

论 著

增强CT联合肿瘤标志物对盐酸安罗替尼治疗非小细胞肺癌中的疗效评估分析*

1.亳州市人民医院影像中心

(安徽 亳州 236800)

2.安徽医科大学第一附属医院放射科

(安徽 合肥 230022)

解福友^{1,2} 程 刚¹ 刘 斌^{2,*}

【摘要】目的 探讨增强CT联合肿瘤标志物[细胞角质蛋白(Cyfra21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)]在盐酸安罗替尼治疗非小细胞肺癌(NSCLC)中的疗效评估价值。方法 选取我院NSCLC患者71例(2018年5月至2019年5月),均采取GP化疗联合盐酸安罗替尼治疗。治疗1个周期、2个周期、3个周期后统计本组临床疗效,统计不同疗效患者肿瘤标志物(Cyfra21-1、CEA、CA125)及CT相关测量值(BV、PS)。结果 治疗1个周期后,疗效良好28例、疗效不佳43例;治疗2个周期后,疗效良好39例、疗效不佳32例;治疗3个周期后,疗效良好57例、疗效不佳14例;治疗1个周期、2个周期、3个周期后疗效良好组Cyfra21-1、CEA、CA125血清水平及BV、PS值低于疗效不佳组($P<0.05$)。结论 常规化疗联合盐酸安罗替尼治疗NSCLC可取得良好疗效,通过增强CT检查及Cyfra21-1、CEA、CA125水平测定,可为临床评估NSCLC经盐酸安罗替尼治疗后整体疗效提供一定参考依据,指导临床制定、调整进一步治疗方案。

【关键词】增强CT; 肿瘤标志物; 盐酸安罗替尼; 非小细胞肺癌; 疗效

【中图分类号】R445.3; R734.2

【文献标识码】A

【基金项目】安徽高校自然科学基金项目(KJ2015A072)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.05.009

Evaluation and Analysis of the Efficacy of Enhanced CT Combined with Tumor Markers in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with Anlotinib Hydrochloride*

XIE Fu-you^{1,2}, CHENG Gang¹, LIU Bin^{2,*}.

1.Imaging Center, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236800, Anhui Province, China

2.Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the efficacy and prognostic value of enhanced CT combined with tumor markers [Cyfra21-1, CEA and CA125] in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with Anlotinib hydrochloride. **Methods** 71 patients with NSCLC in our hospital (From May 2018 to May 2019) were treated with GP chemotherapy combined with Anlotinib hydrochloride. After 1, 2, and 3 cycles of treatment, the clinical efficacy of this group was counted, and the tumor markers (Cyfra 21-1, CEA, CA 125) and CT-related measurements (BV, PS) of patients with different therapeutic effects were counted. **Result** After one treatment cycle, 28 cases had a good curative effect, and 43 cases had poor curative effect; after two treatment cycles, 39 cases had a good curative effect, and 32 cases had poor curative effect; after three treatment cycles, 57 cases had a good curative effect, and 14 cases had poor curative effect. The serum levels of Cyfra 21-1, CEA, CA 125, BV and PS in the group with good curative effect after 1, 2 and 3 cycles of treatment were lower than those in the group with poor curative effect ($P<0.05$). **Conclusion** Routine chemotherapy combined with Anlotinib hydrochloride can achieve good results in the treatment of NSCLC. Through enhanced CT examination and determination of Cyfra 21-1, CEA and CA 125 levels, it can provide a certain reference basis for clinical evaluation of the overall efficacy of NSCLC after Anlotinib hydrochloride treatment and guide clinical formulation and adjustment of further treatment programs.

Keywords: Enhanced CT; Tumor Markers; Erlotinib HCl; Non-small Cell lung Cancer; Efficacy

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为肺癌多发病理类型,由于疾病早期多无特异性临床表现,加之病灶位置较隐匿,以致多数患者确诊时疾病已属中晚期,需采取综合治疗措施^[1]。GP化疗方案在非小细胞肺癌中较常用,可有效抑制肿瘤细胞侵袭及转移,但整体疗效及预后仍与临床预期存在一定差距,而盐酸安罗替尼为临床辅助治疗恶性肿瘤的重要药物,其属多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,可对血管形成相关激酶、其他和细胞增殖等相关激酶产生抑制效果,以此发挥抗肿瘤效果^[2-3]。同时,NSCLC治疗后对其治疗疗效及预后予以有效评估,对制定进一步治疗方案具有重要指导意义。CEA、CA-125及Cyfra21-1等肿瘤标志物检测为临床诊断NSCLC的重要方式,其增高幅度和疾病病情关系密切,故多用于疾病疗效与预后评估^[4]。此外,近年来随影像学技术发展,增强CT逐渐在肾脏、肝脏、肺部等脏器肿瘤诊疗中得到广泛应用^[5]。但当前临床关于增强CT与肿瘤标志物检测在NSCLC患者经盐酸安罗替尼治疗疗效评估中应用价值的研究较少,基于此,本研究选取我院NSCLC患者71例,对其进行探讨研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院NSCLC患者71例(2018年5月至2019年5月),男42例,女29例;年龄38~84岁,平均年龄65.59岁;病理类型:鳞癌25例,腺鳞癌2例,腺癌44例;临床分期:Ⅲb期43例,Ⅳ期28例;肿瘤直径1.2~4.9cm。本研究经我院伦理委员会审批通过。

纳入标准:经病理检查确诊为NSCLC;临床分期为Ⅲb~Ⅳ期;知晓本研究,签署同意书;年龄<85岁;肿瘤直径≤5 cm;预计生存期≥6个月;屏气时间≥30s。

【第一作者】解福友,男,主治医师,主要研究方向:胸部CT诊断。E-mail: jiefuyou@163.com

【通讯作者】刘 斌,男,主任医师,主要研究方向:神经影像学。E-mail: lbhyz321@126.com

排除标准：合并胸腔重度粘连者；合并其他恶性肿瘤者；合并肝肾等脏器器质性病变者；合并凝血功能异常者；过敏体质者；合并免疫系统及内分泌系统病变者；对造影剂过敏者；合并阻塞性肺疾病、哮喘者；纳入研究前采取放化疗治疗者；随访期间脱落者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采取化疗联合盐酸安罗替尼(江苏正大天晴药业股份有限公司, 国药准字H20180002), 化疗应用GP方案, 第1、8d静脉滴注吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司, 国药准字H20030105)1250mg/m², 第1天静脉滴注顺铂(江苏豪森药业股份有限公司, 国药准字H20040812)75mg/m²; 口服盐酸安罗替尼12mg/次, 1次/d, 服用2周后休息1周, 3周为1个周期, 共治疗3个周期。

1.2.2 增强CT诊断 所有患者治疗后采取CT检查, 设备选取GE公司Revolution CT机, 指导患者取平卧位, 首先实施CT平扫, 选取肺内目标病灶, 动态扫描时图像中心层面作感兴趣区(ROI), 相关扫描参数设定: 扫描范围为320mm×320mm, 矩阵为512×512, 扫描层数为4层, 层厚为0.8cm, 电流100mAs, 电压为120kV; 经肘静脉以双头泵高压注射液(6mL/s速率)注入40mL非离子对比剂碘帕醇, 扫描延迟时间6s; 图像后处理, 数据输送至AW4.7工作站, 选取ROI 5个测定血容量(BV)及表面通透性(PS)。

1.2.3 肿瘤标志物检测 空腹抽取静脉血4mL, 离心(3000 r/min, 10min)取上清液, 经美国Bio-RAD公司Bio-RAD550型酶标仪与配套试剂盒以酶联免疫吸附法测定肿瘤标志物[细胞角质蛋白(Cyfra21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原

125(CA125)]水平。

1.3 观察指标 (1)治疗1个周期、2个周期、3个周期后统计本组临床疗效, 已知病灶消失, 且持续≥4周为完全缓解; 肿瘤病灶最大单径之和缩小>30%, 且持续≥4周为部分缓解; 肿瘤病灶最大单径之和增大>20%或有新病灶出现为进展; 其余为稳定; 将完全缓解及部分缓解患者分为疗效良好组, 进展及稳定患者分为疗效不佳组^[6]。(2)统计不同疗效患者肿瘤标志物(Cyfra21-1、CEA、CA125)及CT相关测量值(BV、PS)。

1.4 统计学方法 通过SPSS 25.0对数据进行分析, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采取独立样本t检验, 计数资料用n(%)表示, χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗1个周期后, 本研究71例NSCLC患者中, 完全缓解3例、部分缓解25例、稳定39例、进展4例, 疗效良好28例、疗效不佳43例; 治疗2个周期后本研究71例NSCLC患者中, 完全缓解6例、部分缓解33例、稳定27例、进展5例, 疗效良好39例、疗效不佳32例; 治疗3个周期后, 本研究71例NSCLC患者中, 完全缓解11例、部分缓解46例、稳定8例、进展6例, 疗效良好57例、疗效不佳14例。

2.2 治疗1个周期后不同疗效患者相关指标比较 疗效良好组Cyfra21-1、CEA、CA125血清水平及BV、PS值低于疗效不佳组($P<0.05$), 见表1。

2.3 治疗2个周期后不同疗效患者相关指标比较 疗效良好组Cyfra21-1、CEA、CA125血清水平及BV、PS值低于疗效不佳组($P<0.05$), 见表2。

表1 治疗1个周期后不同疗效患者相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cyfra21-1(μg/L)	CEA(μg/L)	CA125(U/mL)	BV(mL/100 g)	PS[mL/(min·100g)]
疗效良好组	28	3.25±1.10	17.69±3.71	44.13±5.61	4.46±0.53	13.87±1.66
疗效不佳组	43	4.01±0.98	22.64±4.04	50.34±6.32	5.32±0.49	15.33±1.81
t		3.043	5.208	4.225	6.999	3.430
P		0.003	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

表2 治疗2个周期后不同疗效患者相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cyfra21-1(μg/L)	CEA(μg/L)	CA125(U/mL)	BV(mL/100 g)	PS[mL/(min·100g)]
疗效良好组	39	2.63±0.82	12.67±2.69	36.02±5.34	4.09±0.56	12.34±1.93
疗效不佳组	32	3.67±0.91	17.51±3.13	45.21±5.22	5.10±0.51	14.98±2.01
t		5.061	7.007	7.288	7.869	5.629
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 治疗3个周期后不同疗效患者相关指标比较 疗效良好组Cyfra21-1、CEA、CA125血清水平及BV、PS值低于疗效不佳组($P<0.05$), 见表3。

表3 治疗3个周期后不同疗效患者相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cyfra21-1(μg/L)	CEA(μg/L)	CA125(U/mL)	BV(mL/100 g)	PS[mL/(min·100 g)]
疗效良好组	57	2.24±0.65	8.78±1.10	30.13±6.43	3.79±0.62	10.51±2.34
疗效不佳组	14	3.37±1.02	14.71±2.83	41.35±8.18	4.64±0.81	15.07±3.06
t		5.161	12.596	5.536	4.318	6.136
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 典型病例 某75岁男性NSCLC患者，采取化疗联合盐酸安罗替尼治疗前与治疗1个周期、2个周期、3个周期后的CT图像(图1~4)。

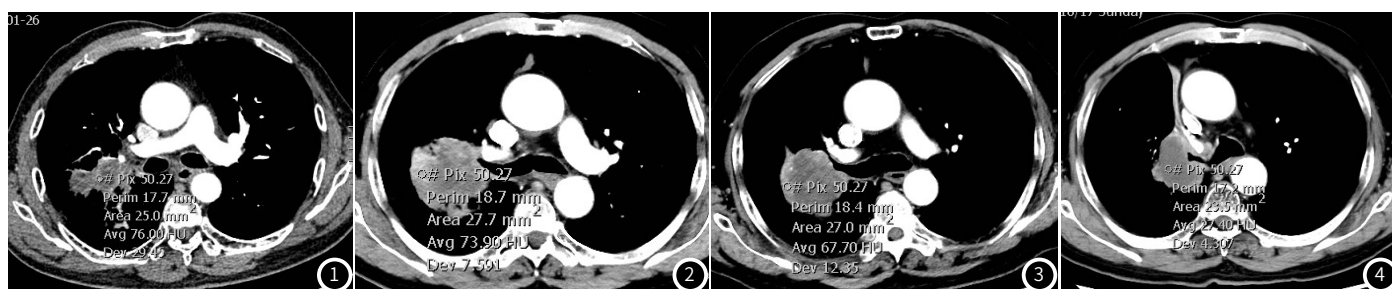


图1 为肺癌化疗前，增强CT可见病变强化明显，内可见动脉血管影、肺血流灌注较高。图2 肺癌化疗一周后，病变扩大，未缓解实性部分强化仍然明显，肺血流灌注与化疗前相当。图3 化疗2个周期后，病变较前一个周期体积未扩大，出现液化坏死区，肺血流灌注较前稍减低。图4 化疗3个周期后，病变较前体积明显缩小，实性成分大量减小，出现大量液化坏死，肺血流灌注明显减低。

3 讨论

NSCLC为临床多发恶性肿瘤疾病，研究发现，蛋白酪氨酸激酶(PTK)信号通路和肿瘤细胞迁移、分化、增殖等关联密切，阻断或干扰酪氨酸激酶通路可影响肿瘤细胞生长，而盐酸安罗替尼为多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，可对血管形成相关激酶产生抑制性作用，以此抑制病灶侵袭，产生肿瘤抑制效果^[7-9]。同时，准确评估NSCLC治疗疗效对指导临床对疾病实施进一步干预具有重要指导意义，故如何有效评定疾病疗效与预后成为研究热点。

影像学检查为评估恶性肿瘤化疗治疗效果的最直接、有效、便捷手段，且是术后病理评价前最常用措施，其中CT应用广泛，具备经济适用、操作简捷等优势，可直接查看肿瘤与转移淋巴结横断面，并经软件计算化疗治疗前后肿瘤体积改变情况，在肿瘤化疗疗效评估中发挥了重要作用^[10-11]。但Park等^[12]采取CT对新辅助化疗治疗前后进展期胃癌患者TNM分期进行评估时发现，CT对胃癌治疗后T分期评估准确率为57.0%，而对化疗后N分期准确率则仅为37%，且其认为，由于难以准确鉴别肿瘤和周边脏器为癌性粘连与侵袭还是紧密炎性粘连，以致T₃及T₄区别难度较大，部分体型偏瘦患者胃周脂肪层无法完整呈现，极易出现瘤体侵犯胰腺假象，造成分期过高。同时，化疗可致使病灶组织出现炎性水肿，损坏病变器官各层结构，以致常规CT难以判断其为残留组织或组织化疗后改变。而增强CT具备较高分辨率，图像清晰，可于任意方位容积成像，直观反映病灶特征，研究认为，NSCLC影像学特征不仅包括形态及体积，其生长活跃程度可体现为瘤体供血及微血管生成状况，而新生血管为确保肿瘤代谢、增殖及营养供应的重要生理基础^[13-14]。此外，肺癌瘤体血供动脉存在极大变异，可能为肺动脉及支气管动脉双重供血，也可能为多支支气管动脉供血，肿瘤供血个性化、新生血管数目及类型为CT评估病灶强化程度的重要病理基础，且肿瘤强化程度和微血管状况具有密切相关性。王建卫等^[15]研究发现，早期NSCLC患者经对应治疗后，缓解组患者CT检查参数中MTT、PS等指标组间比较未见显著差异，但BF值高于未缓解组。本研究结果显示，治疗1个周期、2个周期、3个周期后疗效良好组BV、PS值低于疗效不佳组($P<0.05$)，表明增强CT在NSCLC疗效评估中具有一定应用价值，而分析本研究CT测量值对比情况和

王建卫等学者存在差异的原因可能与患者病情、治疗方案不同等具有相关性。而分析疗效良好及疗效不佳患者BV及PS值存在差异的原因在于病灶血管处于抑制状态，此类患者经治疗后EGFR信号传导得到显著抑制，阻止了肿瘤生长及肿瘤细胞营养供给。

肿瘤标志物水平检测在肿瘤疾病鉴别诊断中也较常用，且可用于疾病疗效与预后评估^[16]。Cyfra21-1、CEA、CA125均是NSCLC常见肿瘤标志物，其中CEA为具备人类胚胎抗原决定簇的一种酸性糖蛋白物质，属非器官特异肿瘤相关抗原，多分布于泌尿道、呼吸道、胃肠道等，但其特异性及敏感性较低^[17]。Cyfra21-1为通过鼠单克隆抗体KS19及BM19-21于机体血清内检测细胞角质蛋白19的可溶性片段，其是组成细胞的重要酸性蛋白，正常组织中分泌量较少，但若发生癌变，则可释放至血液，多用于NSCLC诊断及病情监测等^[18]。而CA125作为一种糖类抗原，也于恶性肿瘤中呈高表达状态，其具备代谢较快、半衰期短等特性，可有效反映NSCLC变化情况，能用于肺癌治疗疗效的辅助监测^[19]。龚玉芳等^[20]研究表明，NSCLC患者经新辅助化疗后，血清CA125、CYFRA21-1及CEA水平较治疗前显著降低。王大中^[21]研究显示，NSCLC患者经对应治疗后，CA125、CYFRA21-1等肿瘤标志物含量均得到明显改善。本研究结果表明，治疗1个周期、2个周期、3个周期后疗效良好组Cyfra21-1、CEA、CA125血清水平低于疗效不佳组($P<0.05$)，与上述学者研究结果具有一致性，表明经有效治疗，可降低NSCLC患者血清肿瘤标志物含量，而通过检测肿瘤标志物含量，可对临床评估疾病治疗效果提供客观依据。因此，增强CT及肿瘤标志物检测均在盐酸安罗替尼治疗NSCLC后的疗效评估中具有一定应用价值，且推测联合两种方式可保证评估可靠性更高。

综上所述，常规化疗联合盐酸安罗替尼治疗NSCLC可取得良好疗效，通过增强CT检查及Cyfra21-1、CEA、CA125水平测定，可为临床评估NSCLC经盐酸安罗替尼治疗后整体疗效提供一定参考依据，指导临床制定、调整进一步治疗方案。

参考文献

- [1] Gerber D E, Swanson P, Lopezchavez A. Phase II study of olaratumab with paclitaxel/carboplatin (P/C) or P/C alone in previously untreated advanced NSCLC [J]. Lung Cancer, 2017, 111 (1): 108-115.

- [2] 陈维, 魏涛. 康莱特注射液联合吉西他滨顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(7): 814-817.
- [3] 刘佳勇, 樊征夫, 李舒, 等. 盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期软组织肉瘤 IIb 期多中心临床试验的单中心数据分析[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(20): 1066-1070.
- [4] Cedrés S, Nuñez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Clin Lung Cancer, 2011, 12(3): 172-179.
- [5] 邓晋都, 李玉林, 于昭, 等. 多层螺旋CT灌注成像评估肺癌患者化疗疗效的价值[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(6): 690-693.
- [6] Eisenhauer E A, Verweij J, Eisenhauer E A, et al. 11 New response evaluation criteria in solid tumors: RECIST GUIDELINE VERSION 1.1 [J]. EJC Supplements, 2009, 7(2): 5.
- [7] 辛涛, 金发光, 刘伟, 等. 盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(5): 559-562.
- [8] Si X, Zhang L, Wang H, et al. Quality of life results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center phase III trial of anlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2018, 122(1): 32-37.
- [9] 苏雨栋, 孟昭婷, 徐晓燕, 等. 安罗替尼治疗KRAS突变型晚期肺癌1例[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(5): 428-430.
- [10] 曾春. DWI联合CT增强扫描在评估TACE治疗肝癌患者的临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(4): 80-83.
- [11] 黄崑, 刘艳君, 王学梅, 等. 超声造影与增强CT在评价肝癌行TACE后疗效的对照研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(18): 2670-2673.
- [12] Park S R, Lee J S, Kim C G, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer [J]. Cancer, 2008, 112(11): 2368-2376.
- [13] 陈红, 金淑芹, 潘涛, 等. CT增强检查评估埃克替尼治疗非小细胞肺癌的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(5): 1216-1217.
- [14] 张烨飞. 肺癌患者保守治疗前后CT影像学改变及疗效评估分析[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(3): 463-466.
- [15] 王建卫, 吴宁, 宋颖. CT灌注成像在早期非小细胞肺癌疗效评估和预后评价中的应用[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(1): 12-15.
- [16] 杜军华, 乔洪源, 尹宜发. 血清CEA、CA125及Cyfra21-1水平对中外晚期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(2): 137-140.
- [17] Dogan I, Karyagar S, Karyagar S S, et al. Relationship between pretreatment levels of serum Cyfra 21.1, CEA and PET metabolic parameters in NSCLC [J]. Ann Nucl Med, 2014, 28(9): 829-835.
- [18] Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. Predictive role of CEA and CYFRA 21-1 in patients with advanced-stage NSCLC treated with erlotinib [J]. Anticancer Res, 2014, 34(6): 3205-3210.
- [19] 王秋波, 施雪峰, 李巍, 等. CEA、CYFRA21-1和CA125联合检测对非小细胞肺癌患者预后水平的评估价值[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(10): 1601-1604.
- [20] 龚玉芳, 刘峰, 杨志胤, 等. 新辅助化疗前后非小细胞肺癌患者血清CA125、CEA及CYFRA21-1的变化及预后分析[J]. 中国医药导报, 2017, 14(11): 91-94.
- [21] 王大中. 紫杉醇联合顺铂对晚期NSCLC患者的疗效及血清CEA、CA125、Cyfra21-1及NSE水平的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(23): 84-87.

(收稿日期: 2019-06-25)