSCLC患者156例,其中经过确诊150例。所有患者均进行DCE-MRI检测,确诊患者进行分子靶向治疗,共治疗2个月。统计DCE-MRI的诊断效能、鳞癌与腺癌患者强化斜率(slope)及最大强化率(MER),并分析VEGF阳性组及阴性组slope及MER水平,以及有效组及无效组治疗前的MER、slope及廓清率(WR)。**结果** DCE-MRI的诊断准确率、灵敏度、特异度分别为98.08%、98.67%、83.33%。腺癌患者MER水平高于鳞癌患者($P<0.05$); VEGF阳性组患者MER、slope水平均高于阴性患者($P<0.05$);有效组患者MER、slope、WR水平均高于无效组患者($P<0.05$)。**结论** 采用DCE-MR诊断NSCLC的诊断效能较好,其在评估分子靶向治疗疗效中有一定价值。

【关键词】 磁共振动态对比增强扫描; 非小细胞肺癌; 分子靶向药物治疗

【中图分类号】 R445.2; R734.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.01.001

Application of DCE-MRI in the Diagnosis of NSCLC and Evaluation on Curative Effect of Molecular Targeted Drug

HAN Wen-mei^{1,*}, ZHANG Wen-sheng², YUAN Shu-tang³.

1.Department of Radiology, Zhumadian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhumadian 463000, Henan Province, China

2.Department of Radiology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, Henan Province, China

3.Department of Intervention, Zhumadian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhumadian 463000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To study the application of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in the diagnosis of NSCLC and evaluation on curative effect of molecular targeted drug. **Methods** During the period from December 2013 to December 2018, 156 patients with suspected NSCLC who were diagnosed in the hospital were enrolled. 150 of them were confirmed. All patients underwent DCE-MRI. The confirmed patients underwent molecular targeted therapy for 2 months. The diagnostic efficiency of DCE-MRI was statistically analyzed. The enhancement slope (slope) and maximal enhancement rate (MER) of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma patients were statistically analyzed. The levels of slope and MER in positive VEGF group and negative VEGF group were statistically analyzed. The MER, slope and washout ratio (WR) in effective group and ineffective group before treatment were statistically analyzed. **Results** The diagnostic accuracy, sensitivity and specificity of DCE-MRI were 98.08%, 98.67% and 83.33%, respectively. MER level of adenocarcinoma patients was higher than that of squamous cell carcinoma patients ($P<0.05$). MER and slope levels of positive VEGF group were higher than those of negative VEGF group ($P<0.05$). MER, slope and WR levels in effective group were higher than those in ineffective group ($P<0.05$). **Conclusion** The diagnostic efficiency of DCE-MRI is relatively better for NSCLC. And there is certain value of it in evaluating curative effect of molecular targeted therapy.

Keywords: Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging; Non-Small-Cell Lung Cancer; Molecular Targeted Drug Therapy

肺癌发病率及死亡率在恶性肿瘤中居于首位,其中80%以上为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),NSCLC患者早期治疗可进行手术切除,中晚期则以综合治疗为主,但5年生存率仍较低,不足15%^[1-2]。首诊患者大部分已处于病情中晚期,失去了手术治疗机会,放化疗等综合治疗成为首选方案,但效果并不理想。目前,分子靶向药物治疗已逐渐应用于临床治疗中,其具有高效、毒副作用小等优点^[3]。临床治疗中,通常需要根据患者病理类型、恶性程度、基因位点改变等综合分析进行准确分期,从而选择合适的治疗方案及评估疗效。磁共振动态对比增强扫描(MRI dynamic contrast enhanced scan, DCE-MRI)通过注射对比剂后连续扫描病灶处获得对比剂在局灶的动态变化,反映局灶中情况^[4-5]。基于此,本研究采用DCE-MRI检测NSCLC患者,并评估分子靶向药物疗效,以期探究其临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年12月到2018年12月到医院就诊的疑似NSCLC患者156例,其中经过确诊150例,男性109例,女性41例;年龄38~68岁,平均年龄(53.42±5.34)岁;鳞癌85例,腺癌65例;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~1分,平均(0.45±0.04)分;临床分期III期91例,IV 59例。

纳入标准: 根据病理学检查诊断为NSCLC患者,无法进行手术治疗或化疗失败者;表皮生长因子受体(EGFR)基因突变,卡氏评分超过40分者;病历资料完整。

排除标准: 检查前经过相应治疗患者;妊娠、哺乳期妇女;其他类型肺部病

【第一作者】 韩文梅,女,副主任医师,主要研究方向:医学影像学。E-mail: kq20172020@163.com

【通讯作者】 韩文梅

变；MRI检查禁忌症者；合并其他恶性肿瘤患者；精神疾病者；肝肾功能严重不全者；对所用对比剂过敏者。

1.2 方法

1.2.1 DCE-MRI检测方式 患者检测前进行平静呼吸训练，采用1.5T MRI扫描仪进行检测，采用8通道体部包裹线圈，先进行常规横断位T₁WI及T₂WI平扫，动脉增强扫描采用RF-FAST序列，参数设置为：重复时间109ms，回波时间4ms，翻转角80°，视野36cm，矩阵170×256，一次扫描11层，层厚8mm，共收集15次图像，图像采集一次13s，间歇17s，便于患者呼吸；以高压注射器从肘静脉注射钆双胺，剂量按照0.1mmol/kg配置，注射速度3mL/s，注射完毕后立即以相同速度注射20mL生理盐水，每次扫描需在屏气后进行。

1.2.2 分子靶向治疗方法 所有患者口服厄洛替尼(注册证号H20090225，上海罗氏制药有限公司，150mg)，150mg/d，共治疗2个月；患者治疗后肿瘤最大直径减少超过30%判断为有效组，否则判断为无效组。

1.2.3 免疫组化检测方法 在患者肿瘤组织与感兴趣区一致位置取肿瘤组织并进行常规石蜡包埋、切片，进行血管内皮生长因子(VEGF)染色，在光学显微镜下观察到棕黄色颗粒为阳性，染色细胞数量超过25%判断为阳性，否则判断为阴性。

1.2.4 图像处理：将扫描数据传输至工作站进行处理，选择肿瘤肿块直径最大处所在层面观察，以肿块中点为中心，确认感兴趣区，感兴趣区应尽可能覆盖完整瘤体，勾画过程中需排除坏死、炎症、肉眼可见血管及阻塞性肺不张区域，将感兴趣区内信号强度与时间数据绘制曲线，计算相关参数。由2位有经验医师进行评估，结论不一致时上报主任医师进行判断。

1.3 观察指标 以病理结果为金标准，统计DCE-MRI的诊断效能；分析鳞癌与腺癌患者强化斜率(slope)及最大强化率(MER)并统计VEGF阳性组及阴性组slope及MER水平；统计分析有效组及无效组治疗前的MER、slope及廓清率(WR)。

1.4 统计学方法 数据通过SPSS17.0进行处理，计数资料采用χ²检验，计量资料采用t检验；P<0.05表示有统计学意义。

2 结果

2.1 DCE-MRI的诊断效能 由表1可知，DCE-MRI的诊断准确率、灵敏度、特异度分别为98.08%、98.67%、83.33%。

DCE-MRI	金标准		合计
	阳性	阴性	
阳性	148	1	149
阴性	2	5	7
合计	150	6	156

2.2 鳞癌与腺癌患者slope、MER水平比较 由表2可知，腺癌患者MER水平高于鳞癌患者，差异有统计学意义(P<0.05)；两组患者slope无明显差异，差异无统计学意义(P>0.05)。

2.3 VEGF阳性组及阴性组slope及MER水平比较 由表3可知，VEGF阳性组患者MER、slope水平均高于阴性患者，差异有统计学意义(P<0.05)。

表2 鳞癌与腺癌患者slope、MER水平比较			
病理类型	例数	slope	MER
腺癌	65	0.035±0.02	1.46±0.15
鳞癌	85	0.033±0.02	1.34±0.13
t		0.607	5.239
P		0.545	0.000

表3 VEGF阳性组及阴性组slope及MER水平比较			
组别	例数	slope	MER
VEGF阳性组	45	0.037±0.02	1.51±0.15
VEGF阴性组	105	0.031±0.01	1.27±0.13
t		2.448	3.144
P		0.016	0.000

2.4 有效组及无效组的MER、slope、WR水平比较 由表4可知，有效组患者MER、slope、WR水平均高于无效组患者，差异有统计学意义(P<0.05)。

表4 有效组及无效组的MER、slope、WR水平比较				
组别	例数	slope	MER	WR
有效组	39	0.039±0.03	1.54±0.15	0.15±0.02
无效组	66	0.030±0.02	1.29±0.13	0.11±0.01
t		2.103	3.149	4.019
P		0.037	0.000	0.000

2.5 图像分析 图1为患者DCE-MRI图像，患者为女性，40岁，左肺中分化腺癌。

3 讨论

肺癌近年发病率及死亡率均有上升趋势，总体生存时间较短，超过80%确诊患者已无法进行手术治疗，故无法获得根治效果，中位生存期在一年左右^[6]。目前，临床上多采用放疗等综合治疗，但效果有限，一线化疗药物有效率只有20%左右，而分析靶向药物逐渐应用于NSCLC治疗中。分子靶向治疗通过分子靶向药物封闭受体并阻断信号传递以减少生成肿瘤血管，起到缓解肿瘤进程的作用^[7-8]。分子靶向治疗可选择性杀伤肿瘤细胞，对正常组织细胞伤害较小，故不良反应较小^[9-10]。

MRI作为临床常用检测方式，无创且软组织分辨率较高，不仅可作为解剖影像学手段，还可当做分子成像检测方式，同时可根据不同成像方式反映肿瘤特征。DCE-MRI是磁共振功能成像中一种，选择顺磁性对比剂填充血管，提高局部磁敏感性，改变局部组织磁场，造成附近质子共振频率改变，从而缩短T₁、T₂^[11]。当顺磁性对比剂进入人体后，大部分将存储于血管中，组织含量较少，故可保持血管与组织间中存在高梯度差的对比剂水平，同时磁共振信号受磁场影响较小，可准确反映检测部位血流情况^[12-13]。DCE-MRI理论基础在于肿瘤组织的流动及血液分布，局灶磁共振信号强度及持续时间改变与肿瘤组织中血管分布、对比剂穿过血管能力等有关^[14]。肿瘤中血流丰富且血管较多，可得到斜率较大的曲线，且曲线峰值出现较早，若情况相反则可观察到斜率较小曲线且峰值出现较晚。

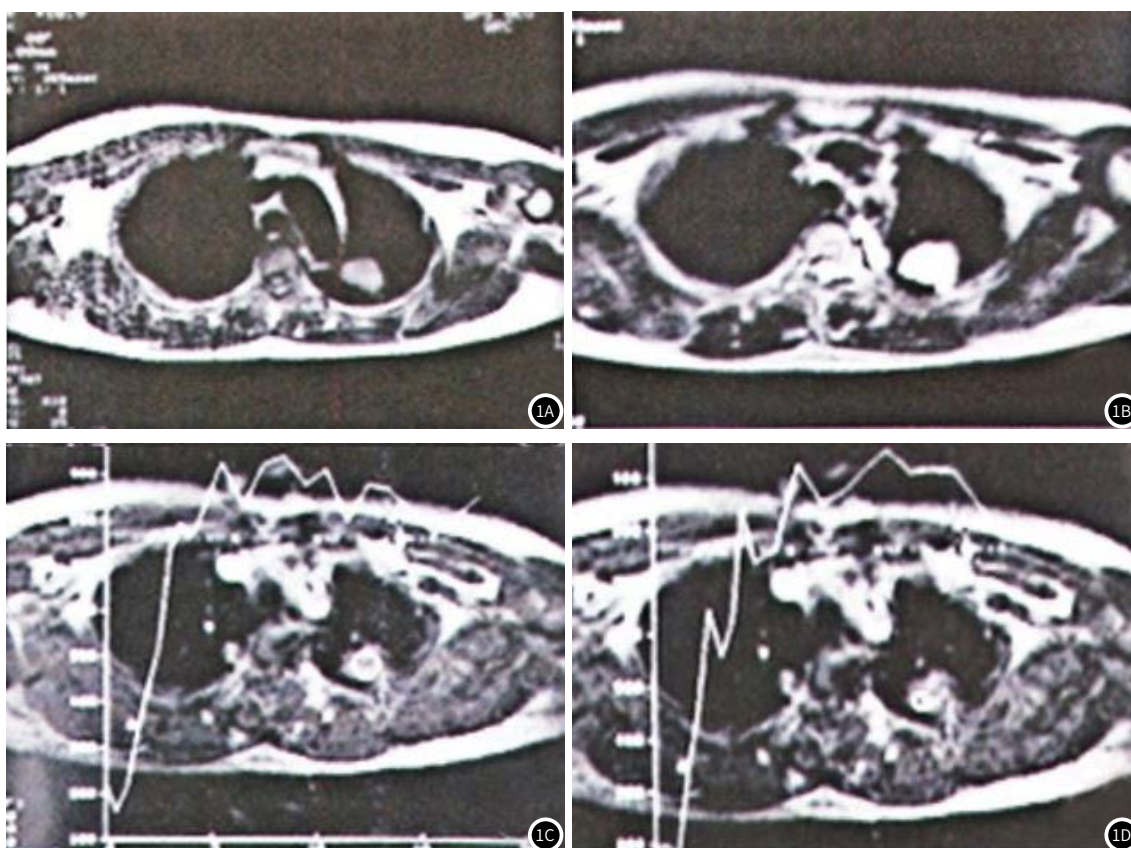


图1 患者DCE-MRI图像。图1A为T₁WI序列图像中病灶呈中等信号；图1B为T₂WI序列图像中病灶呈高信号；图1C为病灶中心处的信号强度-时间曲线；图1D为病灶边缘处的信号强度-时间曲线。

本研究结果显示，DCE-MRI诊断效能较高，说明其用于诊断NSCLC准确率较高；腺癌MER水平更高，提示腺癌肿瘤组织中血管更丰富；VEGF阳性组MER、slope水平更高，可能是因为VEGF高表达提示肿瘤组织中血管丰富，从而提高MER、slope水平。此外，本研究中分子靶向治疗有效组治疗前MER、slope、WR水平更高，可能是因为患者治疗前肿瘤组织中微血管密度越高则血流分布越广，有利于分子靶向药物到达病灶处发挥效果。贺小平等^[15]发现化疗治疗有效组，治疗前MER、slope、WR水平更高。

综上所述，本研究将DCE-MRI应用于诊断NSCLC诊断效能较高，腺癌患者MER水平更高，VEGF阳性组MER、slope水平更高，分子靶向治疗有效组治疗前MER、slope、WR水平更高。本研究不足之处在于所选病例数较少，后续将扩大样本量进一步深入研究。

参考文献

- [1] Manegold C, Dingemans A M C, Gray J E, et al. The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC[J]. J Thoracic Oncology, 2016, 12 (2): 194-207.
- [2] Tan P S, Bilger M, Lopes G D L, et al. Meta-analysis of first-line therapies with maintenance regimens for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in molecularly and clinically selected populations[J]. Cancer Med, 2017, 6 (8): 1847-1860.
- [3] 于森, 李茵茵, 刘强. 射频消融联合分子靶向药物 (EGFR-TKI) 治疗老年非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32 (2): 292-294.
- [4] Petrillo A, Fusco R, Petrillo M, et al. Standardized

Index of Shape (SIS): a quantitative DCE-MRI parameter to discriminate responders by non-responders after neoadjuvant therapy in LARC[J]. Eur Radiol, 2015, 25 (7): 1935-1945.

- [5] Tudorica A, Oh K Y, Chui S Y, et al. Early prediction and evaluation of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy using quantitative DCE-MRI[J]. Transl Oncol, 2016, 9 (1): 8-17.
- [6] 王媛媛, 毕玉, 王在翔, 等. 山东省肺癌患者生存分析[J]. 中国卫生统计, 2018, 35 (1): 111-113, 116.
- [7] 石远凯, 孙燕. 中国非小细胞肺癌分子靶向治疗十年[J]. 中华医学杂志, 2015, 95 (8): 564-569.
- [8] 金静思, 贺巾钊, 周黎明. 非小细胞肺癌分子靶向治疗药物的现状及进展[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42 (17): 881-885.
- [9] 南兆棣, 陈绍水. 非小细胞肺癌的分子靶向治疗[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 4 (2): 94-103.
- [10] 刘先领, 江舟. 肺癌分子靶向治疗的实践与展望[J]. 医学与哲学 (B), 2016, 37 (9): 17-20, 86.
- [11] 库雷志, 马明平, 俞顺, 等. DCE-MRI在肺癌不同病理类型的诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24 (2): 100-105.
- [12] 王莉莉, 林江, 吕鹏, 等. IVIM及DCE-MRI与非小细胞肺癌免疫组化指标MVD、EGFR和Ki67相关性的研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15 (5): 60-63, 153.
- [13] 焦志云, 杜芳, 胡春洪, 等. 动态对比增强MRI在肺部良恶性病变鉴别诊断中的初步应用[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37 (2): 96-101.
- [14] 解礼冰, 田兴仓, 马丽, 等. DCE-MRI诊断肺癌和肺部不同类型良性肿块的价值[J]. 磁共振成像, 2018, 9 (3): 192-196.
- [15] 贺小平, 苗重昌, 卞光军, 等. 动态对比增强MRI与扩散加权成像在评价非小细胞肺癌化疗疗效中的研究[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50 (10): 746-751.

(收稿日期: 2019-04-25)