

论 著

低剂量CT灌注成像在早期评估多西他赛联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌疗效中的应用

济南市中西医结合医院放射科
(山东 济南 271100)

蔺田芳* 史小伟 狄 群

【摘要】目的 探究低剂量CT灌注成像在早期评估多西他赛联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌疗效中的应用。**方法** 选取2018年5月至2019年6月我院收治的68例中晚期非小细胞肺癌作为研究对象,给予多西他赛联合顺铂治疗,以21d为1个周期,治疗2个周期后,按照临床治疗效果分为治疗有效组和治疗无效组,在治疗前后患者进行低剂量CT灌注成像扫描。记录多西他赛联合顺铂治疗的临床疗效,比较患者治疗前后低剂量CT灌注成像参数,比较治疗有效组和无效组低剂量CT灌注成像参数,使用ROC曲线分析低剂量CT灌注成像参数对中晚期非小细胞肺癌疗效的评价效能。**结果** 68例患者经多西他赛联合顺铂治疗后,1例完全缓解,35例部分缓解,28例稳定,4例进展,临床控制率为52.94%(36/68);68例患者治疗后对比达峰时间(TTP)短于对照组,血容量(BV)、强化峰值(PEI)、灌注值(perfusion)均小于治疗前($P<0.05$);有效组治疗后TTP短于无效组, BV、PEI、灌注值均小于无效组($P<0.05$);根据ROC曲线知, TTP、BV、PEI、灌注值及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.754、0.734、0.718、0.744、0.886, 特异度分别为84.33%、81.56%、77.78%、82.54%、88.57%, 敏感度分别为72.87%、70.12%、68.75%、71.56%、80.65%($P<0.05$)。**结论** 低剂量CT灌注成像有利于早期评估多西他赛联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效。

【关键词】 低剂量CT灌注成像; 多西他赛; 顺铂; 中晚期非小细胞肺癌

【中图分类号】 R445.3; R734.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.11.017

Application of Low-Dose CT Perfusion Imaging in Early Evaluation of the Efficacy of Docetaxel Combined with Cisplatin in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

LIN Tian-fang*, SHI Xiao-wei, DI Qun.

Department of Radiology, Jinan Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Jinan 271100, Shandong Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the application of low-dose CT perfusion imaging (CTPI) in early evaluation of curative effect of docetaxel combined with cisplatin on middle-late non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** 68 patients with middle-late NSCLC admitted to the hospital from May 2018 to June 2019 were enrolled as study objects. They were treated with docetaxel and cisplatin. Twenty-one days was defined as a cycle. After two cycles, according to clinical curative effect, they were divided into an effective treatment group and an ineffective treatment group. Before and after treatment, patients underwent low-dose CTPI scans. The clinical curative effect of docetaxel combined with cisplatin was recorded. The low-dose CTPI parameters before and after treatment and low-dose CTPI parameters after treatment between effective treatment groups and ineffective treatment groups were compared. ROC curves were applied to analyze the evaluation efficiency of low-dose CTPI parameters for curative effect on middle-late NSCLC. **Results** Among 68 patients treated by docetaxel combined with cisplatin, there was 1 case with complete remission, 35 cases with partial remission, 28 cases in stable status, and 4 cases in progress status. The clinical control rate was 52.94% (36/68). After treatment, the time to peak (TTP) of contrast agent in 68 patients was shorter than in the control group. The blood volume (BV), peak enhancement index (PEI), and perfusion value (perfusion) were lower than those before treatment ($P<0.05$). After treatment, TTP in the effective treatment group was shorter than that in the ineffective treatment group. BV, PEI, and perfusion were less than those in the ineffective treatment group ($P<0.05$). ROC curves showed that areas under the curves (AUC) of TTP, BV, PEI, Perfusion and their combination detection were 0.754, 0.734, 0.718, 0.744, and 0.886, respectively. Their specificity and sensitivity were (84.33%, 81.56%, 77.78%, 82.54%, 88.57%) and (72.87%, 70.12%, 68.75%, 71.56%, 80.65%), respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Low-dose CTPI is beneficial to early evaluation on the curative effect of docetaxel combined with cisplatin on middle-late NSCLC.

Keywords: Low-Dose CT Perfusion Imaging; Docetaxel; Cisplatin; Middle-Late Non-Small Cell Lung Cancer

肺癌的发病率及病死率居于我国恶性肿瘤首位,根据细胞特点及分化程度可分为非小细胞肺癌、小细胞肺癌^[1-2]。非小细胞肺癌占肺癌的85%,早期临床症状不明显,大多数患者确诊时已到中晚期,需要进行化疗^[3]。多西他赛、顺铂是临床治疗中晚期非小细胞肺癌常见的药物,前者是从紫杉针叶中提取的抗肿瘤药物,可延长细胞G2、M期时间,后者通过抑制细胞有丝分裂发挥抗肿瘤作用^[4]。临床常根据治疗前后肺癌肿瘤直径的变化评价临床治疗效果,但患者化疗后肿瘤组织形态的变化要晚于其生理功能及代谢的变化,形态学评估在早期疗效评价中存在一定局限性,故寻找新的指标评价化疗效果具有重要临床价值。CT灌注成像的参数可以通过分析肿瘤血管的功能变化反映肿瘤微循环情况,具有操作简单、成像速度较快等优点^[5]。因此,本研究探讨低剂量CT灌注成像早期评估多西他赛联合顺铂治疗对中晚期非小细胞肺癌的疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年5月至2019年6月我院收治的68例中晚期非小细胞肺癌作为研究对象,其中男性46例,女性22例;年龄37~76岁,平均年龄(58.95±8.12)

【第一作者】蔺田芳,女,主治医师,主要研究方向:医学影像。E-mail: jnzytlf@163.com

【通讯作者】蔺田芳

岁；腺癌15例，鳞癌53例；周围型43例，中央型25例。纳入标准：经病理学确诊为非小细胞肺癌；经临床评估为中晚期；肿瘤病灶可客观测量；预计生存期≥3个月；无CT禁忌证；本研究经医院伦理委员会批准；患者签署知情同意书。排除标准：近2周内进行全身抗肿瘤治疗；近1个月内出现创伤性损伤者；对多西他赛、顺铂、对比剂过敏或过敏体质者；心、肝、肾等主要器官功能严重障碍者；合并认知、凝血、神经功能障碍者；无基本交流、沟通能力；临床资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 两组均给予静脉滴注多西他赛(生产公司：上海创诺制药有限公司，国药准字H20113165)35mg/m²，并在第1、8天静脉滴注顺铂(生产公司：齐鲁制药有限公司，国药准字H37021358)60mg/m²，以21d为1个周期，治疗2个周期。

1.2.2 CT扫描 使用荷兰Philips Brilliance128排iCT进行CT扫描检查。CT检查前受检者需系上束带，同时进行憋气训练，进而减少呼吸运动的幅度。扫描时，患者取仰卧位，并上举双手，浅呼吸后屏气，采用常规肺灌注扫描，平扫胸廓入口至肺底部，范围包括整个肿块。使用高压注射器经肘静脉团注50mL对比剂(生产厂家：拜耳医药保健有限公司广州分公司，国药准字H10970417)，流率约5mL/s，3s后启动扫描。参数设置：管电流60mAs，管电压80kV，准直128mm×0.625mm，机架旋转0.5s，层厚5mm，螺距0.99mm，重建层厚1mm。

1.2.3 图像处理 将扫描所得数据导入至工作站，利用iDose 17级算法开始重建，参数设置：重建间隔2.0mm，重建层厚2.0mm，测量并记录肿块最大径。数据分析工作由两位资深影像科医师共同完成，整个分析过程利用工作站软件包完成，输入动脉为主动脉，避开明显伪影、钙化、出血、坏死和血

管，取同层功能参数图，测量同一病灶3次，计算并记录对比剂达峰时间(TTP)、血容量(BV)、强化峰值(PEI)、灌注值(perfusion)的平均值。

1.3 疗效判定 依据RECIST标准制定^[6]：完全缓解：原病理性淋巴结短径<10mm，目标病灶完全消失；部分缓解：目标病灶的长径总和缩小率≥30%；稳定：病灶变化情况介于进展和部分缓解间；进展：目标病灶的长径总和增加率≥20%。治疗有效=部分缓解+完全缓解，治疗无效=进展+稳定。临床控制率=(部分缓解+完全缓解)/总例数×100%。

1.4 观察指标 (1)比较68例患者治疗前后低剂量CT灌注成像参数。(2)比较治疗有效组和无效组治疗前后低剂量CT灌注成像参数。(3)使用ROC曲线及曲线下面积(AUC)分析低剂量CT灌注成像在早期评估多西他赛联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌疗效中的应用。

1.5 统计学方法 应用SPSS 21.0软件处理及分析数据，计量资料使用(例，率)表示，采用 χ^2 检验进行组间比较；计数资料应用($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较运用配对t检验；使用ROC曲线评估低剂量CT灌注成像参数评估多西他赛联合顺铂治疗的特异性、敏感性，当P<0.05时，差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 68例患者经多西他赛联合顺铂治疗后，1例完全缓解，35例部分缓解，28例稳定，4例进展，临床控制率为52.94%(36/68)。

2.2 患者治疗前后低剂量CT灌注成像参数的比较 患者治疗后对比剂达峰时间(TTP)短于对照组，血容量(BV)、强化峰值(PEI)、灌注值(perfusion)均小于治疗前(P<0.05)，见表1。

表1 患者治疗前后低剂量CT灌注成像参数的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	n	TTP(s)	BV(mL/100g)	PEI(HU)	灌注值[mL/(min·100mL)]
治疗前	68	22.85±7.30	10.26±3.15	42.19±9.73	33.47±7.59
治疗后	68	18.58±5.03	6.25±1.46	30.56±7.19	23.54±6.11
t		5.711	14.346	11.336	11.954
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 治疗有效组和无效组治疗前后低剂量CT灌注成像参数的比较 治疗有效组治疗后对比剂达峰时间(TTP)短于无效

组，血容量(BV)、强化峰值(PEI)、灌注值(perfusion)均小于无效组(P<0.05)，见表2。

表2 患者治疗前后低剂量CT灌注成像参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别		TTP(s)	BV(mL/100g)	PEI(HU)	灌注值[mL/(min·100mL)]
有效组(n=36)	治疗前	23.16±6.87	9.93±3.08	42.82±9.88	34.08±7.76
	治疗后	15.11±5.18* [#]	5.09±1.32* [#]	27.62±7.35* [#]	20.03±5.89* [#]
无效组(n=32)	治疗前	22.54±6.46	10.38±3.22	41.90±9.76	33.27±7.83
	治疗后	21.36±6.28	10.24±3.14	42.36±9.91	32.96±7.62

注：*表示与本组治疗前比较，差异具有统计学意义(P<0.05)；[#]表示与对照组比较，差异具有统计学意义(P<0.05)。

2.4 低剂量CT灌注成像参数评估疗效的ROC曲线 由ROC曲线可知，利用低剂量CT灌注成像参数TTP、BV、PEI、灌注值及联合评估疗效的AUC分别为0.754、0.734、0.718、0.744、0.886(P<0.05)，见图1、表3。

2.5 典型病例影像学分析 患者女，年龄57岁，治疗前经低剂量CT灌注成像显示肿瘤最大截面TTP、BV、PEI、灌注值分别24.56s、4.54mL/100g、38.69HU、20.86mL/(min·100mL)，见图2~5。治疗后，肿瘤最大治疗后低剂量CT灌注成像显

示肿瘤最大截面TTP、BV、PEI、灌注值分别为19.37s、3.74mL/100g、31.20HU、15.98mL/(min·100mL)，如图6~9。

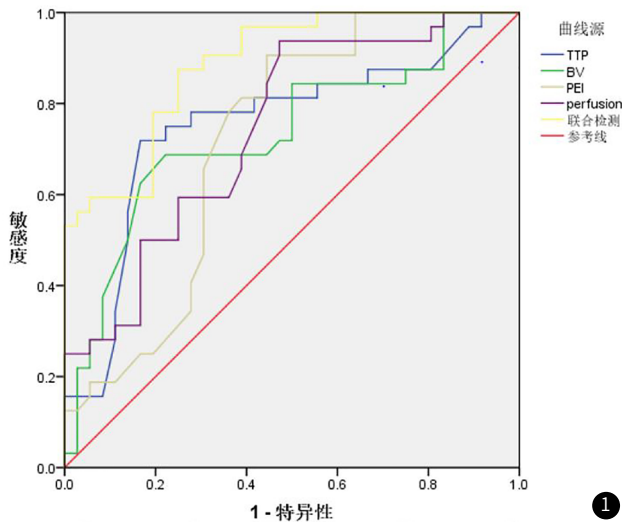


图1 低剂量CT灌注成像参数评估疗效的ROC曲线

表3 低剂量CT灌注成像参数评估疗效的价值

项目	AUC	特异度(%)	敏感度(%)	95%CI
TTP	0.754	84.33	72.87	0.634~0.850
BV	0.734	81.56	70.12	0.613~0.834
PEI	0.718	77.78	68.75	0.596~0.821
Perfusion	0.744	82.54	71.56	0.624~0.842
联合	0.886	88.57	80.65	0.786~0.950

3 讨论

中晚期非小细胞肺癌患者通常失去了手术治疗的机会，主要以化疗、放疗为主^[7]。临床一般使用多西他赛联合顺铂进行化疗，顺铂是临床非小细胞肺癌化疗最常用的金属铂类药物，通过调节细胞周期发挥抗肿瘤作用^[8]。肺癌细胞的增殖与合成速度快于正常细胞，所以对顺铂的敏感性更高，顺铂中的铂原

子可和DNA发生交联，进而对DNA复制及转录过程造成阻碍，使肺癌细胞的有丝分裂因DNA链断裂被抑制。多西他赛是从紫杉中提取、合成所得的紫杉醇类衍生物，抗肿瘤作用显著，能够通过延长肺癌细胞分裂期阻碍肺癌细胞进行有丝分裂^[9]。在细胞M期多西他赛将微管装配聚成稳定微管，并防止稳定微管解聚，最终抑制肺癌细胞分裂，发挥抗肿瘤作用。相比于紫杉醇，多西他赛停留于细胞的时间更久，半衰期更长，代谢后的药物浓度更高，对微管的亲和力更强，抗肿瘤效果显著^[10]。

目前临床评估肿瘤治疗效果的方法主要包括影像学检查、肿瘤生物标志物含量检测、肿瘤血管形态评价，其中肿瘤生物标志物含量检测简单易行、方便快捷，但无法准确反映抗血管生长因子与促血管生长因子的关系^[11]。肿瘤血管形态评价通常需要连续取材，存在一定的局限性。故影像学检查是临床研究的重点，低剂量CT灌注具有重复性好、方便快捷、无创等优点，不仅可以获得解剖信息，还可以反映肿瘤血流灌注及微血管循环情况，对于早期诊断及疗效判定具有重要临床价值^[12]。低剂量CT灌注成像将灌注成像与CT动态增强扫描相结合，形成新的影像学检查方法，通过在一定时间内的动态增强扫描反映肿瘤生理、病理变化及区域血流灌注情况^[13]。低剂量CT灌注包括TTP、BV、PEI、灌注值等参数，TTP通过对比剂达峰时间间接反映肺癌肿瘤血供情况。BV是单位血管内的血液容量，可以反映肿瘤区域血液的灌注情况，BV随肿瘤细胞微血管数目的增加而增大。PEI是肿瘤区域对比剂可以到达的最大强化值，能够间接表述肿瘤区血液灌注情况。灌注值是肿瘤细胞血流在单位体积及时间的通过速率，能够反映肿瘤血管丰富程度，高级别肿瘤血管丰富，灌注值越大。官红莲等^[14]研究发现，微血管密度与CT灌注参数呈正相关，CT灌注参数可以反映肺癌肿瘤微血管情况。

本研究中患者治疗后TTP、BV、PEI、灌注值均小于治疗前，表明多西他赛联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效显著，可以改善肿瘤细胞血供、降低血流灌注、减小肿瘤微血管密度，最终导致肿瘤坏死。本研究结果显示，有效组治疗

(下转第72页)

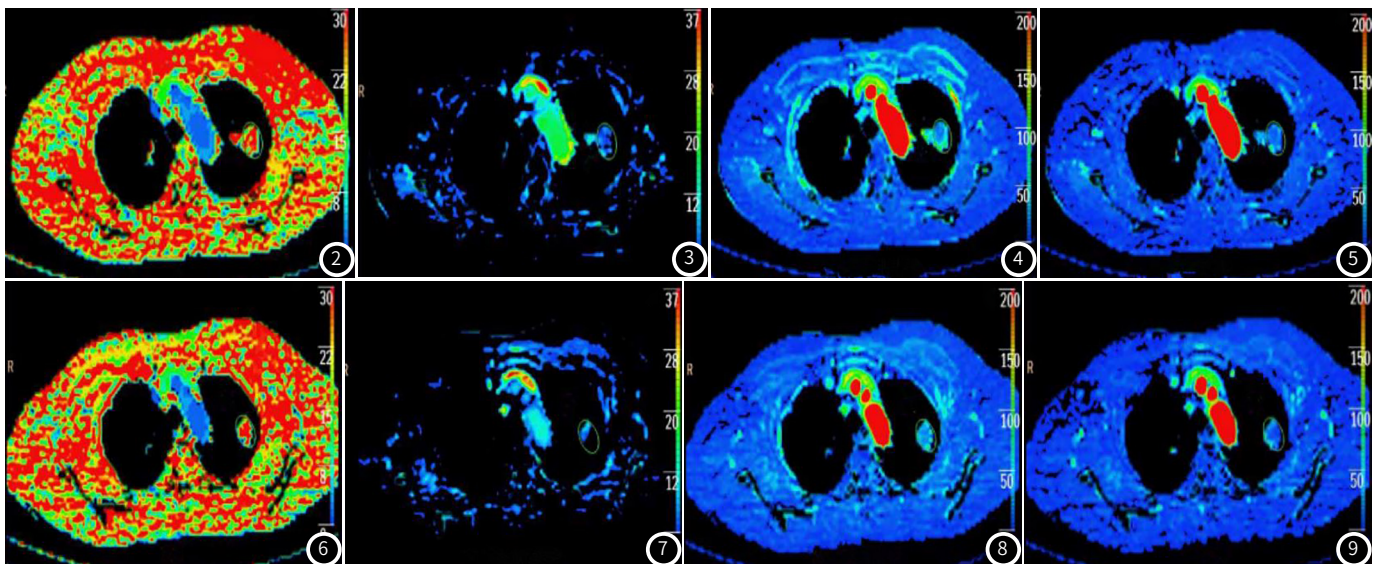


图1~图9 典型病例影像图

后TTP、BV、PEI、灌注值均小于无效组,提示低剂量CT灌注参数与中晚期非小细胞肺癌的治疗效果密切相关,这与郑心婷等^[15]研究结果一致。此外,本研究还使用ROC曲线分析TTP、BV、PEI、灌注值等参数对多西他赛联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效进行评估,结果发现联合检测的AUC高于TTP、BV、PEI、灌注值等单独检测,表明低剂量CT灌注成像参数评估中晚期非小细胞肺癌疗效的特异度、敏感度较高。

综上所述,低剂量CT灌注成像对于早期评估多西他赛联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌疗效具有重要临床价值,可将TTP、BV、PEI、灌注值等参数作为评估疗效的参考指标。

参考文献

- [1] 许立国. 双源CT灌注成像对肺癌放化疗疗效评价及其与肿瘤血管生成的相关性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(10): 80-82, 153.
- [2] 王大勇, 周青, 方朋, 等. 3.0T磁共振定量分析在肺癌诊断中的价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(3): 7-10, 153.
- [3] 程林林, 高峨嵋, 朱富新, 等. 1例3次挑战培美曲塞方案治疗晚期非小细胞肺癌有效的个案报道[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(6): 395-400.
- [4] 李梅, 耿一起, 杨文刚, 等. 培美曲塞+顺铂或多西他赛+顺铂同期胸部IMRT治疗IV期肺腺癌的疗效和安全性[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(6): 564-569.
- [5] 顾晓雯, 崔磊, 江建芹, 等. CT灌注成像评估肺癌疗效的研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50(10): 804-806.
- [6] 尹一, 吴标, 黄章洲, 等. 替吉奥治疗晚期非小细胞肺癌三线及以上患者的疗效分析[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(6): 437-444.
- [7] 冯佳. 抗血管生成治疗在晚期非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(7): 655-659.
- [8] 张立娟, 张力. 灵芝多糖联合顺铂对肺癌A549细胞增殖抑制作用的研究[J]. 现代预防医学, 2016, 43(9): 1670-1674.
- [9] Horn L, Spigel D R, Vokes E E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: Two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057) [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(35): 3924-3933.
- [10] Pellegrino B, Boggiani D, Tommasi C, et al. Nab-paclitaxel after docetaxel hypersensitivity reaction: case report and literature review[J]. Acta Biomed, 2017, 88(3): 329-333.
- [11] 李云峰, 刘贵林, 徐宝静, 等. CT影像学检查联合肿瘤标志物检测在肺结核合并肺癌中的诊断效能分析[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(7): 789-791.
- [12] 闾旭红, 宋彪. 肺癌患者放疗前后CT灌注成像相关研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(7): 694-698.
- [13] 李传贵, 邹殿俊, 朱晓龙, 等. CT灌注成像在评估肺癌治疗效果中的应用研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(7): 914-916.
- [14] 官红莲, 郑颖彦, 刘加夫, 等. CT灌注参数评估晚期非小细胞肺癌患者的疗效与EGFR表达的相关性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(10): 81-83, 100.
- [15] 郑心婷, 林丽珠. 应用CT灌注成像观察益气除痰方加减治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 28-32.

(收稿日期: 2019-11-08)