

论 著

CT灌注成像参数与非小细胞肺癌EGFR基因突变及化疗敏感性的关系分析*

王炜然 牛向欣 邹 芳
赵建清 王 布*
河北北方学院附属第一医院
(河北 张家口 075000)

【摘要】目的 探究非小细胞肺癌的CT灌注成像参数与表皮生长因子受体(EGFR)表达关系及其在化疗疗效的评价价值。方法 回顾性选取2017年1月—2021年2月期间本院中晚期非小细胞肺癌,并行同步化疗治疗的56例患者。根据患者EGFR基因表达情况分为阳性组与阴性组,根据术后效果分为缓解组与未缓解组,分析比较患者术前、术后的CT灌注成像参数变化,及与EGFR基因的表达和化疗效果的相关性。结果 患者治疗后的血容量(BV)、血流量(BF)、强化峰值(PEI)均显著低于治疗前($P<0.05$),而对比剂达峰时间(TTP)明显高于治疗前($P<0.05$)。阳性组的BV、BF值均明显高于阴性组患者($P<0.05$),而阳性组患者的PEI高于阴性组, TTP低于阴性组,但差异无统计学意义($P>0.05$);缓解组中,治疗后的BV、BF、PEI均显著低于治疗前与未缓解组治疗后($P<0.05$),而缓解组治疗后的TTP则明显高于治疗前与未缓解组治疗后($P<0.05$)。EGFR基因表达阳性与患者的BV、BF水平为正相关($P<0.05$),与PEI、TTP无相关性($P>0.05$);化疗疗效与治疗后患者的BV、BF水平为正相关($P<0.05$),与TTP水平为负相关($P<0.05$),与PEI无相关性($P>0.05$)。结论 非小细胞肺癌患者EGFR基因突变情况与BV、BF值水平呈正相关,化疗疗效与治疗患者的BV、BF水平为正相关,与TTP水平为负相关。

【关键词】CT灌注成像;非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;化疗疗效

【中图分类号】R322.3+5

【文献标识码】A

【基金项目】2020年河北省省级科技计划(第六批)项目(20377717D)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.04.025

Relationship between CT Perfusion Imaging Parameters and EGFR Gene Mutation and Chemotherapy Sensitivity in Non-Small Cell Lung Cancer*

WANG Wei-ran, NIU Xiang-xin, ZOU Fang, ZHAO Jian-qing, WANG Bu*.

The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the relationship between CT perfusion imaging parameters and epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in non-small cell lung cancer and its value in evaluating the efficacy of chemotherapy. **Methods** 56 patients with advanced non-small cell lung cancer who received concurrent chemotherapy in our hospital from January 2017 to February 2021 were retrospectively selected. Patients were divided into positive group and negative group according to EGFR gene expression, remission group and non-remission group according to postoperative effect, the correlation between preoperative and postoperative CT perfusion imaging parameters of patients and EGFR gene expression and chemotherapy effect was analyzed and compared. **Results** After treatment, blood volume (BV), blood flow (BF) and enhancement peak (PEI) were significantly lower than before treatment ($P<0.05$), while peak time of contrast agent (TTP) was significantly higher than before treatment ($P<0.05$). BV and BF in positive group were significantly higher than those in negative group ($P<0.05$), while PEI in positive group was higher than that in negative group and TTP was lower than that in negative group, but the differences were not statistically significant ($P>0.05$). In remission group, BV, BF and PEI after treatment were significantly lower than before and after treatment ($P<0.05$), while TTP after treatment in remission group was significantly higher than before and after treatment ($P<0.05$). Positive EGFR gene expression was positively correlated with BV and BF levels ($P<0.05$), but not with PEI and TTP ($P>0.05$). The curative effect of chemotherapy was positively correlated with the level of BV and BF after treatment ($P<0.05$), negatively correlated with the level of TTP ($P<0.05$), and had no correlation with PEI ($P>0.05$). **Conclusion** EGFR gene mutation in NSCLC patients was positively correlated with BV and BF values, and chemotherapy efficacy was positively correlated with BV and BF levels after treatment, but negatively correlated with TTP levels.

Keywords: CT Perfusion Imaging; Non-Small Cell Lung Cancer; Epidermal Growth Factor Receptor; Chemotherapy Efficacy

肺癌是各类肿瘤疾病中发病率与病死率均排在首位的疾病。其中非小细胞肺癌的发病率占肺癌整体的85%左右,而在临床确诊时几乎50%以上的患者均为晚期肺癌,此时的手术切除治疗已无法产生较好的效果,临床通常对患者采用放疗、化疗为主要治疗手段^[1-2]。目前表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的靶向药物在治疗中晚期的非小细胞肺癌患者人群中得到广泛应用^[3]。而关于EGFR检测均需要对肿瘤进行穿刺活检,属于有创性检测,对患者的身体会有一定的伤害^[4]。因此,选取一种无创、非侵入、简便、准确的评估患者治疗效果与EGFR基因表达情况的检查方法,对患者之后治疗方案的调整及预后具有重要意义。

目前临床中通常使用磁共振检查(MRI)、正电子发射体层显像(PET-CT)、计算机断层扫描(CT)、CT灌注成像等方式进行评估^[5]。其中CT灌注成像能对患者肿瘤区域的血流灌注进行判断,获得肿瘤的血流灌注参数,在肿瘤疗效评估中具有较高的评价。既往研究显示,CT灌注成像能对肿瘤的血管生成情况作出一定评估,从而对肿瘤恶性程度得到一定信息,对于临床的预后和治疗方案选择具有较好的启示效果^[6]。(本研究探究CT灌注成像参数与中晚期非小细胞肺癌患者的EGFR表达、化疗效果的相关性)故本研究通过以2017年1月至2021年2月期间于本院经病理学检测确诊为中晚期非小细胞肺癌的患者为研究对象,探究其CT灌注成像参数与患者的EGFR表达、化疗效果的相关性,旨在为临床治疗判断提供相应依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2017年1月至2021年2月期间于本院经病理学检测确诊为中晚期非小细胞肺癌,并行靶向药物、化疗治疗的患者。

纳入标准: 经病理学检查确诊为非小细胞肺癌者,且临床评估为中晚期^[7];患者符合化疗适应证;患者原发病灶可进行评估测量;既往未有肿瘤史及相关治疗史;影像学资料清晰与临床资料完整;。排除标准:患者合并严重的内科类疾病,并多发其他部位肿瘤;患者化疗治疗前行手术治疗;患者化疗未完成;患者合并凝血功能、神经功能障碍或异常。共纳入56例患者,其中男性34例,女性22例,年龄39~75岁,平均(57.64 ± 12.55)岁;体质量指数(BMI)为17~26 kg/m²,平均(21.94 ± 2.28) kg/m²;其中

【第一作者】王炜然,男,技师,主要研究方向:肺部肿瘤的影像学诊断。E-mail: wangwr0519@163.com

【通讯作者】王 布,男,副主任医师,主要研究方向:肺部肿瘤的发生机制及血管生成的研究。E-mail: 289974726@qq.com

鳞癌41例,腺癌15例;中央型19例,周围型37例。本研究已通过院内医学伦理委员会审核与批准,本研究为回顾性研究,对患者治疗方案未有影响,患者或家属均签署治疗时的知情同意书。

1.2 CT灌注检查方法 患者于化疗治疗前1天与治疗周期结束后当天进行CT灌注成像检查,使用飞利浦Brilliance 256层螺旋CT机作为检查仪器。患者于检查前进行呼吸屏气训练,并常规进行检查术前4h禁食,患者取仰卧位,双臂上举,先行平扫,确定病灶在肺内的部位,之后嘱患者在扫描过程中屏气,在病灶临近6~8cm区域内行动态容积扫描,扫描参数:管电流35mA,管电压120kV,矩阵512×512,扫描层厚1mm。注入碘佛醇(江苏恒瑞医药股份有限公司;国药准字H20067896;规格,320mg/mL)50mL,注入流率设为4~6mL/s。检查开始后第10s进行容积扫描,扫描间隔2s,扫描时间1min。每次扫描获得64幅图像,共扫描32次,最终获得2048幅图像。图像采集完成后,保存并上传工作站。

1.3 图像后处理方法 将灌注成像所得到的图像上传至图像后处理工作站后,利用灌注软件进行图像后处理,将观察层面选在患者病变最大直径面,以同一层面的降主动脉作为流出动脉,肺动脉作为流入动脉。由2名具有10年以上丰富经验的胸部诊断影像医师分别对同一病灶的不同层面选择结节所在兴趣区(ROI)进行测量,获取ROI的血容量(BV)、血流量(BF)、强化峰值(PEI)、对比剂达峰时间(TTP)灌注参数,最后取平均值。

1.4 疗效评估及EGFR检查方式 通过复查MRI或CT对于非小细胞肺癌可测量病灶的进行评价^[8]:①完全缓解(CR):所有目标病灶动脉期增强显影均消失;②部分缓解(PR):目标基线病灶(或动脉期增强显影)的长径总和缩小≥30%;③疾病稳定(SD):缩小未达PR或增加未达PD;④病情加剧(PD):目标病灶(或动脉期增强显影)的长径总和增加≥20%或出现新病灶。EGFR检查方式:测定采用实时荧光定量PCR法,EGFR基因突变检测试剂盒(瑞士罗氏公司),依据试剂盒提供的诊断原则进行判断。

1.5 统计学方法 使用SPSS 21.0软件对于患者的数据进行分析处

理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$),符合正态性分布的采用独立样本t检验,非正态的采用非参数秩和检验,并利用Spearman评估CT灌注成像参数与对患者的EGFR基因的表达和化疗效果的相关性,以 $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者EGFR表达与化疗效果情况 患者经病理学检查,EGFR表达阳性者有44例,阴性者有12例,其经化疗等治疗术后症状缓解者有30例,未缓解者有26例。

2.2 患者治疗前后的CT灌注参数比较 患者治疗前后比较,治疗后的BV、BF、PEI值均显著低于治疗前($P < 0.05$),而患者治疗后的TTP值明显高于治疗前($P < 0.05$),见表1。

2.3 CT灌注参数与EGFR基因表达情况 患者治疗前的CT灌注参数与EGFR基因表达比较结果显示,EGFR表达为阳性组的BV、BF值均明显高于阴性组患者($P < 0.05$),而阳性组患者的PEI高于阴性组, TTP低于阴性组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.4 CT灌注参数与化疗疗效情况 患者经治疗病情缓解组中,治疗后的BV、BF、PEI均显著低于缓解组治疗前与未缓解组治疗后的患者参数($P < 0.05$),而缓解组治疗后的TTP则明显高于缓解组治疗前与未缓解组治疗后($P < 0.05$),见表3。

2.5 患者CT灌注参数与EGFR基因突变和化疗疗效相关性比较 患者治疗前的CT灌注参数与EGFR基因突变的相关性分析显示,EGFR基因表达阳性与患者的BV、BF水平为正相关($P < 0.05$),与PEI、TTP无相关性($P > 0.05$);而化疗疗效与治疗前的相关CT灌注参数无相关性($P > 0.05$),化疗疗效与治疗前患者的BV、BF水平为正相关($P < 0.05$),与TTP水平为负相关($P < 0.05$),与PEI无相关性($P > 0.05$),见表4。

2.6 病例展示 患者女性,年龄54岁,非小细胞肺癌中期,EGFR基因检查阳性,化疗后病情得到缓解,化疗前对其进行CT灌注成像检查(图1~图4),治疗后对其进行CT灌注成像检查(图5~图8)。

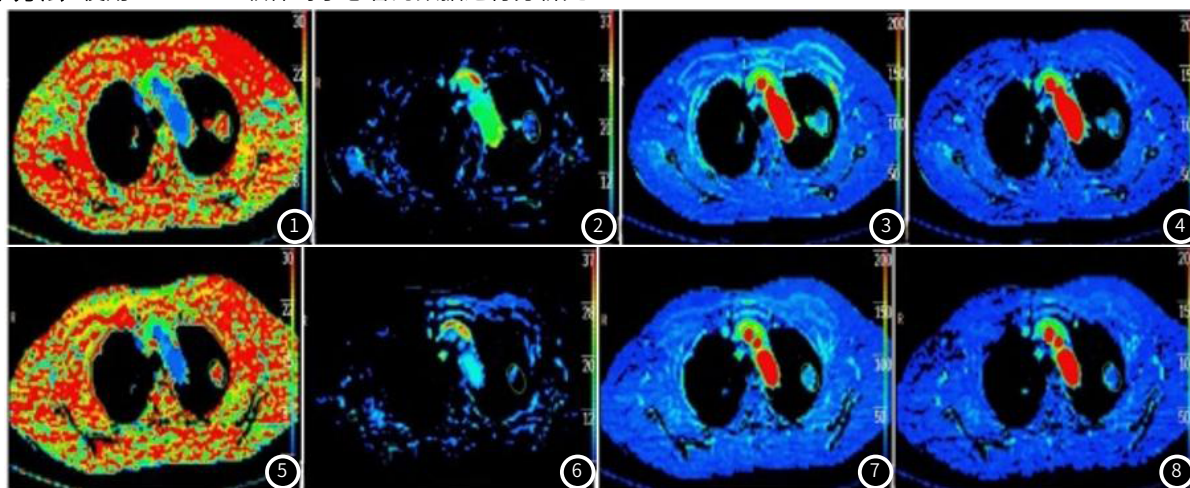


图1~图8 治疗前后肿瘤最大截面CT灌注图。治疗前TTP为16.89s(图1), BV为4.62mL/100g(图2), PEI为37.99HU(图3), BF为20.97mL/(min·100mL)(图4);治疗后TTP为22.97s(图5), BV为3.72mL/100g(图6), PEI为30.85HU(图7), BF为15.86mL/(min·100mL)(图8)。

表1 患者治疗前后CT灌注参数对比

治疗时间	n	BV(mL/100mV)	BF[mL/(100mL·min)]	PEI(HU)	TTP(s)
治疗前	56	10.85±3.35	35.84±8.12	41.35±9.61	18.67±5.84
治疗后	56	6.97±1.88	28.47±7.69	30.55±8.69	21.95±7.22
t		7.558	4.932	6.238	2.654
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.009

表2 患者治疗前CT灌注参数与EGFR基因表达情况比较

EGFR表达	n	BV(mL/100mL)	BF[mL/(100mL·min)]	PEI(HU)	TTP(s)
阳性组	44	11.63±2.74	37.12±6.68	43.35±7.97	17.88±4.39
阴性组	12	9.21±2.46	32.49±6.57	39.62±7.22	19.75±4.11
t		2.767	2.135	1.905	1.716
P		0.008	0.037	0.061	0.091

表3 患者治疗前后的CT灌注参数与化疗疗效情况比较

疗效	时间	BV(mL/100mL)	BF[mL/(100mL·min)]	PEI(HU)	TTP(s)
缓解(n=30)	治疗前	9.74±2.88	34.76±7.28	40.55±8.86	19.22±6.24
	治疗后	5.34±1.25 ^{ab}	26.95±6.59 ^{ab}	28.74±8.16 ^{ab}	23.34±6.35 ^{ab}
未缓解(n=26)	治疗前	11.22±3.26	36.28±8.24	42.68±9.33	18.15±5.62
	治疗后	9.86±3.15	31.96±7.79	38.61±7.84	19.92±6.11

注：与本组治疗前比较，^aP<0.05；与未缓解组同一治疗时段比较，^bP<0.05。

表4 EGFR基因表达、化疗疗效与相应时间的CT灌注参数相关性分析

项目	时间	BV	BF	PEI	TTP
EGFR	治疗前	0.624 ^a	0.658 ^a	0.227	-0.241
疗效	治疗前	0.254	0.103	0.122	-0.058
	治疗后	0.458 ^a	0.387 ^a	0.259	-0.412

注：^aP<0.05表示两者相关性具有统计学意义。

3 讨论

非小细胞肺癌在临床诊断时通常处于中晚期阶段，此时的治疗手段以化疗、放疗为主，手术治疗方式已不建议采用，而此时利用准确有效的手段评估患者的治疗效果则对患者之后的手术方案改善具有重要意义^[9]。临床中对于肿瘤治疗疗效的传统评估方式以肿瘤在形态学的变化程度作为评估指标，但肿瘤发生形态学变化需要一定的时间，其结果具有延迟性，导致患者有一定可能仍然进行无效治疗，给患者带来毒副作用的同时延误治疗时机，其对于患者的早期疗效评估具有一定的局限性^[10]。EGFR是一种酪氨酸激酶型表皮生长因子受体，其高效的表达情况与肿瘤血管的转移、侵袭、生成和肿瘤细胞的增殖、抗凋亡等情况均有关联^[11]。既往的研究表明，在非小细胞肺癌患者的肿瘤组织中存在EGFR基因突变表达，提示患者对靶向药物治疗的敏感性，对非小细胞肺癌患者的治疗方式选取具有指导作用^[12]。同时既往有研究表明，CT灌注成像参数对于肿瘤组织血管的血流量、血管密度等生物学信息具有一定的指示作用^[13]。故本研究以中晚期非小细胞肺癌患者为研究对象，以患者的治疗前后的CT灌注参数、治疗前的EGFR基因表达情况及治疗后的疗效等情况进行研究，探讨CT灌注参数与患者的EGFR基因表达和治疗后的疗效的相关性，为临床诊断提供参考资料。

本研究结果显示，患者治疗前后比较，治疗后的BV、BF、PEI值均显著低于治疗前(P<0.05)，而患者治疗后的TTP值明显高于治疗前(P<0.05)。提示患者经化疗治疗后，其肿瘤血管产生了一定的改变。本研究中，患者治疗前的CT灌注参数与EGFR基因表达比较结果显示，EGFR表达为阳性组的BV、BF值均明显高于阴性组患者(P<0.05)，同时患者治疗前的CT灌注参数与EGFR基因突变的相关性分析显示，EGFR基因表达阳性与患者的BV、BF水平为正相关(P<0.05)。国内外均有研究显示，EGFR位于人体细胞膜的表面，当其相应的同源配体结合时，EGFR会发生自磷酸化和二聚化，从而激活下游信号通路如磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)等胞内信号传导途径，而PI3K的激活因子磷酸化与转录激活信号传导则是血管生成与细胞生长的重要标志信号^[14-15]。而BV为肿瘤组织血管单位时间内血容量，其值越大则肿瘤组织血容量灌注越高，肿瘤组织血管数越多；BF为单位时间及体积内肿瘤血管中血流通过速率，其值越高代表肿瘤血管的丰富度大^[16-17]。林发红^[18]的研究结果显示，非小细胞肺癌患者的肿瘤病灶区的BV、BF、TTP与健侧正常区组织相比较，其值均明显较高，而患者EGFR的表达量也与BV、BF成正相关，与TTP成负相关，其结果与本文较为相似。本研究中，患者经治疗病情缓解组中，治疗后的BV、BF、PEI均显著低于缓解组治疗前与未缓解组治疗后的患者参数(P<0.05)，而缓解组治疗后的TTP则明显高于缓解组治疗前与未缓解组治疗后(P<0.05)，化疗疗效与治疗前的相关CT灌注参数无相关性(P>0.05)，化疗疗效与治疗后的患者的BV、BF水平为正相关(P<0.05)，与TTP水平为负相关(P<0.05)。PEI为肿瘤组织中对对比剂浓度所能达到的最大值，其值越高则间接表明患者肿瘤区域的血流灌注量越高；TTP为肿瘤组织中的对比剂达到最大

峰值所需的时间，其时间越短，则能间接的显示肿瘤组织的血供约丰富^[19]。潘颖奇^[20]等人的研究结果也显示，对80例非小细胞肺癌患者治疗前后比较，其治疗后的BV、BF水平较治疗前有明显降低，治疗后TTP时间较患者治疗前有明显增加，其结果与本文结果较为一致。提示放化疗治疗效果越佳者，其肿瘤区域血供情况越能得到明显抑制，其CT灌注参数亦有着显著变化，利用CT灌注参数可对肿瘤疗效进行较好的评估。

综上所述，非小细胞肺癌患者EGFR基因突变情况与CT灌注参数中的BV、BF值水平呈正相关，其治疗后的疗效与CT灌注参数具有显著差异，其中与化疗疗效与治疗后的患者的BV、BF水平为正相关，与TTP水平为负相关，利用CT灌注成像参数对于患者的EGFR基因突变靶向药物具有一定的提示，对于患者治疗后的早期疗效具有一定的指导作用。但本研究为单中心研究，结果均来自同一医院，且样本量较少，对于数据结果具有一定的局限性，后续或可做多中心、多样本的研究来做进一步探讨。

参考文献

- [1] 李传贵, 刘晓城, 张新慧, 等. sssCT灌注评估NP化疗联合鸦胆子油乳治疗非小细胞肺癌的疗效[J]. 河北医学, 2021, 303(09): 1508-1512.
- [2] Grinnell M, Appiah AK, Baine M, et al. Adjuvant chemotherapy following SBRT for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) in older patients[J]. J Geriatr Oncol, 2020, 11(7): 1145-1153.
- [3] Talukdar S, Emdad L, Das SK, et al. EGFR: An essential receptor tyrosine kinase-regulator of cancer stem cells[J]. Adv Cancer Res, 2020, 147: 161-188.
- [4] 余莹莹, 甘晓晶, 许晓燕, 等. sss能谱CT参数Logistic回归模型预测中晚期非小细胞肺癌EGFR基因突变的价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2022, 33(04): 243-248.
- [5] 陈亮亮, 陈基明, 丁俊, 等. sssCT影像组学特征预测非小细胞肺癌同步脑转移的价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(4): 419-425.
- [6] 蔺田芳, 史小伟, 狄群. 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[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(11): 53-55+72.
- [7] 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. sss中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-235.
- [8] Micheletti E, La Face B, Bianchi E, et al. Continuous infusion of carboplatin during conventional radiotherapy treatment in advanced squamous carcinoma of the cervix uteri IIB-IIIB (UICC). A phase I/II and pharmacokinetic study[J]. Am J Clin Oncol, 1997, 20(6): 613-20.
- [9] 倪军, 黄森, 张力, 等. sss非小细胞肺癌围手术期免疫治疗相关不良反应管理的临床诊疗建议[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(03): 141-160.
- [10] 江建芹, 崔磊, 蔡荣芳, 等. 单、双指数MR扩散加权成像预测非小细胞肺癌化疗疗效的临床研究[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(11): 829-835.
- [11] Liu X, Wang P, Zhang C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. Oncotarg et, 2017, 8(30): 50209-50220.
- [12] Scalvini L, Castelli R, La Monica S, et al. Fighting tertiary mutations in EGFR-driven lung-cancers: Current advances and future perspectives in medicinal chemistry. Biochem Pharmacol, 2021, 190: 114643.
- [13] 孙国臣, 王明甫. sss低剂量CT灌注联合影像组学评估非小细胞肺癌的纵隔淋巴结转移[J]. 放射学实践, 2021, 36(02): 186-193.
- [14] Abourehab MAS, Alqahtani AM, Youssif BGM, et al. Globally Approved EGFR Inhibitors: Insights into Their Syntheses, Target Kinases, Biological Activities, Receptor Interactions, and Metabolism[J]. Molecules. 2021, 26(21): 6677.
- [15] 向花花, 周晶, 彭华, 等. 基因G719S和T790M突变与宫颈癌的相关性研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(04): 376-379.
- [16] 姜中华, 姜春成, 刘敬, 等. sss非小细胞肺癌颅内转移瘤CT灌注参数与病理类型、TTF-1及腺癌EGFR突变相关性的初步研究[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(12): 1996-2000.
- [17] Yu C, Li T, Zhang R, et al. Dual-energy CT perfusion imaging for differentiating WHO subtypes of thymic epithelial tumors[J]. Sci Rep. 2020, 10(1): 5511.
- [18] 林发洪. 非小细胞肺癌CT灌注参数与血管新生、细胞增殖以及肿瘤负荷的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(2): 270-272+276.
- [19] 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): 77-79+96.
- [20] 潘颖奇, 陈婷. CT灌注成像评估NSCLC患者放化疗疗效价值探究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(11): 59-61.

(收稿日期: 2022-05-25) (校对编辑: 孙晴晴)