

论 著

多西他赛联合顺铂治疗
对中晚期非小细胞肺癌
的疗效及对低剂量CT
灌注成像参数的影响钟家将¹ 张东伟^{1,*} 蓝 冰¹宁 宇¹ 杨朝生¹ 邹 博²

1.柳州市人民医院呼吸与危重症医学科

(广西 柳州 545000)

2.柳州市人民医院放射科 (广西 柳州 545000)

【摘要】目的 分析多西他赛联合顺铂(DP)在中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)中的应用价值。方法 选取我院2018年3月-2019年5月58例中晚期NSCLC患者,随机数字表法分为两组,对照组29例使用顺铂治疗,观察组29例采用DP治疗。比较两组临床疗效、治疗前后基质金属蛋白酶(MMP)水平、低剂量CT灌注参数、凋亡抑制基因Survivin及抑癌基因PTEN水平。结果 观察组临床治疗有效率86.21%高于对照组62.07%($P<0.05$);观察组治疗后MMP-2、MMP-9水平低于对照组($P<0.05$);观察组治疗后Survivin低于对照组,PTEN高于对照组($P<0.05$);观察组治疗后血容量(BV)、强化峰值(PEI)、灌注值(perfusion)低于对照组($P<0.05$)。结论 DP能提高中晚期NSCLC的疗效,改善患者MMP水平及低剂量CT灌注参数,调节凋亡抑制基因Survivin及抑癌基因PTEN的表达。

【关键词】多西他赛;顺铂;非小细胞肺癌;低剂量CT灌注成像

【中图分类号】R445.3

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.01.024

Curative Effect of Docetaxel Combined
with Cisplatin on Advanced Non-Small
Cell Lung Cancer and Its Influences on
Parameters of Low-Dose CT Perfusion
ImagingZHONG Jia-jiang¹, ZHANG Dong-wei^{1,*}, LAN Bing¹, NING Yu¹, YANG Chao-sheng¹, ZOU Bo².

1.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545000, Guangxi, China

2.Department of Radiology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545000, Guangxi, China

ABSTRACT

Objective To analyze the application value of docetaxel-cisplatin (DP) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 58 patients with advanced NSCLC in the hospital were enrolled between March 2018 and May 2019. They were randomly divided into two groups. The control group (29 cases) were treated with cisplatin, while observation group (29 cases) were treated with DP. The clinical curative effect, level of matrix metalloproteinase (MMP), low-dose CT perfusion parameters, levels of apoptosis inhibitory gene Survivin and tumor suppressor gene PTEN before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The effective rate of the observation group was 86.21% higher than that of the control group 62.07% ($P<0.05$). The levels of MMP-2, MMP-9, Survivin, blood volume (BV), peak enhancement image (PEI) and perfusion value (perfusion) in the observation group were lower than those in the control group, while PTEN was higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** DP can improve clinical curative effect on advanced NSCLC, improve MMP level and low-dose CT perfusion parameters, and regulate the expressions of Survivin and PTEN.

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

非小细胞肺癌(NSCLC)是多发于中老年群体的肺癌类型,其发病隐匿,患者早期缺乏典型临床表现^[1]。现阶段对于中晚期NSCLC患者,临床多采用化疗控制病情进展、延长生存周期^[2]。多西他赛联合顺铂(DP)是治疗NSCLC的常见化疗药物,多西他赛能对微管解聚过程发挥抑制作用,导致癌细胞G2、M期分裂时间延长;顺铂能与多数抗肿瘤药物联合作用,具有良好协同的功效^[3-4]。多数NSCLC患者经DP治疗后肿瘤形态发生明显改变,但其变化滞后于机体代谢和生理功能变化。因此,探寻新型、有效的指标及时评估DP治疗效果对指导后续治疗、延长生存时间尤为重要。CT灌注成像能反映肿瘤内血流灌注情况和组织血流微循环变化^[5]。现阶段临床研究多集中于DP治疗对中晚期NSCLC的效果,关于DP治疗对CT灌注参数影响的报道较少。基于此,本研究探讨DP治疗中晚期NSCLC的疗效及对CT灌注参数的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2018年3月-2019年5月58例中晚期NSCLC患者。

纳入标准:病理学确诊为NSCLC;医院伦理委员会批准本研究;经临床评估为中晚期;预计生存期不低于3个月;患者签署知情同意书;肾、心等器官功能基本正常。排除标准:对DP不耐受者;近期存在创伤性损伤者;凝血及认知功能损伤,精神疾病者;缺乏临床及影像学资料者;近2周内行全身抗肿瘤治疗者。随机数字表法分为两组,各29例。对照组:男性19例,女性10例;年龄37-72岁,年龄(55.68 ± 7.61)岁;类型:鳞癌6例,腺癌23例;肿瘤位置:周围型23例,中央型6例。观察组:男性21例,女性8例;年龄35-70岁,年龄(55.04 ± 7.22)岁;类型:鳞癌8例,腺癌21例;肿瘤位置:周围型24例,中央型5例。两组一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 对照组采用顺铂治疗:顺铂(H37021358,齐鲁制药)60mg/m²,静脉滴注。观察采用DP治疗:多西他赛(H20113165,上海创诺制药有限公司)35mg/m²,静脉滴注,并于第1、8d静脉滴注顺铂60mg/m²。21d为1个周期,两组均治疗2个周期。

1.2.2 CT检查 仪器选择Brilliance iCT(Philips公司),检查前指导患者进行憋气训练,避免呼吸运动对检查的影响。取仰卧位,扫描范围胸廓入口至肺底部。对比剂(H10970417,拜耳医药)50mL经肘静脉团注,流率5mL/s。参数设定:螺距0.99mm,准直128mm×0.625mm,重建层厚1mm,机架旋转0.5s,管电压80KV,层厚5mm,管电流60mAs。

1.2.3 图像处理 上传CT检查数据至工作站后进行重建,参数设定:重建层厚2.0mm,间隔2.0mm。两名具有丰富经验的影像科医师进行数据分析,分析过程中避开明显伪影、

【第一作者】钟家将,男,主治医师,主要研究方向:肺部肿瘤,肺部感染。E-mail: zhounana071@163.com

【通讯作者】张东伟,男,副主任医师,主要研究方向:肺部感染、肺癌的基础与临床。E-mail: zhangdongwei2003@126.com

出血、钙化、坏死及血管,同一病灶测量3次,取平均值,得到血容量(BV)、灌注值(perfusion)、强化峰值(PEI)等参数。

1.3 观察指标 ①疗效判定^[6]:完全缓解:病灶完全消失,原病理性淋巴结短径<10 mm;部分缓解:病灶长径总和缩小率≥30%;稳定:介于进展和部分缓解;进展:病灶长径总和增加率≥20%。②于两组治疗前后清晨采集3mL静脉血,酶联免疫吸附法对基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、凋亡抑制基因Survivin、抑癌基因PTEN水平进行检测。③比较两组治疗前后BV、PEI、perfusion等低剂量CT灌注参数。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验;计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组治疗有效率86.21%高于对照组

62.07%($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗前后MMP-2、MMP-9水平比较 两组治疗前MMP-2、MMP-9水平的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后MMP-2、MMP-9水平较治疗前均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后Survivin、PTEN水平比较 两组治疗前Survivin、PTEN水平的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后Survivin水平较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后PTEN水平较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组低剂量CT灌注参数比较 两组治疗前BV、PEI、perfusion的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后BV较治疗前减少,且观察组少于对照组($P<0.05$)。两组治疗后PEI、Perfusion较治疗前均减小,且观察组小于对照组($P<0.05$)。见表4。

表1 两组疗效比较[例(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
观察组	29	1(3.49)	8(27.59)	16(55.17)	4(13.79)	25(86.21)
对照组	29	0(0.00)	3(10.34)	15(51.72)	11(37.93)	18(62.07)
χ^2						4.410
P						0.036

表2 两组治疗前后MMP-2、MMP-9水平比较

组别	n	MMP-2/ β -actin		MMP-9/ β -actin	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	29	0.60±0.19	0.45±0.12*	0.57±0.14	0.36±0.10*
对照组	29	0.58±0.15	0.53±0.11*	0.56±0.16	0.42±0.12*
t		0.445	2.646	0.253	2.068
P		0.658	0.011	0.801	0.043

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表3 两组治疗前后Survivin、PTEN水平的比较

组别	n	Survivin/ β -actin		PTEN/ β -actin	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	29	0.49±0.15	0.38±0.11*	0.35±0.09	0.46±0.11*
对照组	29	0.50±0.13	0.44±0.08*	0.33±0.07	0.39±0.12*
t		0.271	2.376	0.945	2.316
P		0.787	0.021	0.349	0.024

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表4 两组低剂量CT灌注参数比较

组别	n	BV(mL/100g)		PEI(HU)		Perfusion[mL/(min.100mL)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	29	9.25±2.86	5.20±1.34*	43.62±12.83	28.16±7.54*	32.47±8.59	20.12±6.41*
对照组	29	9.17±2.78	7.81±2.35*	43.21±13.05	33.15±8.92*	32.96±8.96	26.53±7.64*
t		0.108	5.196	0.121	2.301	0.213	3.461
P		0.914	0.000	0.904	0.025	0.832	0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

NSCLC发病出现年轻化趋势,患者5年预后未能达到预期^[7-8]。顺铂是具有抗肿瘤的DNA胶黏剂,能交叉联结癌细胞中的DNA,使其DNA双链断裂,进而影响癌细胞复制及转录过程,导致有丝分裂过程受阻,癌细胞无法大量增殖^[9]。多西他赛可以延

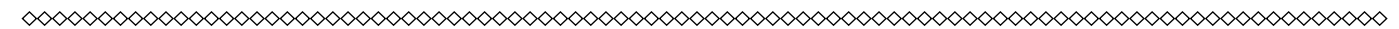
长肺癌细胞G2、M期,从而调控癌细胞有丝分裂过程,影响癌细胞增殖,作用机制与紫杉醇相似^[10]。但不同于紫杉醇,多西他赛在细胞内的浓度较高、作用时间较长。

(下转第 179 页)

- [16] Zabel J, Demirjian S, Lane B R, et al. Predictors of long-term survival after renal cancer surgery[J]. The Journal of Urology, 2018, 199(2): 384-392.
- [17] Kang Yeon-Koo, Park Sohyun, Suh Min Seok, et al. Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography for Glomerular Filtration Rate Measurement[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2017, 51: 338-346.
- [18] Watts K L, Ghosh P, Stein S, et al. Predictive value of nephrometry score constituents on perioperative outcomes and split renal function in patients undergoing minimally invasive partial nephrectomy[J]. Urology, 2017, 99: 112-117.
- [19] Samplaski Mary K, Hernandez Adrian, Gill Inderbir S, et al. C-index is associated with functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy[J]. J Urol, 2010, 184: 2259-2263.
- [20] Sugiura Masahiro, Suyama Takahito, Kanesaka Manato, et al. Usefulness of R.E.N.A.L Nephrometry Scoring System and Centrality Index Score for Predicting Outcome of Laparoscopic Partial Nephrectomy[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2016, 26: 784-788.
- [21] Hsieh P F, Wang Y D, Huang C P, et al. A mathematical method to calculate tumor contact surface area: An effective parameter to predict renal function after partial nephrectomy[J]. The Journal of Urology, 2016, 196(1): 33-40.
- [22] Haifler M, Ristau B T, Higgins A M, et al. External validation of contact surface area as a predictor of postoperative renal function in patients undergoing partial nephrectomy[J]. The Journal of Urology, 2018, 199(3): 649-654.
- [23] Suk-Ouichai C, Wu J, Dong W, et al. Tumor contact surface area as a predictor of functional outcomes after standard partial nephrectomy: Utility and limitations[J]. Urology, 2018, 116: 106-113.
- [24] Wang Yu-De, Huang Chi-Ping, Chang Chao-Hsiang, et al. The role of RENAL, PADUA, C-index, CSA nephrometry systems in predicting ipsilateral renal function after partial nephrectomy[J]. BMC Urol, 2019, 19: 72.
- [25] Shin T Y, Komminos C, Kim D W, et al. A novel mathematical model to predict the severity of postoperative functional reduction before partial nephrectomy: The importance of calculating resected and ischemic volume[J]. The Journal of Urology, 2015, 193(2): 423-429.
- [26] Shin T Y, Rha K H. Mathematical formula of RAIV (resected and ischemized volume) can predict renal function after minimally-invasive nephron sparing surgery: Multi-institutional analysis[J]. European Urology Supplements, 2016, 15(7): 239.
- [27] Huang Wei-Hsuan, Chang Chao-Hsiang, Huang Chi-Ping, et al. The percentage of resected and ischemic volume determined by a geometric model is a significant predictor of renal functional change after partial nephrectomy[J]. Int Braz J Urol, 2017, 43: 80-86.
- [28] Liss M A, DeConde R, Caovan D, et al. Parenchymal volumetric assessment as a predictive tool to determine renal function benefit of nephron-sparing surgery compared with radical nephrectomy[J]. Journal of endourology, 2016, 30(1): 114-121.
- [29] Corradi R, Kabra A, Suarez M, et al. Validation of 3D volumetric-based renal function prediction calculator for nephron sparing surgery[J]. International Urology and Nephrology, 2017, 49(4): 615-621.
- [30] Mitsui Y, Sadahira T, Araki M, et al. The 3-D Volumetric Measurement Including Resected Specimen for Predicting Renal Function After Robot-assisted Partial Nephrectomy[J]. Urology, 2019, 125: 104-110.
- [31] Liu Jingchao, Tian Chuanxin, Zhang Zhaojun, et al. Correlation between preoperatively predicted and postoperatively observed renal function using an imaging-based approach: A retrospective cohort study[J]. Oncol Lett, 2020, 20: 501-508.
- [32] Prasad P V. Evaluation of intra-renal oxygenation by BOLD MRI[J]. Nephron Clinical Practice, 2006, 103(2): c58-c65.
- [33] Wu G, Zhang R, Mao H, et al. The value of blood oxygen level dependent (BOLD) imaging in evaluating post-operative renal function outcomes after laparoscopic partial nephrectomy[J]. European Radiology, 2018, 28(12): 5035-5043.

(收稿日期: 2021-03-23)

(校对编辑: 姚丽娜)



(上接第 73 页)

张永庆等^[11]研究发现, DP治疗NSCLC的疗效较好。本研究对比治疗有效率发现, 观察组较高, 提示DP治疗对中晚期NSCLC的治疗效果显著。分析原因为: 多西他赛在癌细胞M期时可作用于微管蛋白, 聚合成稳定微管, 引起纺锤体功能异常, 不利于癌细胞分裂。NSCLC出现侵袭转移的条件是打破细胞外基质及血管基底膜形成的组织学屏障^[12]。MMPs是能降解细胞外基质的内肽酶, 临床研究发现MMPs过表达是NSCLC发生发展的重要因素, 癌细胞侵袭也与MMPs水平呈正比^[13]。MMP-2能通过水解黏蛋白及胶原蛋白, 降低胞间黏合力, 促进癌细胞侵袭及转移; MMP-9主要由毛细血管内皮细胞及肿瘤细胞释放, 可促进细胞外基质降解, 能通过诱导血管内皮因子促进癌细胞增殖^[14]。Li等^[15]研究发现, 癌组织中MMP-2、MMP-9的表达与肿瘤转移及分期密切相关。故MMP-2、MMP-9可作为判断NSCLC转移情况的参考指标。本研究中观察组治疗后MMP-2、MMP-9水平低于对照组, 提示DP治疗可以对机体MMPs进行调控, 通过降解基底及基底膜降低肺癌细胞侵袭转移的能力。

Survivin、PTEN蛋白的表达参与了肿瘤细胞的生理及病理过程, 前者是细胞凋亡抑制蛋白, 对有丝分裂过程、血管生成、肿瘤细胞耐药性有一定的影响。Gunalidi等^[16]研究发现, 肿瘤患者Survivin蛋白的表达水平显著高于健康人群。肿瘤细胞血管的生成与磷酸化过程紧密相关, PTEN通过去磷酸化调节细胞活动, 抑制肿瘤细胞生长。据Chen等^[17]研究, PTEN蛋白的表达可作为评价肿瘤的严重程度及复发情况的有效指标。本研究结果显示, 观察组治疗后Survivin水平低于对照组, PTEN水平高于对照组, 表明DP治疗通过调节磷酸化蛋白治疗NSCLC。CT灌注扫描参数通过显示肿瘤区域血流分布情况和微血管密度, 反映肿瘤组织功能的转变, 帮助医师掌握患者肿瘤情况, 进行后续治疗^[18]。DP治疗能对新生血管形成发挥抑制作用, 有利于改善毛细血管通透性, 促进肿瘤血管恢复正常^[19]。NSCLC对氧的需求较多, 故器官血管中血流量明显增加, BV值也不断增加。PEI及Perfusion均可反应血流灌注情况, 故可将其作为肿瘤级别的重要指标。本研究中观察治疗后BV、PEI、Perfusion均小于对照组, 说明DP治疗可以减少肿瘤血管丰富程度, 改善肿瘤区域血液的灌注, 这可能是因为, DP治疗抑制了肿瘤细胞的生长发育, 导致肿瘤细胞血管发生退化, 使肿瘤区域的BV减少, 导致流入的对比剂剂量减少, 故BV、PEI、Perfusion均减少。

综上所述, 在中晚期NSCLC治疗中, DP治疗能改善MMP水

平及低剂量CT灌注参数, 调节凋亡抑制基因Survivin及抑癌基因PTEN的表达, 临床疗效确切。

参考文献

- [1] 赵坤宇, 仝妍文, 秦国慧, 等. 中性粒细胞淋巴比值和淋巴细胞单核细胞比值对PD-1抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的预测价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(3): 379-382.
- [2] 许立国. 双源CT灌注成像对肺癌放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.
- [3] 张光照, 杜佳辉, 袁五营. 培美曲塞与多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床对比研究[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(3): 56-59.
- [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] 顾晓亮, 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] 丁婷婷, 芮晓艳, 范洪峰, 等. 阿帕替尼联合多西他赛对多线治疗晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物、免疫功能及生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(6): 1160-1164.
- [8] 杨维维, 漆静. 非小细胞肺癌患者年龄与临床病理特征、预后的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(6): 63-67.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 张永庆, 尚立群, 苗毅, 等. 多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(8): 1074-1075.
- [12] 张童, 何强, 刘勇志, 等. 华蟾素胶囊对中晚期非小细胞肺癌手术患者血清基质金属蛋白酶、自噬相关蛋白水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 20-24.
- [13] 吴伟东, 罗磊, 丁锋. 肺癌相关基质金属蛋白酶研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(13): 93-96.
- [14] 张辉, 吴秋歌, 张坤, 等. T淋巴细胞亚群、MMP9、MMP2在原发性肺癌中的表达及临床意义[J]. 癌症进展, 2020, 18(3): 245-248+274.
- [15] Li H, Qiu Z, Li F, et al. The relationship between MMP-2 and MMP-9 expression levels with breast cancer incidence and prognosis[J]. Oncol Lett, 2017, 14(5): 5865-5870.
- [16] Gunaldi M, Isiksacan N, Kocoglu H, et al. The value of serum survivin level in early diagnosis of cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(3): 570-573.
- [17] Chen D, Li Z, Cheng Q, et al. Genetic alterations and expression of PTEN and its relationship with cancer stem cell markers to investigate pathogenesis and to evaluate prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Pathol, 2019, 72(9): 588-596.
- [18] 黄群, 尹化斌, 蒋培, 等. CT灌注成像在肺癌放射治疗疗效评价中的应用[J]. 山东医药, 2015, 55(17): 31-32.
- [19] 丁玲玉, 吴昂, 杨京京, 等. CT灌注成像预测贝伐珠单抗治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效研究[J]. 浙江医学, 2022, 44(16): 1720-1724, 1730.

(收稿日期: 2020-07-14)

(校对编辑: 何镇喜)