

论 著

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*

郑州大学第二附属医院介入科
(河南 郑州 450014)

许立国

【摘要】目的 探究双源CT灌注成像对肺癌放、化疗疗效的评价及其与肿瘤血管生成的相关性。**方法** 选择2015年7月至2017年9月于我院进行放化疗治疗的64例肺癌患者作为研究对象。在其放、化疗治疗前后行双源CT灌注成像扫描,比较治疗有效及无效患者治疗前后血流量(BF)、血容量(BV),对比剂的平均通过时间(MTT)、峰值时间(TTP)及表面通透性(PS)等灌注参数的差异;术后取患者病变组织行病理学检查及免疫组化染色,进行微血管密度(MVD)计数及血管内皮生长因子(VEGF)表达情况测定,统计分析灌注参数与MVD、VEGF的相关性。**结果** 治疗前有效组灌注参数BF、BV值显著高于无效组($P<0.05$);治疗后有效组BF、BV值显著低于治疗前($P<0.05$),而无效组治疗前后灌注参数无显著性差异($P>0.05$);MDV与BF、BV呈显著性正相关($P<0.05$);与TTP呈显著性负相关($P<0.05$);VEGF与BF、BV、PS呈显著性正相关($P<0.05$),与TTP呈显著性负相关($P<0.05$)。**结论** 双源CT灌注成像参数有助于预测肺癌患者放、化疗治疗效果,对于评价肺癌血管生成也有一定的价值。

【关键词】 双源CT灌注成像;放化疗疗效评价;肿瘤血管生成

【中图分类号】 R734.2; R814.42

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划项目(编号:201503096)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.10.026

通讯作者:许立国

Evaluation of the Curative Effect of Chemoradiotherapy for Lung Cancer by Dual-source CT Perfusion Imaging and Its Correlation with Tumor Angiogenesis*

XU Li-guo. Department of Interventional, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, Henan Province, China

[Abstract] Objective To evaluate the curative effect of chemoradiotherapy for lung cancer by dual-source CT perfusion imaging and its correlation with tumor angiogenesis.

Methods A total of 64 patients with lung cancer treated with chemoradiotherapy in the hospital from July 2015 to September 2017 were selected as the subjects. The dual-source CT perfusion imaging scanning was performed before and after chemoradiotherapy. The blood flow (BF), blood volume (BV), perfusion parameters such as mean transit time (MTT) of contrast agent, time to peak (TTP) and permeability surface (PS) were compared between the effective group and the ineffective group before and after treatment. The diseased tissues of patients were collected after operation for pathological examination and immunohistochemical staining. The microvessel density (MVD) was measured and the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) was determined. The correlation between MVD and VEGF were statistically analyzed. **Results** Before treatment, the BF and BV values of the effective group were significantly higher than those of the ineffective group ($P<0.05$). After treatment, the values of effective group were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference of perfusion parameters in the ineffective groups before and after treatment ($P>0.05$). MDV was significantly positively correlated with BF and BV ($P<0.05$), and negatively correlated with TTP ($P<0.05$). VEGF was significantly positively correlated with BF, BV and PS ($P<0.05$), and negatively correlated with BV. **Conclusion** The parameters of dual-source CT perfusion imaging were conducive to predicting the curative effect of chemoradiotherapy for lung cancer, and they were of certain value in evaluating angiogenesis of lung cancer.

[Key words] Dual-source CT Perfusion Imaging; Evaluation of the Curative Effect of Chemoradiotherapy; Tumor Angiogenesis

肺癌是发病率和死亡率极高的恶性肿瘤,肺癌的浸润、转移是患者预后的主要原因,肿瘤血管生成是肿瘤生长、发育及转移的基础,对肺癌患者病灶的演化及肿瘤血管的密切监测是预防肺癌浸润、转移的重要手段^[1]。随着医学影像学技术的发展,利用影像学技术显示活体组织、器官灌注过程的灌注成像成为临床上揭示人体组织病理改变的重要方法^[2]。其中CT灌注成像技术具有简单易行,成像速度快,灌注参数准确,无需放射性核素等优点。相比于过去主要从形态学评价肺部肿块良恶性来说,CT灌注成像可在毛细血管水平评价肿块血流灌注信息^[3-4]。目前多层螺旋CT灌注成像应用较多,但在潜在受检者的检查中效果不佳,双源CT具4D动态扫描技术、体部灌注三维运动伪影矫正等功能,有利于灌注图像质量的提高^[5]。本研究探究了双源灌注CT成像对肺癌化疗疗效及血管生成的相关性研究。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年7月至2017年9月于我院进行化疗治疗的肺癌患者作为研究对象。纳入标准:经影像学检查发现肺部结节及

肿块, 最大直径 $\geq 3\text{cm}$, 经手术、穿刺活检组织学证实为原发性肺癌; 患者对本研究知情且同意。排除标准: 病变发于膈面、心缘旁等位置, 检查时易受呼吸运动、心脏搏动及对比剂伪影影响者; 合并心、肝、肾等重要器官功能衰竭者; 对比剂过敏者。

符合上述标准的共有64例患者, 其中男性40例, 女性24例, 年龄45~77岁, 平均(55.23 $\pm$ 9.88)岁; 42例患者采用放疗进行治疗, 22例患者采用化疗进行治疗。治疗2周期后对患者进行放化疗效果评价, 将病变分为缓解组(目标病灶最大直径减小30%以上)和未缓解组(目标病灶最大直径减小少于30%)。

1.2 方法 扫描方法: 于放化疗前及治疗2周期后对患者进行肺部肿瘤双源CT灌注扫描: 采用德国Siemens炫速双源CT扫描仪进行CT平扫确定肿块及灌注扫描靶界面, 扫描参数: 管电压100kV, 电流100mAs, 螺距0.6, 自患者胸廓入口到双侧膈面进行扫描。根据平扫结果, 采用SyngoVPCT体部灌注扫描方案, 注射对比剂后延迟2~4s进行双源CT灌注扫描, 扫描参数: 管电压100kV, 电流150mAs。灌注扫描结束后, 追加对比剂20mL, 进行常规增强扫描。

图像处理与分析: 扫描完毕后将图像重建数据传入工作站进行CT灌注成像分析。通过最大斜率法获得血流量(BF)、血容量(BV)、对比剂的平均通过时间(MTT)、峰值时间(TTP)及表面通

透性(PS)等灌注参数。

组织免疫组化染色: 选择肿瘤灌注区域进行取材, 尽量与所测区域一致, 所有标本采用10%甲醛固定、石蜡包埋。HE染色后确定组织学类型及内部结构特征等, 采用标记生物素链亲和素法染色, 进行微血管密度(MVD)计数及血管内皮生长因子(VEGF)表达情况测定。

1.3 统计学分析 所有数据均采用SPSS 22.0进行统计学分析, 计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 行t检验; 相关分析采用Pearson分析、以相关系数r表示两资料间的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 部分病例双源CT灌注表现及MTV、VEGF的表达情况 对64例患者肿块进行统计, 病灶最大径2.3~8.4cm, 平均(4.62 $\pm$ 0.55)cm。所有病理均经组织学诊断, 其中鳞癌30例, 腺癌22例, 小细胞未分化癌12例。部分病例的肺癌双源CT灌注成像与MDV、VEGF的表达情况见图1-11。

2.2 疗效评价 64名患者治疗有效为39例, 治疗无效者25例, 自此分为两组进行比较。对两组患者灌注参数进行对比分析, 治疗前有效组灌注参数BF、BV值显著高于无效组($P < 0.05$); 治疗后有效组灌注参数BF、BV值显著低于治疗前($P < 0.05$), 而无效组治疗前后灌注参数无显著性

差异($P > 0.05$)。见表1。

2.3 肺癌双源CT灌注参数与肿瘤MDV及VEGF表达的相关性分析 相关性分析结果示: 肺癌的MDV与灌注参数中的BF、BV呈显著性正相关($P < 0.05$); 与TTP呈显著性负相关($P < 0.05$); 与MTT、PS无显著性相关($P > 0.05$); VEGF与BF、BV、PS呈显著性正相关($P < 0.05$), 与TTP呈显著性负相关($P < 0.05$)。见表2。

3 讨论

放、化疗治疗是中晚期肺癌的主要治疗措施, 及时确定治疗的有效性, 尽快对低效治疗方案进行调整对患者后期生存及预后均十分关键。目前评价肿瘤放、化疗成功与否, 主要还是观测肿瘤的生长情况。双源CT灌注成像相比于传统的CT成像技术, 可更全面反应肿瘤内部的血流变化状态, 为临床疗效的评价提供更多的信息^[6-7]。本研究对64例患者治疗前后行双源CT灌注成像检查的参数进行比较, 结果显示, 治疗有效组患者的BF值显著高于无效组, 这一结果表明肿瘤BF的高灌注状态可能与放、化疗的疗效有一定关系。分析其原因, 可能是肿瘤组织的高灌注状态可使局部药物浓度高于低灌注状态, 造成较大的肿瘤细胞杀伤作用, 肿瘤体积的缩小相对较为明显; 组织的低灌注状态被认为可能是肿瘤缺血缺氧, 对放、化疗不敏感^[8]; 本研究结果中治疗后有效组BF值显著下降, 而无效组患者

表1 有效组和无效组治疗前后灌注参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	BF	BV	MTT	TTP	PS
有效组 (N=39)	治疗前	89.56 $\pm$ 40.25	5.07 $\pm$ 1.23	4.52 $\pm$ 1.33	16.88 $\pm$ 3.48	16.98 $\pm$ 7.33
	治疗后	66.59 $\pm$ 30.47	4.01 $\pm$ 1.07	5.26 $\pm$ 1.44	14.72 $\pm$ 3.07	15.24 $\pm$ 6.41
无效组 (N=25)	治疗前	68.15 $\pm$ 35.48	4.38 $\pm$ 1.64	5.07 $\pm$ 1.56	15.48 $\pm$ 3.22	13.88 $\pm$ 4.87
	治疗后	59.74 $\pm$ 31.07	4.16 $\pm$ 1.52	5.22 $\pm$ 1.39	15.01 $\pm$ 3.19	12.78 $\pm$ 5.11

表2 肺癌双源CT灌注参数与肿瘤MDV及VEGF表达的相关性分析

灌注参数	MDV		VEGF	
	r	P	r	P
BF	0.711	0.000	0.723	0.000
BV	0.378	0.037	0.589	0.000
MTT	0.402	0.064	0.518	0.007
TTP	-0.412	0.023	-0.497	0.010
PS	-0.207	0.301	-0.197	0.319

各灌注指标均无显著性变化,进一步证实灌注状态的高低一定程度上反映放、化疗药物的敏感性。信瑞强等人探讨了CT灌注成像在预测晚期非小细胞肺癌放、化疗敏感性的价值,结果表明,化疗敏感组的CT灌注成像中的BF值显著高于化疗不敏感组,本研究结果与其一致^[9]。

肿瘤的生长、浸润及转移过程都与肿瘤血管的生成有关,对血管生成进行科学评估有助于对肿瘤的生物学变化做出客观的评价^[10]。基于上述组织学研究结果,本研究进一步探究双源CT灌注成像对血管层面上的检测作用,选用MVD、VEGF作为肿瘤血管生成的指标。MVD是反应肿瘤血管生成活性的重要指标,代表了肿瘤内血管丰富程度^[11];在正常组织中VEGF表达呈阳性或弱阳性,而在许多恶性肿瘤中高表达,表达水平与肿瘤恶性程度呈显著性正相关;VEGF可促进血管内皮细胞增殖分裂及血管重建、提高血管通透性、诱导新生血管的形成,进而促进肿瘤的转移^[12-13]。刘亚斌等人探讨128层CT灌注成像对宫颈癌血管生成的关系,研究发现CT灌注成像中的BF、BV、PS与MVD呈正相关,MTT与MDV呈负相关^[14];向军益等人证实VEGF与喉癌灌注成像参数的BF、BV值呈显著性正相关,与MTT值呈负相关^[15]。本研究对MDV、VEGF与肺癌双源CT灌注成像参数进行相关性

分析,结果示MDV与灌注参数中的BF、BV呈显著性正相关;与TTP呈显著性负相关;其中MDV与BF的相关性最高;VEGF与BF、BV、PS呈显著性正相关,与TTP呈显著性负相关。结合以上两个因子的分析结果可以推测,微观上肺癌组织VEGF高表达及MVD计数增多,代表血液循环的加快及微血管数目的增多,从宏观上则表现为CT灌注参数的增高。

综上,双源CT灌注成像参数有助于预测肺癌患者放、化疗治疗效果,对于评价肺癌血管生成也有一定的价值。

参考文献

- [1] 林永娟. 抗血管生成药物治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(15): 2983-2987.
- [2] 罗禹, 王培军, 周永明, 等. 磁共振动态增强灌注成像参数图在乳腺良恶性病变诊断中的价值[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(4): 649-654.
- [3] 杜彦挺, 杜光勇, 贾哲, 等. CT灌注成像评价颅骨修补术后脑组织血流灌注变化的临床研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(6): 13-15.
- [4] 马金勇. 胸部CT平扫、灌注成像对中央型肺癌诊断及分型的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(6): 44-46.
- [5] 蒋磊, 牛朋影, 蔡中. 双源CT高级单能量与传统单能量减少脊柱金属内固定伪影的对比研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 12(3): 308-310.
- [6] 刘珍, 解翠林, 朱琳燕. 放疗联合化疗治疗局限期小细胞肺癌的疗效及预后影响因素分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 11(9): 1036-1039.

- [7] 朱晓龙, 高纪称, 杨飞, 等. CT灌注成像对化疗后非小细胞肺癌患者肿瘤组织血流变化的评价[J]. 山东医药, 2016, 56(21): 43-44.
- [8] 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.
- [9] 信瑞强, 张双, 张殿平, 等. CT灌注参数变化预测局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗敏感性的价值[J]. 河北医药, 2018, 10(1): 87-91.
- [10] 朱振浩, 陈家乐, 伍丽青, 等. miRNA参与的血管内皮生长因子及其信号通路调控在肿瘤血管生成中作用的研究进展[J]. 广东医学, 2016, 37(1): 136-139.
- [11] 梁长华, 梁盼, 刘甲, 等. 原发性肝癌320排容积CT全肿瘤灌注参数值与微血管密度及其与病理分级的相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(4): 517-522.
- [12] 刘杰, 李志刚, 毕崇尧, 等. 胃癌组织中HMGB1和VEGF-D的表达及其相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(18): 1796-1800.
- [13] 马莉. VEGF及其受体的生物学特性及在肿瘤血管生成中的作用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 12(5): 146-148.
- [14] 刘亚斌, 余建群. CT灌注成像对宫颈癌血管生成及新辅助化疗疗效评价研究[J]. 西南国防医药, 2017, 27(9): 939-942.
- [15] 向军益, 李圆, 赵凯跃, 等. 喉癌CT灌注参数与血管内皮生长因子表达的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14(3): 445-448.

(本文图片见封三)

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2018-05-06