

论 著

CTPI成像技术联合
ctDNA评估进展期
NSCLC TKI获得性耐药的
临床研究*彭万宏¹ 宋 浩^{2,*}

1.湖北省中西医结合医院(湖北 武汉 430015)

2.三峡大学第一临床医学院宜昌市中心人
民医院(湖北 宜昌 443000)

【摘要】目的 探讨低剂量CT灌注成像(CTPI)成像技术联合循环肿瘤DNA(ctDNA)评估进展期非小细胞肺癌(NSCLC)表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)获得性耐药价值。**方法** 选取2019年1月至2021年10月127例有EGFR-TKI治疗史,并明确临床获益的进展期NSCLC患者,均给予EGFR-TKI治疗,根据治疗后是否发生获得性耐药分为耐药组、非耐药组。比较两组基线资料、治疗前和治疗后血容量、灌注值、强化峰值、强化峰值时间(TTP)、ctDNA,统计分析以上数据。**结果** 耐药组治疗后血容量、灌注值、强化峰值、ctDNA高于非耐药组($P<0.05$);血容量、灌注值、强化峰值、ctDNA均与EGFR-TKI获得性耐药相关($P<0.05$);治疗前后血容量、灌注值、强化峰值、ctDNA差值评估EGFR-TKI获得性耐药的AUC分别为0.803、0.787、0.747、0.836;各指标联合的AUC为0.911,大于ctDNA及其他单一指标($P<0.05$)。**结论** 血容量、灌注值、强化峰值、ctDNA均与进展期NSCLC EGFR-TKI获得性耐药相关,联合应用CTPI成像技术、ctDNA可作为评估耐药一种方法,为临床EGFR-TKI合理应用提供重要参考信息。

【关键词】 CTPI成像; ctDNA; 进展期NSCLC; EGFR-TKI; 获得性耐药

【中图分类号】 R445.3

【文献标识码】 A

【基金项目】 湖北中医药大学教育教学研究项目
BOPPPS教学模式在医学影像学临床
教学的应用(2021B36)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.01.056

Clinical Study of CTPI Imaging Technology
Combined with ctDNA to Assess Acquired
Drug Resistance in Progressive NSCLC TKI*PENG Wan-hong¹, SONG Hao^{2,*}.

1.Hubei integrated hospital of traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430015, Hubei Province, China

2.The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443000, Hubei Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of low-dose CT perfusion imaging (CTPI) imaging technique combined with circulating tumor DNA (ctDNA) to assess acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) in progressive non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** patients with a history of EGFR-TKI treatment and clear clinical benefit in progressive NSCLC from January 2019 to October 2021 were selected and given EGFR-TKI treatment, and were divided into drug-resistant and non-drug-resistant groups according to whether acquired drug resistance occurred after treatment. Baseline data, pre- and post-treatment blood volume, perfusion values, peak intensification, time to peak intensification (TTP), and ctDNA were compared between the two groups, and the above data were statistically analyzed. **Results** The pre-treatment and post-treatment blood volume, perfusion value, peak reinforcement, and ctDNA were higher in the drug-resistant group than in the non-drug-resistant group ($P<0.05$); pre-treatment blood volume, perfusion value, peak reinforcement, and ctDNA were all associated with acquired resistance to EGFR-TKI ($P<0.05$); the AUCs of pre-treatment blood volume, perfusion value, peak reinforcement, and ctDNA for predicting acquired resistance to EGFR-TKI were 0.803, 0.787, 0.747, and 0.836, respectively, and the AUC for the combination of the above indicators was 0.911, which was greater than that of any single indicator ($P<0.05$). **Conclusion** Blood volume, perfusion value, peak reinforcement, and ctDNA are all associated with acquired resistance to EGFR-TKI in progressive NSCLC, and all can be used as markers for predicting drug resistance. The combined application of CTPI imaging technology and ctDNA can further improve the predictive value and provide important reference information for the rational clinical application of EGFR-TKI.

Keywords: CTPI Imaging; ctDNA; Progressive NSCLC; EGFR-TKI; Acquired Drug Resistance

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)可增强EGFR驱动的进展期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancers, NSCLC)治疗疗效,但大多患者在治疗1年内产生耐药,早期评估进展期NSCLC患者EGFR-TKI获得性耐药,将为进展期NSCLC的治疗提供精准的参考信息^[1-2]。研究^[3-4]发现,肿瘤血管生成状况与其恶性生物学行为密切相关,并会影响抗肿瘤疗效。低剂量CT灌注扫描(computed tomography perfusion imaging, CTPI)不但能够显示NSCLC形态学改变,还可评价活体内肿瘤血管生成情况。循环肿瘤DNA(circulating-tumor DNA, ctDNA)比组织活检更快,且可重复性提高,可评价肿瘤负荷、癌症实时信息,能实现对肿瘤进展的实时跟踪^[5-6]。本研究探讨CTPI成像技术联合ctDNA评估进展期NSCLC患者EGFR-TKI获得性耐药的临床价值,以期对临床靶向治疗提供精准参考。

1 资料和方法

1.1 对象 选取2019年1月至2021年10月127例进展期NSCLC患者作为研究对象。

纳入标准: 符合NSCLC诊断标准^[7]; T3、T4分期患者; 有EGFR-TKI治疗史,并明确临床获益; 自愿签署知情同意书; 有可测量的病灶; 组织学或细胞学证实转移的或不可切除的NSCLC。排除标准: 伴有其他系统恶性肿瘤者; 软脑膜疾病者; 严重心血管疾病者; 间质性肺疾病者; 伴有会限制研究依从性的疾病,如精神疾病、认知障碍等。本研究经医院伦理委员会审批,全组患者及其近亲属充分知情,自愿加入。

1.2 方法

1.2.1 分组 所有患者入组后继续给予EGFR-TKI治疗,吉非替尼(江苏天士力帝益药业有限公司,国药准字H20203704)0.25 g/次,口服,1次/d,治疗6个月。根据治疗6个月后是否发生获得性耐药分为耐药组、非耐药组。EGFR-TKI获得性耐药的定义^[8]: 有EGFR-TKI治疗史,并明确临床获益,实体瘤疗效评价标准为完全或部分缓解,或接受EGFR-TKI治疗后 ≥ 6 个月符合实体瘤疗效评价为疾病稳定标准; 无EGFR-TKI以外其他治疗; EGFR-TKI继续用药后实体瘤疗效评价为疾病进展,且在疾病进展期的最近30 d内持续使用EGFR-TKI。

1.2.2 CTPI成像 治疗前、治疗6个月后分别取受检者双手上举仰卧位,CT仪(荷兰飞利浦,Brilliance 256排),自胸廓入口扫描至肺底部,碘帕醇(370 mgI/mL,四川科伦药

【第一作者】 彭万宏,女,副主任医师,主要研究方向:影像诊断。E-mail: pengwanhong_1979@163.com

【通讯作者】 宋 浩,男,副主任医师,主要研究方向:医学影像。E-mail: xrays@sina.com

业股份有限公司/山东科伦药业有限公司，国药准字H20213528)按照5.0mL/s经肘静脉团注5 s后进行灌注扫描，自动管电流，管电压80kV，重建层厚0.625 mm，连续扫描50s，机架旋转时间0.27 s，准直128×0.625 mm。

运用iDose 3级算法重建分析处理图像，选取肿瘤最大层面作为感兴趣区，测量血容量、灌注值、强化峰值、强化峰值时间(time to peak, TTP)，由2名高年资医师共同分析数据，取两者一致意见作为最终数据。

1.2.3 ctDNA检测 治疗前、治疗6个月后分别采集肘静脉血各5 ml，采用磁珠法DNA提取试剂盒和荧光定量聚合酶链反应法检测血浆ctDNA水平，试剂盒购于北京群晓科苑生物技术有限公司。

1.3 统计学方法 采用SPSS24.0软件，计数资料用n(%)表示，用 χ^2 检验，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，用t检验，采用Logistic分析EGFR-TKI获得性耐药的相关影响因素，采用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic, ROC)及ROC下面积(Area under the curve, AUC)分析血容量、灌注值、强化峰值、ctDNA评估EGFR-TKI获得性耐药价值，检验标准 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 耐药组各项基线资料与非耐药组比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，见表1。

2.2 两组CTPI成像、ctDNA比较 耐药组治疗前血容量、灌注值、强化峰值、TTP、ctDNA与非耐药组比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；非耐药组治疗后血容量、灌注值、强化峰值、ctDNA低于治疗前($P<0.05$)；耐药组治疗后血容量、灌注值、强化峰值、TTP、ctDNA与治疗前比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；耐药组治疗后血容量、灌注值、强化峰值、ctDNA高于非耐药组($P<0.05$)，见表2。

2.3 EGFR-TKI获得性耐药影响因素分析 血容量、灌注值、强化峰值、ctDNA均与EGFR-TKI获得性耐药相关($P<0.05$)。见表3。

2.4 治疗前后CTPI成像、ctDNA变化评估EGFR-TKI获得性耐药的ROC分析 治疗前后血容量、灌注值、强化峰值、ctDNA差值评估EGFR-TKI获得性耐药的AUC分别为0.803、0.787、0.747、0.836；治疗前血容量、灌注值、强化峰值联合ctDNA的AUC为0.911，大于ctDNA及其他单一指标(DeLong=5.026、8.534、8.617、4.893， $P<0.05$)，各指标联合的敏感度为84.62%，特异度为87.50%，见图1。

表1 两组基线资料比较

资料		耐药组(n=52)	非耐药组(n=75)	t/ χ^2	P
年龄(岁)		62.51±9.47	60.99±10.35	0.842	0.401
体质量指数(kg/m ²)		23.24±0.66	23.47±0.73	1.815	0.072
性别	男	30(57.69)	39(52.00)	0.401	0.527
	女	22(42.31)	36(48.00)		
ECOG评分	0分	13(25.00)	25(33.33)	1.017	0.313
	1分	39(75.00)	50(66.67)		
T分期	T3	28(53.85)	46(61.33)	0.708	0.400
	T4	24(46.15)	29(38.67)		
EGFR突变类型	21外显子L858R	25(48.08)	43(57.33)	1.058	0.304
	19号外显子缺失	27(51.92)	32(42.67)		
吸烟	否	33(63.46)	54(72.00)	1.038	0.308
	是	19(36.54)	21(28.00)		
合并疾病	高脂血症	4(7.69)	9(12.00)	0.620	0.431
	糖尿病	6(11.54)	4(5.33)	0.887	0.346
	心脏病	2(3.85)	0(0)	0.975	0.324
	高血压	3(5.77)	7(9.33)	0.159	0.690

表2 两组CTPI成像、ctDNA比较

组别	例数	血容量(mL/100g)	灌注值[mL/(min·100ml)]	强化峰值(HU)	TTP(s)	ctDNA(ng/μl)
耐药组 52						
治疗前		12.07±2.38	53.80±10.04	38.15±7.26	17.44±5.26	4.66±0.76
治疗后		12.39±2.15 ^a	55.12±11.29 ^a	36.79±10.84 ^a	18.82±5.95 ^a	4.72±1.05 ^a
t值		0.720	0.630	0.752	1.253	0.334
P值		0.474	0.530	0.454	0.213	0.739
非耐药组 72						
治疗前		11.66±2.25	54.27±10.86	37.22±8.40	17.56±5.07	4.42±0.89
治疗后		6.18±0.94	20.54±6.22	21.04±6.32	16.74±5.36	2.18±0.64
t值		18.566	21.870	12.242	0.943	16.310
P值		0.000	0.000	0.000	0.347	0.000

注：与非耐药组对应时间点比较，^a $P<0.05$

表3 EGFR-TKI获得性耐药影响因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
血容量	2.434	0.759	10.281	11.400	1.004~129.452	0.000
灌注值	2.066	0.692	8.911	7.891	1.174~53.019	0.022
强化峰值	2.714	0.730	13.824	15.092	2.688~84.736	0.000
ctDNA	2.824	0.718	15.466	16.838	4.511~62.854	0.000

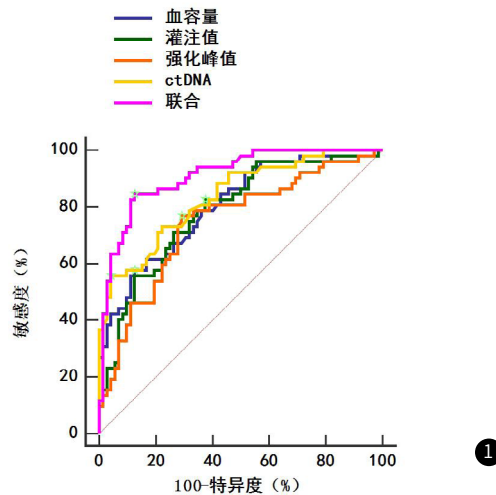


图1 治疗前后CTPI成像、ctDNA变化评估EGFR-TKI获得性耐药的ROC

3 讨论

EGFR-TKI靶向治疗以EGFR为靶点,疗效首先反映在微血管变化上。CTPI成像不仅能观测解剖学信息,还能无创获取活体组织血流灌注信息,敏感地发现EGFR-TKI靶向治疗前后肿瘤血管与血流信息改变。本研究发现,耐药组治疗后血容量、灌注值、强化峰值与治疗前相似,而非耐药组治疗后血容量、灌注值、强化峰值低于治疗前,且低于耐药组,提示血容量、灌注值、强化峰值可能与进展期NSCLC患者EGFR-TKI耐药有关,后续的多因素分析证实了以上结论,故采用CTPI成像检测以上参数有助于评估EGFR-TKI获得性耐药。吕全喜等^[9]报道,EGFR-TKI治疗后,疾病控制组血容量、灌注值、强化峰值比疾病进展组低,本研究结论与之相似。Chen YS等^[10]报道,血容量、灌注值、强化峰值与NSCLC组织微血管密度显著相关,可反映肿瘤的转移和播散能力。EGFR-TKI靶向治疗通过抑制肿瘤新生血管形成,阻碍癌细胞生长,增加癌细胞凋亡,若未发生耐药,则血容量、灌注值、强化峰值显著降低,反之各参数无明显变化或升高,故可对EGFR-TKI获得性耐药情况进行评估。治疗前后血容量、灌注值、强化峰值差值评估EGFR-TKI获得性耐药的AUC分别为0.803、0.787、0.747,可见治疗前后血容量差值评估价值较高。

ctDNA与肿瘤组织携带相同的基因组信息,可反映手术、放化疗等治疗后肿瘤负荷改变,被视为癌症疗效判断的标志物。本研究结果显示,耐药组治疗后ctDNA较治疗前稍升高,但无明显差异,非耐药组治疗后ctDNA显著低于治疗前,并低于耐药组,多因素分析显示,ctDNA是进展期NSCLC患者EGFR-TKI获得性耐药的一个相关影响因素,可作为评估EGFR-TKI获得性耐药的一个指标。朱立才等^[11]研究指出,EGFR-TKI治疗后,ctDNA无明显降低甚至增加者,预示患者发生EGFR-TKI耐药,与本研究结论一致。在以上研究基础上,本研究还进行了ROC分析,结果显示治疗前后ctDNA差值评估EGFR-TKI获得性耐药的AUC为0.836,大于单独的血容量、灌注值、强化峰值,提示在单一指标中,ctDNA评估价值最高。而治疗前后血容量、灌注值、强化峰值联合ctDNA变化的AUC为0.911,大于ctDNA及其他单一指标,因此

建议临床将CTPI成像技术与ctDNA联合使用。一方面通过CTPI可发现NSCLC解剖、血流信息情况,另一方面通过ctDNA能揭示关于原发NSCLC和肿瘤转移后的遗传物质信息,较CT能更早、更灵敏地发现NSCLC患者病情进展,所以CTPI成像技术联合ctDNA评估进展期NSCLC EGFR-TKI获得性耐药价值更高。

参考文献

- [1] Isomoto K, Haratani K, Hayashi H, et al. Impact of EGFR-TKI treatment on the tumor immune microenvironment in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26 (8): 2037-2046.
- [2] 成龙, 曾强林, 杜国波, 等. VEGF抑制剂联合酪氨酸激酶抑制剂一线治疗EGFR突变晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30 (6): 1011-1016.
- [3] Wu L, An J, Liu H. Prognostic value of microvessel density and its correlation with clinicopathological features in human olfactory neuroblastoma [J]. Clin Neuropathol, 2022, 41 (3): 114-121.
- [4] 杭青青, 应航洁, 程国平, 等. 微环境中巨噬细胞、肿瘤新生血管及PD-L1的表达及其与非小细胞肺癌患者预后的关系 [J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23 (10): 837-844.
- [5] 金莹, 陈亚梅, 胡晓, 等. 循环肿瘤DNA检测小细胞肺癌基因突变的可行性及其预后评估价值分析 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (45): 3614-3621.
- [6] 李鹤飞, 王海波, 孙振卿, 等. 非小细胞肺癌患者组织与血清ctDNA突变频谱的一致性及其相关因素分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29 (17): 3023-3026.
- [7] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范 (2015年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37 (1): 67-78.
- [8] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 非小细胞肺癌小分子靶向药物耐药处理共识 [J]. 循证医学, 2013, 13 (2): 65-69.
- [9] 吕全喜, 贺敬丰. CTPI对非小细胞肺癌通过抗血管生成治疗的评价研究 [J]. 医学影像学杂志, 2021, 31 (2): 220-224.
- [10] Chen Y S, Lin W H, Zhang A L, et al. Application of CT perfusion imaging in NSCLC and its correlation with angiogenesis and lymph node metastasis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25 (6): 2511-2516.
- [11] 朱立才, 李明娟, 王英, 等. ctDNA对TKI靶向治疗EGFR突变型肺腺癌疗效及预后的评估价值 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26 (4): 562-566.

(收稿日期: 2022-09-13)

(校对编辑: 姚丽娜)