

化疗联合 DC-CIK 生物治疗非小细胞肺癌的临床价值及 CT 灌注成像的疗效评价

戈畅 梁硕

【摘要】目的 探讨化疗联合树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)生物治疗在非小细胞肺癌(NSCLC)中的治疗价值,并且通过多层CT肺灌注成像的方法评价治疗效果的可行性。**方法** 选取经确诊的NSCLC患者30例(男性15例、女性15例),平均年龄(70.5±2.1)岁,将患者按照随机数字表分成对照组($n=15$)和治疗组($n=15$)。对照组选用奥沙利铂+多烯紫杉醇的化疗方案,治疗组在此基础上增加DC-CIK生物治疗,两组治疗前、后均进行多层螺旋CT肺灌注成像。比较两组的临床治疗有效率(RR)和临床获益率(CBR),比较两组治疗前、后的CT灌注指标,包括血流量(BF)、血容量(BV)、表面通透性(PS)、达峰时间(TP)和平均通过时间(MTT)。**结果** 对照组和治疗组的总RR为70.0%,总CBR为96.7%。其中,对照组的RR为46.7%、CBR为93.3%;治疗组的RR为93.3%、CBR为100%。在RR方面,治疗组与对照组相比差异有统计学意义($\chi^2=9.210$, $P<0.05$)。对照组治疗后的CT灌注指标较治疗前变化不具有统计学意义,治疗组治疗后的CT灌注指标较治疗前差异有统计学意义,表现为BF、BV、PS、TP均减低,MTT延长,治疗组的CT灌注指标与对照组比较差异有统计学意义。**结论** 联合DC-CIK治疗NSCLC比单纯化疗可以显著提高RR和CBR,并且多层螺旋CT灌注成像可以有效评价治疗效果。

【关键词】 癌,非小细胞肺;生物疗法;药物疗法;CT灌注成像;疗效评价

The clinical value and CT perfusion evaluation in chemotherapy combined with DC-CIK biological treatment of non-small cell lung cancer Ge Chang*, Liang Shuo. *Department of Cadre Health Care, People's Hospital of Tianjin, Tianjin 300121, China

Corresponding author: Liang Shuo, Email: movingspirit@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the value of chemotherapy combined with dendritic cell-cytokine induced killer (DC-CIK) bio-treatment in the treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC) and to estimate the therapeutic results by multislice spiral CT lung perfusion. **Methods** 30 cases of NSCLC patients who aged between 60 to 81 were collected, half male and half female, with an average age of 70.5±2.1. The patients were randomly divided into the treatment($n=15$) and control groups($n=15$). The control group was treated with oxaliplatin + docetaxel chemotherapy, and the treatment group increased DC-CIK biological treatment on this basis. Multislice spiral CT lung perfusion was performed in all of the patients before and after treatment. The clinical response rate (RR) and clinical benefit rate (CBR) were compared between the two groups, and the CT perfusion indices were compared before and after treatment, including blood flow (BF), blood volume (BV), permeability surface (PS), peak time (TP) and mean transit time (MTT). **Results** The total RR and CBR of the two groups were 70.0% and 96.7%. The RR and CBR in treatment group and control group were 46.7%, 93.3% and 93.3%, 100% respectively. Their differences had great statistical significance in RR between two groups ($\chi^2=9.210$, $P<0.05$). No significant difference could be observed on the CT perfusion indices before and after treatment in the control group. On the contrary, there were significant changes before and after treatment in the treatment group, which expressed as BF, BV, PS, TP were decreased and MTT was prolonged. There were significant differences between the two groups in CT perfusion indices after treatment. **Conclusion** Chemotherapy combined

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.007

作者单位: 300121, 天津市人民医院干部保健科(戈畅); 300222, 天津市胸科医院影像科(梁硕)

通信作者: 梁硕(Email: movingspirit@163.com)

with DC-CIK treatment can significantly improve the RR and CBR of non-small cell lung cancer than chemotherapy alone, and multi-slice spiral CT perfusion can effectively evaluate the therapeutic effect.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Biological therapy; Drug therapy; CT perfusion imaging; Evaluation

肺癌分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌, NSCLC 约占肺癌总发病率的 85%。单纯化疗治疗 NSCLC 效果往往不明显,近年来肿瘤的生物治疗得到了不断突破。本研究利用树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(dendritic cell-cytokine induced killer, DC-CIK)生物治疗联合化疗治疗 NSCLC,旨在探讨其治疗价值,并且通过多层 CT 肺灌注成像的方法评价治疗效果,旨在得到治疗效果的量化指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取天津市人民医院 2014 年 5 月至 2014 年 10 月经确诊的 NSCLC 患者 30 例(男性 15 例、女性 15 例),年龄 60~81 岁,平均年龄(70.5±2.1)岁。纳入标准:①经病理诊断为鳞癌、腺癌或其他类型癌;②影像学检查显示肿块最大径≥3.0 cm;③病理分期为 III b 期、III c 期、IV 期,并且不适合手术治疗;④治疗前血常规、凝血功能及肝、肾功能基本正常,且无其他介入治疗、化疗禁忌症。按照随机数字表将患者分成对照组($n=15$)与治疗组($n=15$),两组之间的基本资料特征见表 1。

表 1 对照组与治疗组患者的基本资料特征

Table 1 The basic features of control and treatment groups

指标	对照组($n=15$)	治疗组($n=15$)
性别[例(%)]		
男	7(46.7%)	8(53.3%)
女	8(53.3%)	7(46.7%)
年龄(岁)	69.2±1.8	70.2±2.0
病理类型[例(%)]		
腺癌	8(53.3%)	7(46.7%)
鳞癌	6(40.0%)	7(46.7%)
肉瘤样癌	1(6.67%)	1(6.67%)
肿瘤大小(cm)	3.15±0.9	3.01±1.1
病理分期[例(%)]		
III b 期	9(60.0%)	8(53.3%)
III c 期	4(26.7%)	4(26.7%)
IV 期	2(13.3%)	3(20.0%)

1.2 治疗方法

对照组为单纯化疗组,化疗方案选用奥沙利铂+多烯紫杉醇,具体治疗方案:第 1 天,奥沙利铂(50 mg/支,南京制药厂有限公司生产)按体表面积一次 130 mg/m²,加入 500 ml 5%葡萄糖溶液中静脉输注 3 h;第 1、8 天多烯紫杉醇 5 ml(30 mg,浙江海正药业股份有限公司生产),治疗前 12 h 口服地塞米松 10 mg,6 h 前再口服地塞米松 10 mg,30 min 前肌注苯海拉明 20 mg、静注西咪替丁 300 mg。单药剂量按体表面积一次 135 mg/m²,每 3 周为 1 个化疗周期,连续化疗 4 个周期。

治疗组是在单纯化疗组的基础上增加 DC-CIK 生物治疗。CIK 细胞的培养:化疗方案实施前 2 d 采集患者自身的外周血单个核细胞 100 ml,用无血清培养液调整细胞浓度至 2×10⁶/ml,37℃、5% CO₂ 培养箱中孵育 2 h,以使单核细胞贴壁,收集悬浮细胞,加入 1000 U/ml 的重组人干扰素- γ 培养,24 h 后加入 50 ng/ml 的 CD3 单克隆抗体和 300 U/ml 的重组人 IL-2,刺激 CIK 细胞的生长和增殖,每 3 天半量换液或扩瓶一次,并补加重组人 IL-2 300 U/ml,第 7 天收获 CIK 细胞,数量达到 1×10⁹ 个以上。DC 细胞的培养:将上述步骤中的贴壁细胞加入含重组人 GM-CSF 1000 U/ml 和重组人 IL-4 500 U/ml 的无血清培养液,37℃、5% CO₂ 培养箱中培养,每 3 天半量换液一次,并补足细胞因子,第 6 天加入重组人 TNF- α (500 U/ml),第 7 天收获 DC 细胞,数量达到 1×10⁶ 个以上。DC-CIK 细胞的制备:将上述步骤中获得的 DC 细胞和 CIK 细胞按 1:10 的比例培养,无血清培养液中添加重组人 IL-2(300 U/ml),第 7 天收集细胞,细胞数量达到 1×10¹⁰ 个以上;细胞培养 10 d 后,分 3 次回输入患者体内,1 次/d,28 d 为 1 个治疗周期,治疗 2 个周期后评价临床疗效。

1.3 疗效评价方法

肿块的体积测定选取 CT 横断面肿块实质成分的最大径层面,测量肿块的长径、短径和上下径,三者相乘得到体积值,与治疗前比较分成:①完全

缓解(complete response, CR): 肿块完全消失或体积缩小 1/2, 并且临床症状明显减轻; ②部分缓解(partial response, PR): 肿块体积缩小 1/3 并且临床症状明显减轻, 或者肿块体积缩小 1/2, 临床症状减轻不明显; ③无变化(stable disease, SD): 肿块体积缩小 <1/3; ④恶化 (progressive disease, PD): 肿块体积无缩小或体积增大 >1/4, 并且临床症状加重。治疗有效率(response rate, RR)=(CR+PR)/例数, 临床获益率(clinical benefit rate, CBR)=(CR+PR+SD)/例数, 比较两组间的差异。

对照组与治疗组的患者分别于治疗前 2 d 及治疗一个疗程后 2 d 进行 CT 灌注扫描。仪器采用飞利浦 256 层 CT(Brilliance iCT, 荷兰皇家飞利浦公司), 先进行胸部平扫, 扫描范围从胸廓入口至膈肌水平, 平扫后选取包含整个肿瘤的扫描范围进行灌注扫描。采用双筒高压注射器 (Urich, 德国 MEDTRON 有限公司) 经右肘正中静脉团注非离子型碘对比剂(碘克沙醇, 100 ml: 32 g I, 江苏恒瑞医药有限公司)70 ml, 注射速率 4.5 ml/s, 5 s 后开始同层动态扫描, 共 12 个序列, 序列间隔时间 5 s, 总扫描时间约 60 s。扫描参数: 管电压 120 kV, 管电流 50 mAs, 矩阵 512×512, 准直器 128 排×0.625 mm, 螺距 0.758, 层厚 5 mm。将原始数据传到 PORTAL 星云工作站进行处理, 使用 Philips CT perfusion 软件包分析。根据 CT 图像选取肿块最大层面作为 ROI, 在肿块和主动脉上勾画 ROI, 其选取应避免肿瘤液化坏死区、囊腔和钙化。计算机自动计算出 ROI 内相应灌注参数值, 包括: 肿块的血流量 (blood flow, BF)、血容量 (blood volume, BV)、表面通透性(permeability surface, PS)、达峰时间(time to peak, TP)、平均通过时间(mean transit time, MTT)。比较对照组与治疗组在治疗前、后肿瘤 CT 灌注指标的变化以及两组间的差异。

1.4 统计学分析

所有数据采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计学分析, 所有计量数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 临床指标率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有

统计学意义, CT 灌注指标的比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实体瘤疗效评价

30 例 NSCLC 患者经治疗后, CR 为 3 例、PR 为 18 例、SD 为 8 例和 PD 为 1 例, RR 为 70.0%, CBR 为 96.7%。其中, 对照组 CR 为 1 例、PR 为 6 例、SD 为 7 例和 PD 为 1 例, RR 为 46.7%, CBR 为 93.3%; 治疗组 CR 为 2 例、PR 为 12 例、SD 为 1 例和 PD 为 0 例, RR 为 93.3%, CBR 为 100%。对照组和治疗组在 CR、PR、SD、PD 和 RR 方面的差异有统计学意义(表 2)。

2.2 CT 灌注指标

对照组治疗后的 CT 灌注指标较治疗前有变化, 但是差异不具有统计学意义(表 3); 治疗组治疗后的 CT 灌注指标较治疗前有显著变化, BF、BV、PS、TP 均减低, MTT 延长, 差异具有统计学意义(表 4); 对照组与治疗组治疗后 CT 灌注指标的比较, 差异有统计学意义(表 5)。

表 2 对照组与治疗组实体瘤疗效评价情况的比较[例(%)]

Table 2 The comparative evaluation in solid tumor of control and treatment groups

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR	CBR
对照组	15	1 (6.67%)	6 (40.0%)	7 (46.7%)	1 (6.67%)	7 (46.7%)	14 (93.3%)
治疗组	15	2 (13.3%)	12 (80.0%)	1 (6.67%)	0 (0.00%)	14 (93.3%)	15 (100%)
χ^2 值		5.991	5.024	6.635	7.378	9.210	1.803
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注: 表中, CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 无变化; PD: 恶化; RR: 治疗有效率; CBR: 临床获益率。

表 3 对照组治疗前、后 CT 灌注指标的比较($\bar{x} \pm s$, $n=15$)

Table 3 The comparison of CT perfusion index before and after treatment in control group

	BF(ml·min ⁻¹ · 100 g ⁻¹)	BV (ml·100 g ⁻¹)	PS(ml·min ⁻¹ · 100 g ⁻¹)	TP(s)	MTT(s)
治疗前	61.08±2.55	10.22±1.07	25.67±3.17	30.78±3.11	15.68±1.99
治疗后	58.03±3.09	9.17±2.14	23.17±1.07	30.17±2.09	16.17±2.78
t 值	1.886	2.353	4.303	1.943	3.078
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: 表中, BF: 血流量; BV: 血容量; PS: 表面通透性; TP: 达峰时间; MTT: 平均通过时间。

表4 治疗组治疗前、后 CT 灌注指标的比较($\bar{x}\pm s$, $n=15$)Table 4 The comparison of CT perfusion index before and after treatment in treatment group($\bar{x}\pm s$)

	BF(ml·min ⁻¹ ·100g ⁻¹)	BV(ml·100g ⁻¹)	PS(ml·min ⁻¹ ·100g ⁻¹)	TP(s)	MTT(s)
治疗前	58.45±3.57	11.39±2.53	27.03±2.25	28.03±2.28	17.98±2.03
治疗后	23.11±2.03	5.02±0.97	15.32±1.37	19.32±2.04	29.21±3.01
<i>t</i> 值	6.965	4.032	3.169	3.106	5.841
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:表中, BF: 血流量; BV: 血容量; PS: 表面通透性; TP: 达峰时间; MTT: 平均通过时间。

表5 对照组与治疗组治疗后 CT 灌注指标的比较($\bar{x}\pm s$)Table 5 The comparison of CT perfusion index after treatment in control and treatment groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BF(ml·min ⁻¹ ·100g ⁻¹)	BV(ml·100g ⁻¹)	PS(ml·min ⁻¹ ·100g ⁻¹)	TP(s)	MTT(s)
对照组	15	58.03±3.09	9.17±2.14	23.17±1.07	30.17±2.09	16.17±2.78
治疗组	15	23.11±2.03	5.02±0.97	15.32±1.37	19.32±2.04	29.21±3.01
<i>t</i> 值		3.747	3.106	2.764	3.707	4.032
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:表中, BF: 血流量; BV: 血容量; PS: 表面通透性; TP: 达峰时间; MTT: 平均通过时间。

3 讨论

随着对肿瘤发生发展分子机制的深入研究和生物技术的发展, 生物治疗已经成为肿瘤综合治疗中的第四种模式, 越来越受到重视。目前, 用于治疗的免疫活性细胞主要包括有淋巴因子激活的杀伤细胞、细胞毒 T 细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、DC 和 CIK 等。DC 是机体功能最强的专职抗原递呈细胞, 成熟 DC 能有效激活初始型 T 细胞, 处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节。DC 与肿瘤的发生、发展有着密切关系, 大部分实体瘤内浸润的 DC 数量多则患者预后好。CIK 是一种新型的免疫活性细胞, 对肿瘤细胞的识别能力很强, 可以特异性杀伤肿瘤细胞, 最大限度地保护正常细胞。DC-CIK 生物治疗属于过继性细胞免疫治疗的首选方案^[1]。Sumpter 等^[2]研究表明, CIK 和同源的 DC 共同培养后, CIK 细胞毒性得到增强。有文献报道, 肺癌术后应用 DC-CIK 生物治疗, 可以提高患者的 5 年生存率^[3-4]。王金万等^[5]的临床研究证明了重组人血管内皮抑素化疗联合治疗肺癌具有协同作用, 且不增加化疗的不良反应, 显著提高了患者生

存率。NSCLC 的化疗效果往往不理想, 研究表明, 在单纯化疗的基础上增加 DC-CIK 细胞治疗, 可以有效地提高患者的 RR 和 CBR^[6]。本研究中, 联合 DC-CIK 生物治疗的治疗组的 RR 为 93.3%, CBR 为 100%, 与文献报道类似^[7]。

CT 灌注成像不同于动态扫描, 是在静脉快速团注对比剂时, 对 ROI 层面进行连续 CT 扫描, 从而获得 ROI 时间-密度曲线, 并利用不同的数学模型, 计算出各种灌注参数值。因此, 其能更有效、并量化反映局部组织血流灌注量的改变, 这是一种 CT 应用领域的前沿科技, 对明确病灶的微循环状态具有重要意义。目前认为多层螺旋 CT 灌注扫描更加提高了扫描的精确性, 并且具有检查简单、迅速、无创、可重复的优点。由于肿瘤的生长依赖血管的生长,

CT 灌注成像的指标包括 BF、BV、PS、TTP、MTT 等。肿瘤的供血血管是具有高灌注、高渗透性的特点, 因此在 CT 灌注成像中就表现为肿瘤组织的 BF、BV、PS、MTT 值均升高^[8]。生物治疗的特异性肿瘤杀伤细胞作用于肿瘤细胞后, 抑制了细胞活性, 肿瘤供血减少, 反应在 CT 灌注指标方面就是 BF、BV、PS、TP 的下降, MTT 增加。本研究中, 对照组采用的是单纯化疗治疗 NSCLC, 可以使肿瘤细胞坏死, 但是这种作用不是特异性的, 在杀伤肿瘤细胞的同时大量正常组织细胞同样受损, 反映在 CT 灌注指标方面, 对照组在治疗后的 CT 灌注指标较治疗前有变化, 但是差异不具有统计学意义。在联合了 DC-CIK 细胞治疗后, 可以更加精确地作用于肿瘤细胞, 反映在 CT 灌注指标方面, 可以看到治疗组与对照组相比, 差异具有统计学意义, 并且两组在治疗后 CT 灌注指标的比较差异同样具有统计学意义。

本研究在化疗(奥沙利铂+多烯紫杉醇)基础上, 联合应用 DC-CIK 治疗 NSCLC, 取得了良好的临床治疗效果, 并且证实了利用多层螺旋 CT 肺灌