

论 著

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*

1. 福建医科大学教学医院福州肺科医院 (福建 福州 350008)

2. 福建医科大学附属第一医院影像科 (福建 福州 350005)

官红莲¹ 郑颖彦² 刘加夫¹黄梅萍¹ 兰长青¹

【摘要】目的 探讨晚期非小细胞肺癌CT灌注参数在疗效评价中的价值及其与表皮生长因子受体(EGFR)表达的相关性。**方法** 收集45例在靶向治疗前后的晚期非小细胞肺癌患者CT灌注参数,所有患者均经病理证实。患者依据EGFR表达情况分为阳性组(n=37)和阴性组(n=8),依据疗效分为缓解者(n=25)和未缓解者(n=20)。分析血流量(BF)、血容量(BV)、毛细血管通透性(PMB)与EGFR表达的相关性,比较靶向治疗前后各灌注参数值的变化与疗效的关系。**结果** 各CT灌注参数与晚期非小细胞肺癌是否存在EGFR表达无关($P>0.05$);缓解组的BF明显高于未缓解组($P<0.05$);靶向治疗前后缓解组BF、PMB值均有显著下降,未缓解组靶向治疗前后对比BF、BV值均有上升($P<0.05$);将BF值下降认为靶向治疗达到缓解,CT灌注参数预测RECIST评价有效的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为100%、85%、84.51%及100%。**结论** CT灌注参数有助于评价晚期非小细胞肺癌靶向治疗效果。

【关键词】 CT灌注成像; 非小细胞肺癌; 靶向治疗; 体层摄影术, X线计算机

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 福州市科技计划项目 (2012-S-156-1)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.10.025

通讯作者: 官红莲

CT Perfusion Indexes in Evaluating Therapeutic Effect and Relationship with Expression of Epidermal Growth Factor in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer*

GUAN Hong-lian, ZHENG Ying-yan, LIU Jia-fu, et al., Department of Radiology, Fuzhou Pulmonary Hospital of Fujian, Fuzhou 350008, Fujian Province, China

[Abstract] **Objective** To explore the value of CT perfusion indexes in evaluating therapeutic effect and relationship with expression of epidermal growth factor (EGFR) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** CT perfusion indexes of before-and-after treatment in 45 patients with advanced NSCLC were collected. All patients were confirmed by pathology. Patients were divided into positive group (n=37) and negative group (n=8) according to the expression of EGFR. Besides, remission (n=25) and no-remission group (n=20) were divided according to the therapeutic effect. The correlation between the expression of EGFR and indexes, including blood flow (BF), blood volume (BV) and permeability (PMB), were analyzed. Moreover, the correlation between therapeutic effect and changes of each indexes were compared. **Results** CT perfusion indexes have no correlation with the expression of EGFR in advanced NSCLC ($P>0.05$). BF value in remission group was apparently higher than that in no-remission group ($P>0.05$). BF and PMB values were declined dramatically in remission group whereas BF and BV values were increased in no-remission group ($P>0.05$). Considering the decline of BF value as effective treatment, the sensitivity, specificity, positive predictive and negative predictive value of CT perfusion indexes were 100%, 85%, 84.51% and 100%, respectively. **Conclusion** CT perfusion indexes can contribute to the evaluation of therapeutic effect in advanced NSCLC.

[Key words] CT Perfusion Imaging (CTPI); Non-small Cell Lung Cancer; Targeted Therapy; Tomography, X-ray Computed

肺癌是我国目前发病率和死亡率最高的肿瘤^[1],其中非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌的75%~80%。多数患者在临床就诊时已属晚期,难以进行手术切除,而表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变指导靶向治疗已被广泛用于治疗晚期非小细胞肺癌患者^[2]。然而并非所有EGFR突变的晚期NSCLC患者对靶向治疗都有效,并且部分对靶向治疗敏感的NSCLC患者不存在EGFR突变^[2-3],因此精准的预测和评估治疗效果,选择合适的治疗方案,具有重要临床意义。目前CT灌注成像技术已是一种相对成熟的CT功能成像,能评价肺癌组织微循环的血流灌注状态^[4-5],本研究定量分析晚期NSCLC患者的CT灌注参数,评价其与EGFR表达的关系,探讨CT灌注成像的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2012年9月至2018年3月行靶向治疗的晚期NSCLC患者,所有病例均为病理组织学确诊的IIIb~IV期非小细胞肺癌患者,并于治疗前后行CT灌注成像检查。男30例,女15例;年龄33~76岁,平均年龄(58.9±7.6)岁;其中腺癌20例,鳞癌22例,腺鳞

癌1例,大细胞肺癌2例;EGFR突变率检测,阳性组37例,阴性组8例。靶向治疗后疗效评价标准:采用RECIST标准^[6],于靶向治疗一个月后,根据病灶最大径层面两个相互垂直直径的总和变化评价治疗的近期疗效:①完全缓解(CR):所有目标和非目标病灶均消失、无新病灶、无疾病相关的临床症状;②部分缓解(PR):目标病灶的最大直径总和较基线减少30%,并且非目标病灶为不完全缓解、病灶稳定或无进展。无新病灶;③疾病稳定(SD):目标病灶未达到CR、PR或进展的标准,且非目标病灶无进展。无新病灶;④疾病进展(PD):目标病灶的最大径总和较基线最大径总和增加20%或以上,和/或出现一处或多处新病灶,和/或非目标病灶进展;⑤本研究中CR和PR定义为缓解。SD和PD定义为未缓解。本研究中,缓解组25例,未缓解组20例。病例纳入标准:检查前所有患者均未接受放、化疗。

1.2 CT灌注成像 采用Siemens SOMATOM sensation 64层螺旋CT机,首先行全肺的常规扫描,选取肿瘤组织最大截面为灌注扫描的中心层面,应用随机配置的扫描软件对选定病灶进行连续动态扫描,120KV,100mAs,矩阵512×512,层厚2.4mm,采集层面为1.2mm×24层,视野(FOV)为380mm,有效扫描范围为28mm,扫描延迟时间6s,数据持续采集时间30s,螺旋时间1s,共扫描30个周期,获得360幅图像。靶向治疗后,再次行CT灌注成像扫描时,参考治疗前选定的层面。以高压注射器经肘静脉注射非离子对比剂(碘海醇370mgI/mL),速率4~6mL/s,剂量50mL,增强前及增强后分别以同样速度注射25mL生理盐水。

1.3 数据处理 将灌注成像所产生的360幅图像传入sensation 64工作站,应用随机配置的syngo Body PCT软件中的Lung tumor项对病灶进行分析,进行运动校正之后,选择能显示病灶最大直径的一层,选择同层面的主动脉(如果层面没有大动脉,上肺可用颈总动脉、头臂干或锁骨下动脉,下肺可用左心室)作为参照血管,肿块的兴趣区(ROI)选择标准:感兴趣区的选择采用高灌注区均值法。由两名经验丰富(从事影像工作10年以上)的胸部放射诊断高年资医师分别进行测量,取两者平均值。获得血流量(BF)、血容量(BV)、毛细血管通透性(PMB)灌注参数。

1.4 统计学分析 采用spss17.0、medcalc统计软件。靶向治疗前CT灌注参数与EGFR表达,之间的相关性采用Spearman相关分析;靶向治疗前缓解组与未缓解组灌注参数的差异性分析采用独立标本t检验;靶向治疗前后灌注参数缓解组与未缓解组之间的差异分析采用配对t检验;评价靶向治疗前后是否变化后,以血流量的降低作为靶向治疗达到缓解,利用ROC曲线,计算灌注参数预测RECIST标准有效的敏感性、特异性阳性预测值及阴性预测值。 $P<0.05$ 认为统计学差异有显著性意义。

2 结果

2.1 晚期非小细胞肺癌CT灌注参数与EGFR表达之间的关系 采用Spearman相关分析,晚期非小细胞肺癌治疗前CT灌注参数BF、BV、PMB与EGFR的表达均无相关性。见表1。

2.2 晚期非小细胞肺癌CT灌注参数与靶向治疗早期疗效的关

系 缓解组及未缓解组的靶向治疗前灌注参数的差异见表2,缓解组的BF明显高于未缓解组($P<0.05$);缓解组的BV、PMB较高于未缓解组,差异无统计学意义。

2.3 靶向治疗前后CT灌注参数的比较 缓解组靶向治疗前后对比BF、PMB值有显著下降($P<0.05$),BV值也有下降趋势,但无统计学意义(表3)。未缓解组靶向治疗前后对比BF、BV值有上升($P<0.05$),PMB值靶向治疗前后亦有上升(表4)。

2.4 评价靶向治疗前后CT灌注参数变化,以BF值的下降作为靶向治疗达到缓解,利用ROC曲线,计算预测RECIST评价有效的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为100%、85%、84.51%及100%。

3 讨论

EGFR是一种实用性较强的肿瘤标志物,EGFR的高表达可以促进肿瘤细胞的增殖、肿瘤血管生成、粘附、侵袭、转移和肿瘤细胞的凋亡^[7],在NSCLC组织中存在EGFR基因突变预示了其靶向治疗的敏感性,为晚期非小细胞肺癌的靶向治疗提供了指导作用。早期研究表明肿瘤血管密度(MVD)是衡量肿瘤血管生成的量化指标,CT各灌注参数血流量(BF)、血容量(BV)、毛细血管通透性(PMB)分别体现了对比剂通过病灶毛细血管网的速度、病灶内血容量及病灶内血管壁通透性的特征^[8]。梁荣真等^[9]研究表明CT灌注参数与肿瘤微血管密度呈正相关,能一定程度反映肿瘤微血管等生物学信息。

以往多项研究关于非小细胞肺癌CT灌注参数与肿瘤微血管及

表1 晚期非小细胞肺癌CT灌注参数与EGFR表达的关系

EGFR	n	BF	BV	PMB
阴性组	8	35.3 ± 18.1	4.7 ± 1.9	18.4 ± 16.9
阳性组	37	41.0 ± 17.2	5.9 ± 4.1	22.9 ± 13.5
t		-0.839	-0.79	-0.816
P		0.406	0.434	0.419

表2 缓解组与未缓解组的靶向治疗前CT灌注参数的差异

分组	n	BF	BV	PMB
未缓解	20	24.7 ± 7.3	4.7 ± 2.2	17.9 ± 9.5
缓解	25	53.3 ± 12.4	6.5 ± 4.6	25.3 ± 16.3
t		-9.305	-1.689	-1.783
P		0.000	0.100	0.082

表3 缓解组治疗前后的CT灌注参数的差异

分组	n	BF	BV	PMB
治疗前	25	52.3 ± 12.4	6.5 ± 4.6	25.3 ± 16.3
治疗后	25	21.1 ± 7.3	4.7 ± 2.9	15.4 ± 11.3
t		19.141	1.582	2.325
P		0.000	0.127	0.029

表4 未缓解组治疗前后的CT灌注参数的差异

分组	n	BF	BV	PMB
治疗前	20	24.7 ± 7.3	4.7 ± 2.2	17.9 ± 9.5
治疗后	20	37.5 ± 15.1	6.8 ± 4.5	23.3 ± 16.9
t		-5.094	-2.109	-1.364
P		0.000	0.048	0.188

非小细胞肺癌EGFR表达之间的关系, 基于分组都是癌组织与癌旁正常组织之间的比较, 在非小细胞肺癌组织与癌旁正常组织之间, 非小细胞肺癌CT灌注参数与肿瘤微血管密度及EGFR表达之间的关系都有一定的相关性^[10-12]。本研究利用各灌注参数作定量分析, 评价晚期非小细胞肺癌组织中CT灌注参数与EGFR表达的关系, 探索利用CT灌注参数预测晚期非小细胞肺癌靶向治疗的疗效。本组EGFR表达阳性组共

37例, 行靶向治疗后20例缓解, EGFR表达阴性组共8例, 行靶向治疗后5例缓解, 且CT灌注参数值处于较高水平, 统计表明45例非小细胞肺癌CT灌注参数与EGFR表达与否无显著差异, 与胡雅兵等^[13]报道相符, EGFR在NSCLC中的阳性表达与肿瘤血管微密度(MVD)无明显相关性, 同时也印证了EGFR表达阴性的NSCLC患者, 还存在一定比例的患者对靶向治疗敏感。随后在缓解组及未缓解组的靶向治疗前灌注参数的差异比较中, 缓

解组的BF、BV、PMB均高于未缓解组, BF值的差异有统计学意义, 与既往研究一致^[14], 认为肿瘤的高灌注对预测非小细胞肺癌近期疗效有一定价值, 肿瘤的血管越丰富、血流量及毛细血管通透性越大, 对靶向治疗越敏感, 特别对EGFR表达阴性的晚期非小细胞肺癌患者, 如何选择对EGFR靶向治疗敏的患者, 利用CT灌注参数及EGFR表达与否相结合来预测疗效, 可以带来参考价值。由于本研究的标本量较少, 仍需进一步的研究。

目前判定晚期非小细胞肺癌靶向治疗后疗效标准采用的方式仍是CT测量病灶最大径, 但在实际工作中仍碰到不足之处, 如治疗后病灶整体形态改变, 病灶最大径不在横轴面上或与治疗前最大层面不匹配; 以及治疗后病灶形态大小未见改变, 但病灶内密度改变(图1-4) (3) 不适合评价靶向治疗后早期疗效。靶向治疗主要作用是以影响肿瘤血管生成, 来影响肿瘤的血供, 不同于放疗作用于肿瘤细胞, 因此随着CT灌注成像技术的成熟, CT灌注成像在评价靶向治疗疗效方面的研究越来越多。本研究缓解组靶向治疗前后比较CT灌注参数BF、BV、PMB有下降, BF、PMB值显著下降且具有统计学意义, 未缓解组靶向治疗前后对比BF、BV值有上升, 并且有统计学意义, PMB值靶向治疗前亦有上升, 与既往报道相符^[15],

(下转第 96 页)

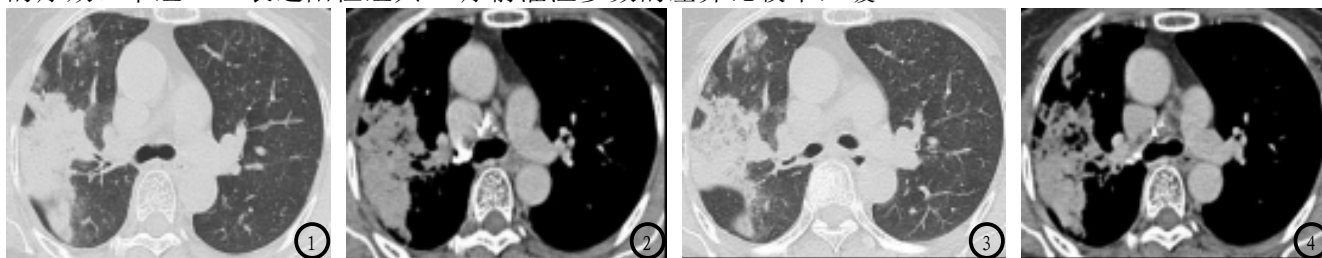


图1-2 炎症性肺癌治疗前, BF95.34mL/100mL/min、BV11.58 mL/100mL、PMB 53.33 mB/100mL/min。图3-4与图1-4同一患者, 靶向治疗后病灶大小形态未见改变, 病灶密度变淡, 血流量伪彩图显示绿色增多, BF88.67mL/100mL/min、BV11.11 mL/100mL、PMB48.67 mL/100mL/min。