



低剂量 CT 灌注成像对盐酸安罗替尼 治疗肺癌疗效的早期评估

范丽敬, 陈学军, 云游, 张孝先, 王立峰, 魏晓艳, 夏威夷, 黎海亮

(郑州大学附属肿瘤医院放射科, 河南 郑州 450008)

摘要:目的 探讨 CT 灌注成像(CTPI)参数能否早期预测盐酸安罗替尼治疗肺癌疗效及其评估的准确性。方法 26 例服用盐酸安罗替尼的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,在化疗前、1 个治疗周期后、2 个治疗周期后均行 CTPI 扫描;测量、记录每次灌注参数平均值[灌注值(PV)、强化峰值(PEI)、强化峰值时间(TTP)、血容量(BV)]及 1 个治疗周期后的变化率(PV%、PEI%、TTP%、BV%);依据实体肿瘤疗效评估标准 1.1 (RECIST1.1),测量目标肿块最大径,并计算 2 个治疗周期后的肿瘤退缩率(D%);对 1 个治疗周期后的参数变化率(PV%、PEI%、TTP%、BV%)与 2 个治疗周期后的肿瘤退缩率(D%)进行相关分析,利用 ROC 曲线评估参数变化率的准确性。结果 (1)1 个治疗周期后的 PV 比治疗前明显降低,且 PV%有统计学差异($P=0.00$);(2)1 个治疗周期后的 PV%与 2 个治疗周期后的 D%呈正相关($r=0.56$);(3)PV%、BV%评价 D%的 AUC 分别为 0.99、0.88,特异性均为 100%、敏感性分别为 75.7%、82.6%。结论 CTPI 能早期反映盐酸安罗替尼对晚期 NSCLC 的疗效,可为临床评价提供更多选择。

关键词:非小细胞肺癌;灌注成像;肿瘤退缩率;抗血管生成治疗

DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2019.06.031

中图分类号:R734.2;R453;R814.43 文献标志码:A 文章编号:1002-1671(2019)06-0977-04

The early evaluation of low-dose CT perfusion imaging for the treatment efficacy of lung cancer with anrotinib hydrochloride

FAN Lijing, CHEN Xuejun, YUN You, ZHANG Xiaoxian, WANG Lifeng, WEI Xiaoyan, XIA Weili, LI Hailiang

(Department of Radiology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: Objective To explore whether CT perfusion imaging (CTPI) parameters can early predict the curative effect of anlotinib hydrochloride and their predictive accuracy for the treatment in lung cancer patients. **Methods** 26 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) were treated with anlotinib hydrochloride and underwent CTPI scanning before chemotherapy, after the first and second treatment cycle respectively. The average values of perfusion value (PV), peak enhancement image (PEI), time to peak (TTP), blood volume (BV) and the change rate of these parameters after one treatment cycle every time were measured and recorded. According to the response evaluation criteria in solid tumors 1.1 (RECIST1.1), the maximum diameter of the target tumor was measured and the tumor regression rate after two treatment cycles was calculated. Then a correlation analysis was conducted between the change rate of perfusion parameters (PV%, PEI%, TTP%, BV%) after one treatment cycle and the tumor regression rate (D%) after two treatment cycles. The ROC curve was performed to evaluate the accuracy of those parameters. **Results** PV after one treatment cycle was significantly lower than that before treatment, and PV% showed a statistical difference ($P=0.00$). The PV% after one treatment cycle was positively correlated with D% after two treatment cycles ($r=0.56$). In addition, the AUC of PV% and BV% were 0.99 and 0.88 respectively, and specificity were both 100%, with sensitivity respectively 75.7% and 82.6%. **Conclusion** CTPI can early reflect the curative effect of anlotinib hydrochloride for advanced NSCLC and provide more options for clinical evaluation.

Key words: non-small cell lung cancer; perfusion imaging; tumor regression rate; antiangiogenic therapy

肺癌是患者病死率中最高(27%、25%)的恶性肿瘤^[1],晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效评价普遍采用实体肿瘤疗效评估标准

(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),应用基础是治疗前后肿瘤形态变化,但不能早期评估药物疗效。近年来诸多研究^[2-4]表明 CT 灌注成像(computed tomography perfusion imaging, CTPI)在肿瘤诊断、治疗、疗效和预后中有一定的应用价值,且能无创、准确反映靶区域内微循环改变。Yabuuchi 等^[5]认为 CTPI 可以帮助临床预测 NSCLC 对抗血管

作者简介:范丽敬(1988-),女,河南省驻马店市人,在读硕士。研究方向:胸腹部肿瘤影像诊断。

通信作者:陈学军, E-mail: chenxuejun1967@163.com

生成药物的治疗反应。盐酸安罗替尼是我国自主研发的多靶点抗血管生成治疗药物,研究证明^[6]安罗替尼能作为晚期 NSCLC 三线或以上治疗的候选药物。Fraioli 等^[7]分析 50 例晚期 NSCLC 患者化疗联合贝伐珠单抗治疗 90 d 的疗效,认为 CTPI 参数对 NSCLC 抗血管生成治疗评估与 RECIST 评估具有高度一致性。本研究拟采用低剂量 CTPI,探讨其能否早期预测盐酸安罗替尼疗效以及判断疗效的准确性,希望对患者的个体化治疗有一定帮助。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 4 月至 2017 年 8 月在郑州大学附属肿瘤医院服用盐酸安罗替尼的 NSCLC 患者,入组标准:(1)符合“盐酸安罗替尼双盲、随机化的临床试验”的入组标准^[6];(2)完整影像随访资料;(3)有可测量病灶,且无肺不张等影响判断肿瘤边界。共入组 26 例,男 18 例、女 8 例;年龄 46~72 岁,平均(61.92±6.70)岁;26 个病灶直径 17.71~81.36 mm,中位数 43.18 mm,其中肿块≥30 mm 共 22 例,占 84.62%。

1.2 药物资料 患者每日晨服 12 mg,连用 2 周停 1 周,1 个治疗周期 21 d。所有参与本实验患者均签署知情同意书,本实验已经本院伦理委员会审核批准。

1.3 检查方法 设备为 Philips Brilliance 256 排 iCT(荷兰)扫描仪。平扫扫描范围:胸廓入口至肺底,明确病灶最大径的位置;灌注范围:整个靶肿瘤。经肘静脉团注对比剂(碘帕醇 370,用量 50 mL),注射流率 5.0 mL/s,注射 5 s 后再行灌注扫描,管电压 80 kV,自动管电流,连续扫描 25 次,每次 2 s。

1.4 图像处理及分析 灌注图像传输至工作站(Relase 3.2.5),应用 iDose 3 级算法进行重建。ROI 选取肿瘤最大层面,避开明显坏死、出血、钙化、伪影及血管等,由 2 名有经验医师共同分析数据,对同一原发灶测量 3 次,记录肿瘤最大径、血容量(blood volume, BV)、灌注值(perfusion value, PV)、强化峰值(peak enhancement image, PEI)、强化峰值时间(time to peak, TTP)的平均值。采用 5 分制法对所获得的图像质量进行评分;记录每位患者 CTPI 检查时的剂量长度乘积(dose length product, DLP),并计算有效剂量(effective dose, ED), $ED(mSv) = DLP(mGy \cdot cm) \times k$,肺部转换系数 $k = 0.014 mSv \cdot mGy^{-1} \cdot cm^{-1}$ 。

1.5 肿瘤退缩率及 CTPI 参数变化率计算 肿瘤退缩率:治疗前后肿瘤最大径差值与基线肿瘤最大径的比值。肿瘤退缩率以 D% 表示。

CTPI 参数变化率:治疗 1 个周期前后各灌注参数

(PV、BV、PEI、TTP)的差值,与基线各灌注参数的比值。各个灌注参数的变化率分别用 PV%、BV%、PEI%、TTP% 表示。

1.6 评价标准 RECIST1.1 因不能早期评价疗效,研究中将部分缓解及疾病稳定归为疾病控制组,而将疾病进展归为进展组。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,对数据进行正态性检验,采用 Pearson 相关分析,分析各灌注参数变化率与 D% 的相关性分析, $r < 0.3$ 认为两者无相关性, $0.3 < r < 0.8$ 认为有较弱的相关性, $r > 0.8$ 认为有较强相关性。数据资料符合正态性分布者,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布者,以中位数(范围)表示;定量资料以例数表示。

使用 MedCalc8.0.1.0 软件,以 RECIST1.1 评估疾病是否控制作为参考标准,对 PV%、PEI%、BV% 及 TTP% 进行 ROC 曲线分析,对所获得 AUC 进行比较(Z 检验),检验值 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者一般情况、CTPI 参数变化率与 D% 相关性分析 26 例 NSCLC 患者,19 例腺癌,7 例鳞癌。治疗 1 个周期后,依据 RECIST1.1,所有患者均为疾病控制组;治疗 2 个周期后,23 例疾病控制组(2 例部分缓解,21 例疾病稳定),3 例疾病进展组。治疗 1 个周期后的 PV% 与治疗 2 个周期后的 D% 呈正相关,而 PEI%、TTP%、BV% 均与 D% 无相关性(表 1,图 1)。

表 1 各 CTPI 参数变化率与 D% 相关性分析

	PV%	PEI%	TTP%	BV%
相关系数(<i>r</i>)	0.56	0.25	0.04	0.27
<i>P</i> 值	0.00	0.22	0.84	0.19

2.2 各 CTPI 参数变化率早期评估疗效的准确性分析 对治疗 1 个周期后的 PV%、PEI%、TTP%、BV% 分别做 ROC 曲线,获得相应的 AUC 及最大准确性阈值,计算各参数变化率对评价肿瘤退缩率的敏感性、特异性,结果见表 2;各 CTPI 参数变化率 ROC 曲线见图 2。

采用 Z 检验,发现 PV% 及 BV% 对疾病是否进展的诊断准确性较高,其中 PV% 的 AUC 高于 PEI% ($P = 0.01$) 及 TTP% ($P = 0.03$),与 BV% 无统计学差异;BV% 评估疗效的准确性高于 PEI% ($P = 0.01$),而 TTP% 及 PEI% 对疗效评估准确性较低。当 PV(治疗 1 个周期后)、BV(治疗 1 个周期后)较基线分别缩小 3.45%、3.78% 时,获得最大敏感性和特异性。

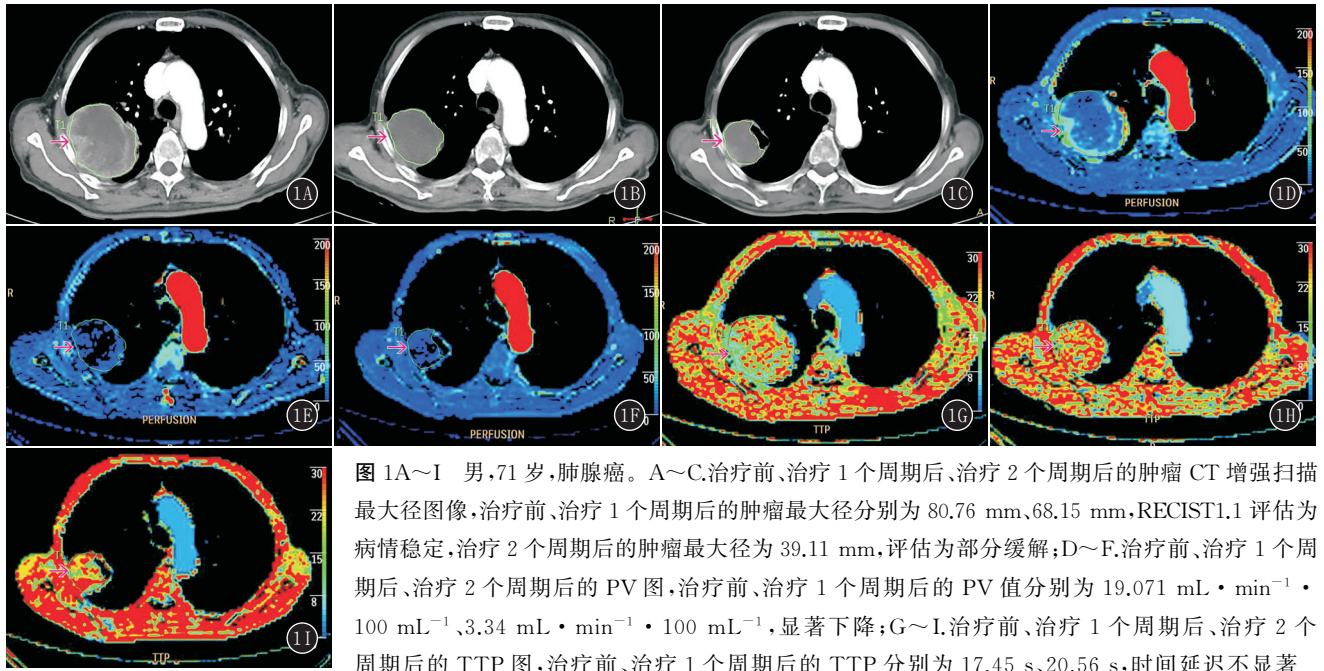


图 1A~I 男, 71 岁, 肺癌。A~C. 治疗前、治疗 1 个周期后、治疗 2 个周期后的肿瘤 CT 增强扫描最大径图像, 治疗前、治疗 1 个周期后的肿瘤最大径分别为 80.76 mm、68.15 mm, RECIST1.1 评估为病情稳定, 治疗 2 个周期后的肿瘤最大径为 39.11 mm, 评估为部分缓解; D~F. 治疗前、治疗 1 个周期后、治疗 2 个周期后的 PV 图, 治疗前、治疗 1 个周期后的 PV 值分别为 $19.071 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$ 、 $3.34 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$, 显著下降; G~I. 治疗前、治疗 1 个周期后、治疗 2 个周期后的 TTP 图, 治疗前、治疗 1 个周期后的 TTP 分别为 17.45 s、20.56 s, 时间延迟不显著

表 2 CTPI 参数变化率对疗效评估的 ROC 曲线分析

	AUC(95%CI)	获得最大 AUC 阈值	最大敏感性(%)	最大特异性(%)
PV%	0.99(0.84~1.00)	≤ -3.45	75.7	100
PEI%	0.55(0.36~0.74)	≤ -0.06	73.9	66.7
TTP%	0.60(0.40~0.79)	≤ 19.94	82.6	66.7
BV%	0.88(0.70~0.97)	≤ -3.78	82.6	100

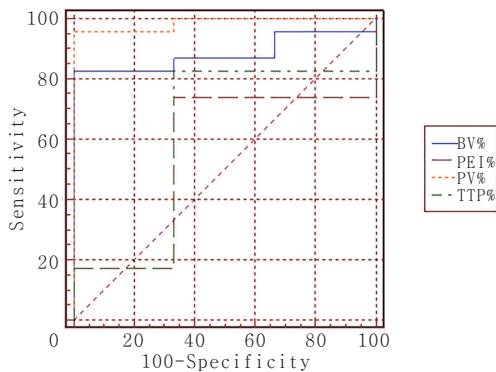


图 2 PV%、PEI%、TTP%、BV%判断疗效的 ROC 图

2.3 低剂量 CTPI 检查辐射剂量分析 26 例患者图像质量评分均 >4 分, 满足诊断要求。低剂量灌注扫描方案的 DLP 值 $730 \sim 1150 \text{ mGy} \cdot \text{cm}$, 中位 DLP 为 $950 \text{ mGy} \cdot \text{cm}$, 最终受检者 ED 为 $10.22 \sim 16.1 \text{ mSv}$, 中位 ED 为 13.3 mSv , 符合剂量安全。

3 讨论

3.1 CTPI 参数变化率与肿瘤早期疗效评估 本研究中, 应用盐酸安罗替尼治疗 1 个周期后, 肿瘤大小并未

发生明显改变。而治疗 1 个周期后的各灌注参数均发生不同程度的改变, 其中以 PV% 最为显著, 具有统计学差异 ($P=0.00$)。表明 CTPI 参数能早期对安罗替尼治疗有反应, 其中 PV 监测盐酸安罗替尼早期疗效比肿瘤大小更为敏感, 即 PV 在肿瘤治疗 1 个周期后 (21 d) 即可反映盐酸安罗替尼的疗效。Tacelli 等^[8]证实, 在贝伐单抗治疗 1 个周期后 (第 3 周) 时肿瘤大小稳定, 但 CTPI 参数却是有变化的, 这与本研究是一致的。Sabir 等^[9]通过建立动物肿瘤模型的临床预研究证明, 在抗血管生成治疗第 4 天 CTPI 就能反映肿瘤血管的变化, 而本研究只粗略预测 CTPI 早期预测疗效, 鉴于对患者辐射剂量安全考虑, 未在肿瘤治疗第 1 周期内设置更多分组。

PV% 与 D% 相关性最高 ($r=0.56$), 可能是因为 PV 主要反映肿瘤内灌注血流量的大小, 在 PV 降低后, 肿瘤因缺血缺氧造成坏死、萎缩。Shi 等^[10]在研究 NSCLC 疗效时也认为 BF 值 (同 PV) 在一定程度上与肿瘤直径大小有关, 这与本研究结论相符。Wang 等^[11]研究显示, 肿瘤大小与灌注值无明显相关性, 这与本研究结果不相符, 可能因为 Wang 等采用了传统的细胞毒性药物, 而细胞毒性药物主要是作用于细胞,

使肿瘤细胞出现坏死,而抗血管生成药物主要作用于肿瘤供血血管,使肿瘤细胞因“营养不良”出现退化萎缩,而 CTPI 参数与肿瘤微循环情况密切相关。

PV%及 BV%对疾病是否进展的诊断准确性较高(AUC 分别为 0.99、0.88),特异性均为 100%,这也说明:在 NSCLC 患者治疗早期,灌注参数就能反映抗血管药物治疗的特异性变化,可以更准确地预测治疗反应。

3.2 本研究的不足 (1)样本量较小,需要通过更大样本量进一步验证。(2)本研究中能够说明 CTPI 早期预测抗血管生成疗效的能力,受临床及伦理限制,未进一步确认最早能评估抗血管生成治疗疗效的时间。

总之,CTPI 可作为非侵入性工具,为 NSCLC 患者的抗血管生成治疗提供更多选择,避免临床无意义的治疗,节约治疗成本。

参考文献:

[1] SIEGEL R L, MILLER K D. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.

[2] 王建卫, 吴宁, 宋颖. CT 灌注成像在早期非小细胞肺癌疗效评估和预后评价中的应用[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(1): 12-15. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2010.01.004.

[3] 韩文广, 周永, 王红梅, 等. CT 灌注在局部晚期宫颈鳞癌新辅助化疗疗效评价中的价值[J]. 实用放射学杂志, 2015, 31(9): 1479-1482. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2015.09.019.

[4] 孙宗琼, 延根, 陈林, 等. CT 灌注成像对胃癌评估的临床应用[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32(8): 1230-1232, 1236. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.08.017.

[5] YABUUCHI H, KAWANAMI S, IWAMA E, et al. Prediction of therapeutic effect of chemotherapy for NSCLC using dual-input

perfusion CT analysis: comparison among bevacizumab treatment, two-agent platinum-based therapy without bevacizumab, and other non-bevacizumab treatment groups[J]. Radiology, 2018, 286(2): 685-695. DOI: 10.1148/radiol.2017162204.

- [6] HAN B H, LI K, WANG Q, et al. Effect of Anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA oncol, 2018, 4(11): 1569-1575. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3039.
- [7] FRAIOLI F, ANZIDEI M, SERRA G, et al. Whole-tumour CT-perfusion of unresectable lung cancer for the monitoring of anti-angiogenic chemotherapy effects[J]. Br J Radiol, 2013, 86(1029): 20120174. DOI: 10.1259/bjr.20120174.
- [8] TACELLI N, SANTANGELO T, SCHERPEREEL A, et al. Perfusion CT allows prediction of therapy response in non-small cell lung cancer treated with conventional and anti-angiogenic chemotherapy[J]. Eur Radiol, 2013, 23(8): 2127-2136. DOI: 10.1007/s00330-013-2821-2.
- [9] SABIR A, SCHOR-BARDACH R, WILCOX C J, et al. Perfusion MDCT enables early detection of therapeutic response to antiangiogenic therapy[J]. AJR, 2008, 191(1): 133-139. DOI: 10.2214/AJR.07.2848.
- [10] SHI J, SCHMID-BINDERT G, FINK C, et al. Dynamic volume perfusion CT in patients with lung cancer: baseline perfusion characteristics of different histological subtypes[J]. Eur J Radiol, 2013, 82(12): e894-e900. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.08.023.
- [11] WANG J, WU N, CHAM M D. Tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: perfusion CT evaluation of chemotherapy and radiation therapy[J]. AJR, 2009, 193(4): 1090-1096. DOI: 10.2214/AJR.08.1367.

(收稿日期: 2018-09-08; 修回日期: 2018-11-19)