

Doi: 10.3969/j.issn.1005-5185.2012.03.013

论著 Original Research

## 转移性肾细胞癌舒尼替尼治疗前后CT征象变化

## Evaluation on CT Image Characteristics in the Metastatic Renal Cell Cancer Treated by Sunitinib

崔 湧<sup>1</sup> CUI Yong  
孙应实<sup>1</sup> SUN Yingshi  
斯 璐<sup>2</sup> SI Lu  
李晓婷<sup>1</sup> LI Xiaoting  
郭 军<sup>2</sup> GUO Jun  
张晓鹏<sup>1</sup> ZHANG Xiaopeng

## 作者单位

- 1.北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室医学影像科 北京 100142
- 2.北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室肾癌黑色素瘤科 北京 100142

## 通讯作者 张晓鹏

Department of Radiology, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Address Correspondence to: ZHANG Xiaopeng  
E-mail: zxp@bjcancer.org

中国图书资料分类法分类号  
R737.11; R730.49

收稿日期: 2011-12-14  
修回日期: 2012-02-02

中国医学影像学杂志  
2012年 第20卷 第3期: 201-204

Chinese Journal of Medical Imaging  
2012 Volume 20(3): 201-204

**【摘要】目的** 观察转移性肾细胞癌舒尼替尼治疗前后CT征象的变化, 探讨与疗效相关的特异性征象, 为更全面客观地评价疗效奠定基础。**资料与方法** 20例接受舒尼替尼治疗的转移性肾透明细胞癌患者于治疗前及治疗后1、4周期行CT增强扫描。依照实体瘤疗效评价标准(RECIST)选取靶病灶51个, 观察病灶强化程度、强化类型、最大长径及最大层面CT值, 计算治疗后CT值变化率及长径变化率, 比较治疗前及治疗1周期后CT值变化率及长径变化率, 分析CT值变化率与长径变化率之间的相关性及治疗前后强化类型比例差异。**结果** 51个病灶中, 第1、4周期治疗后分别有34个及40个病灶强化程度下降, 治疗后强化模式比例分布差异有统计学意义( $\chi^2=52.003$ ,  $P<0.001$ )。治疗后1周期, 病灶长径变化率与CT值变化率呈正相关( $r=0.508$ ,  $P=0.001$ ), 病灶长径变化率明显低于CT值变化率(27.2%对50.3%,  $t=-4.112$ ,  $P<0.001$ )。以患者为单位评价, 患者CT均值变化率与长径和变化率呈正相关( $r=0.821$ ,  $P=0.001$ )。长径和变化率明显低于CT均值变化率(25.1%对44.0%,  $t=-3.481$ ,  $P=0.005$ )。**结论** 转移性肾细胞癌舒尼替尼治疗后强化程度变化是伴随径线变化的另一特异性征象, 治疗后CT值变化率可早期评价疗效。

**【关键词】** 癌, 肾细胞; 肿瘤转移; 舒尼替尼; 体层摄影术, X线计算机

**【Abstract】Purpose** To investigate the CT image characteristics of metastatic renal cell cancer during process of treatment by Sunitinib, and to explore its specificity and potential in therapy response evaluation. **Materials and Methods** 20 cases of metastatic renal cell cancer treated by Sunitinib were included in this retrospective study. CT axial images of pre-therapy and at the 1st and 4th cycle post-therapy were reviewed. 51 lesions were selected according to RECIST criteria. The longest diameter and CT attenuation coefficient (Hu) of the whole tumor were measured for each selected lesion. The sum of longest diameters and mean CT attenuation of all selected lesions in each patient were computed to achieve the decrease rates during treatment. Pearson's correlation coefficient was used to determine correlation while t-tests assessed differences of changes of diameter and CT attenuation pre- and post-therapy. Nonparametric test was used to analyze the enhancing patterns variation. **Results** Among the 51 lesions, the enhancement of 34 and 40 lesions decreased after the first and fourth cycle therapy respectively. The enhancing patterns between pre- and post-therapy were different ( $\chi^2=52.003$ ,  $P<0.001$ ). At the end of the first cycle therapy, the changes of diameter and CT attenuation were positively correlated ( $r=0.508$ ,  $P=0.001$ ), while the changing ratio of diameter was significantly lower than that of the CT attenuation (27.2% vs. 50.3%,  $t=-4.112$ ,  $P<0.001$ ). On patient based level, the changes in sum of longest diameter and that of mean Hu were strongly correlated ( $r=0.821$ ,  $P=0.001$ ), with lower change in sum of diameter than the mean of CT attenuation (25.1% vs. 44.0%,  $t=-3.481$ ,  $P=0.005$ ). **Conclusion** The CT enhancement changes are specific during the treatment of metastatic renal cell cancer by Sunitinib. The changes of CT attenuation value may have the potential in evaluating therapeutic response.

**【Key words】** Carcinoma, renal cell; Neoplasm metastasis; Sunitinib; Tomography, X-ray computed

舒尼替尼是近年上市的分子靶向药物, 已通过美国食品药品监督管理局(FDA)及中国国家食品药品监督

管理局(SFDA)认证, 用于转移性肾细胞癌的一线治疗, 对于提高患者生存期等具有良好的效果, 其主要作用

机制为通过多靶点抑制络氨酸激酶,从而实现阻止血管生成途径,达到控制肿瘤生长的目的<sup>[1]</sup>。由于其作用机制与常规细胞毒性作用的化疗药物不同,主要为抑制肿瘤血管作用,肿瘤治疗后体积并非总是明显缩小<sup>[2]</sup>,应用径线变化标准存在低估疗效的风险<sup>[3]</sup>。在其他肿瘤的靶向治疗中,目前临床已开始应用结合CT值变化和径线变化的标准评价疗效<sup>[4,5]</sup>。而在转移性肾细胞癌靶向治疗过程中,针对径线变化之外的影像征象的变化特点和规律的研究较少,其是否可应用于疗效评价尚无定论。本研究旨在通过观察并比较转移性肾细胞癌治疗前后CT征象的变化,探讨与疗效相关的特异性征象,为更全面客观地评价疗效奠定基础。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院2008-08~2010-01经病理确诊的接受舒尼替尼治疗的20例转移性肾透明细胞癌患者,其中男性13例,女性7例;年龄40~74岁,中位年龄57.15岁;17例行根治性切除手术,3例肾穿刺活检。

1.2 治疗方案 舒尼替尼(商品名索坦,辉瑞公司,12.5mg/粒)50mg,每天1次,连用4周,停用2周(4/2方案),6周为1个治疗周期,重复治疗。患者出现疾病进展或不可耐受的不良反应时停止用药。

1.3 CT扫描 患者禁食4~6h,常规仰卧位扫描。采用64排GE LightSpeed VCT。管电压120kV,管电流自动模式(150~400mA),球管转速1.0s/r,准直64×0.625mm,标准扫描模式。图像重建层厚5mm,重建间隔5mm,扫描野50cm,重建野36~40cm,标准重建模式。按1.5ml/kg一次性静脉注射非离子型对比剂(碘海醇300mgI/ml),总量不超过100ml,注射流率2.5~3.5ml/s。为保证患者治疗前后增强扫描时相的统一性,采用固定延迟时间方法进行增强扫描。胸部及盆腔采用平扫及注射后20s单期增强扫描,腹腔采用平扫及注射后30s及90s行双期增强扫描。保证同一患者治疗前后检查扫描、重建参数一致。

### 1.4 病灶选择及影像判读

1.4.1 病灶选择 靶病灶选取参照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)<sup>[6]</sup>,以治疗前CT图像中肿瘤最大径线>1cm为标准。如为多发病灶,同一器官内最多选择5处,全身选择不超过10处病灶作为靶病灶。

1.4.2 影像判读 全部数据测量在华海MEDVIEWER 3.0工作站完成。由于肾细胞癌转移明显强化特点,测量在胸部、盆腔CT的增强图像及腹部CT动脉期增强图像进行。影像判读由1名有经验的肿瘤影像诊断副主

任医师完成。

1.4.3 观察项目 选取患者治疗前、治疗1周期、4周期进行观察记录。根据既往研究<sup>[2,3]</sup>部分病灶多期治疗后明显缩小不可测量的特点,观察病灶治疗前后变化采用定量和定性相结合。在治疗前、治疗1周期测量病灶CT值及长径,计算病灶CT值变化率及长径变化率。同时观察治疗前、治疗1周期、4周期病灶强化及大小变化特点,以分级定性方法观察记录。

病灶的径线及CT值定量测量于轴位图像进行。径线测量采用测量病灶最大层面最长径线方法。长径变化率计算公式:长径变化率=(治疗前长径-治疗后长径)/治疗前长径。CT值测量选取增强图像病灶最大层面,测量区域选取采用曲线边缘勾勒法,包括入全部肿瘤部分,记录该区域内平均CT值。CT值变化率计算公式:CT值变化率=(治疗前CT值-治疗后CT值)/治疗前CT值。

病灶的强化变化分级衡量方法为根据病灶与同层面肌肉密度,设为明显强化、等强化、低强化3个等级<sup>[7]</sup>,再根据治疗前后强化等级的变化,分为强化增强、相仿、减弱3类,病灶明显缩小几近消失者,分类为强化减弱。根据病灶内部强化范围,将病灶分为均匀强化、不均匀强化、环周强化及轻度或无强化。比较治疗前后病灶强化程度及强化范围的变化。

病灶的大小变化分级衡量应用于治疗后,因既往研究<sup>[2,3]</sup>显示部分病灶在多疗程治疗后明显缩小几近消失,长径变化率无法计算,为全面衡量所有病灶治疗过程中的变化特点,故引入此分级衡量方法。对于可测病灶以长径变化10%为标准,大小变化在此范围内分类为相仿,增大>10%分类为增大,缩小>10%分类为缩小,病灶明显缩小消失的不可测病灶分类为缩小病灶。比较治疗后1、4周期不同类型变化病灶的比例。

1.5 统计学方法 应用SPSS 13.0软件,治疗后强化模式比例变化比较采用非参数检验,采用配对t检验比较治疗后早期(第1周期)长径变化率与CT值变化率的差异,采用Pearson相关分析比较二者的相关性, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

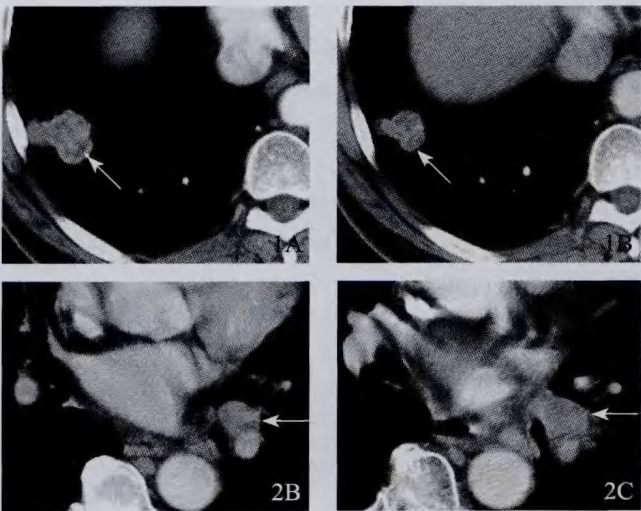
## 2 结果

2.1 纳入患者及病灶情况 20例患者中,1例因严重不良反应,未完成第1周期治疗;1例患者因对比剂过敏,未行增强CT扫描而剔除本研究。其余18例患者均接受规范治疗及随访。18例患者的转移灶发生部位:单纯肺转移7例,肺并纵隔淋巴结转移2例,单纯对侧肾转移2例,肺、肝、对侧肾转移1例,肝并对侧肾转移1例,肺并胸



膜转移 1 例，胸膜并对侧肾转移 1 例，肺并肾上腺转移 1 例，腹膜后淋巴结并髂骨转移 1 例，单纯纵隔淋巴结转移 1 例。根据入选标准，共测量 51 个病灶。

2.2 治疗后病灶大小变化 治疗前，病灶均呈圆形或类圆形结节、肿块。治疗 1、4 周期后，病灶呈现增大、大小相仿、缩小三类变化（图 1、2），各类病灶变化比较见表 1。



2.3 治疗后病灶强化变化 51 个病灶中治疗前 39 个病灶明显强化，12 个病灶呈等强化或低强化。治疗第 1、4 周期后，病灶强化呈现增强、相仿、减弱三类变化（图 1、2）。各类病灶强化变化比较见表 2。

表 2 转移性肾细胞癌舒尼替尼治疗后各类病灶强化变化比较

强化程度	病灶数量 (灶)	
	治疗 1 周期	治疗 4 周期
增强	0	1
相仿	17	10
减弱	34	40

治疗前后病灶内部强化范围有所变化，治疗前以均匀强化病灶比例最大，而治疗 1 周期及 4 周期后，均匀强化病灶比例逐渐减小，无强化病例随治疗进行明显增加，差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 52.003, P < 0.001$ )。治疗前后各种强化范围病灶比例分布见表 3。

表 3 转移性肾细胞癌舒尼替尼治疗后病灶强化范围变化比较

强化范围	病灶数量 (灶)		
	治疗前	治疗 1 周期	治疗 4 周期
轻度 / 无强化	12	38	43
均匀强化	21	3	2
不均匀强化	9	3	3
环周强化	9	7	3

2.4 治疗后病灶大小变化与强化变化比较 治疗前 1 周期，病灶长径变化率明显低于 CT 值变化率 (27.2%

表 1 转移性肾细胞癌舒尼替尼治疗后各类病灶大小变化比较

大小	病灶数量 (灶)	
	治疗 1 周期	治疗 4 周期
增大	0	4
相仿	9	6
缩小	42	41

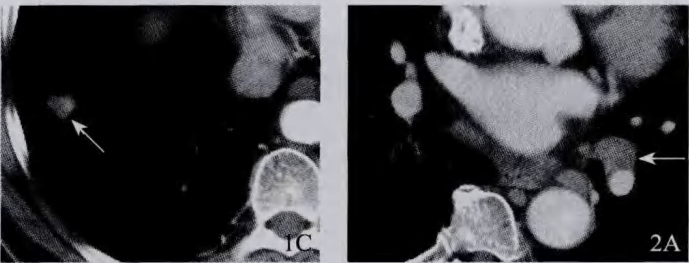


图 1 患者男性，55 岁，右肾透明细胞癌术后，肺转移。舒尼替尼治疗前 (A)、治疗 1 周期 (B) 及治疗 4 周期 (C) 胸部增强扫描示右肺下叶转移灶 (箭)，治疗后缩小，强化减弱。图 2 患者男性，69 岁，右肾透明细胞癌术后。舒尼替尼治疗前 (A)、治疗 1 周期 (B) 及治疗 4 周期 (C) 胸部增强扫描示左肺门淋巴结，治疗后 1 周期病灶大小相仿，强化增强，治疗 4 周期，病灶增大，强化增强

对 50.3%， $t = -4.112, P < 0.001$ )。病灶长径变化率与 CT 值变化率呈正相关 ( $r = 0.508, P = 0.001$ )。

进一步以患者为一整体比较所有靶病灶治疗后 1 周期 CT 均值变化率与长径和变化率。结果显示，长径和变化率明显低于 CT 均值变化率 (25.1% 对 44.0%， $t = -3.481, P = 0.005$ )。患者 CT 均值变化率与长径和变化率呈明显正相关 ( $r = 0.821, P = 0.001$ )。

3 讨论

舒尼替尼是一种新型小分子多靶点的分子靶向制剂，能够抑制多种酪氨酸激酶和生长因子受体<sup>[1]</sup>，具有很强的抑制肿瘤细胞增殖和抗血管生成的双重作用。应用舒尼替尼使转移性肾细胞癌患者平均无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 明显延长，但径线评价标准不能完全反映患者受益情况<sup>[3]</sup>。临床迫切需要全面准确的评效指标来指导治疗。CT 是临床最常用的评效手段，在胃肠道间质瘤的靶向治疗中，CT 值作为评效指标之一应用于临床<sup>[4,5]</sup>。由于缺乏相关研究证据，尚无径线之外的其他指标应用于转移性肾细胞癌的靶向治疗评效。

本研究显示，转移性肾细胞癌治疗后，除肿瘤病灶大小变化外，肿瘤强化的明显变化是一个有代表性的征象，并以肿瘤强化程度减低为主要表现。CT 扫描中的强化程度反映了肿瘤内部的血供信息。病灶强化程度高，提示其血供丰富<sup>[8]</sup>。治疗前大部分转移性肾细胞癌

病灶明显强化,反映了转移性肾细胞癌血供丰富的特点。治疗后病灶强化程度减低,反映肿瘤内部血供减少。分析其机制是由于舒尼替尼选择性地抑制酪氨酸激酶,达到抑制肿瘤血管生成的效果,使肿瘤内部血供减少<sup>[9]</sup>,CT扫描中进入肿瘤内部的对比剂减少,使其治疗后CT值减低。随着治疗时间延长,转移性肾细胞癌中无强化病灶比例明显升高。病灶无强化,提示内部为乏血供或无血供,反映了病灶内部坏死的出现。研究[9-11]证实舒尼替尼治疗后,病变内部可出现早期和广泛坏死。坏死出现的范围与程度是既往径线评价标准不能反映的。转移性肾细胞癌治疗后的强化的特异性征象变化,提示其有可能成为评效的指标之一。

CT值变化率可以定量反映治疗后强化减低的程度。比较治疗后早期转移性肾细胞癌的CT值变化率与径线变化率发现,无论是以病灶为单位,还是以患者为单位,两个指标之间均有明显的相关性,提示CT值变化率在反映病灶疗效方面与径线变化率一致性好。既往胃肠道间质瘤等其他肿瘤的靶向治疗评效中,也观察到类似的CT值变化特点,并且其与中长期预后相关<sup>[5]</sup>,目前已作为评效标准之一用于临床<sup>[12,13]</sup>。因此,CT值变化率可作为定量评价转移性肾细胞癌靶向治疗效果的潜在新指标。

本研究发现,CT值变化率与径线变化率虽然明显相关,但变化程度却有明显差异。治疗后1周期病灶CT值变化程度明显高于径线变化:CT值变化幅度接近径线变化幅度1倍(50.3%对27.2%),提示病灶治疗后早期血供的变化明显高于径线的变化。明显的变化幅度有利于发现不同反应性病灶之间的差异,指导临床治疗。治疗后早期CT值变化率明显,有利于早期观察和判断疗效。由此提示,CT值变化率在早期评价疗效方面可能较径线评价标准更为敏感,需进一步探讨验证。

由于本研究纳入病例较少,观察时间短,未能获得所有患者疾病进展时间、生存期等。在今后研究中将继续随访患者,扩大样本量,并与其中长期预后结合分析,以期进一步明确CT值变化率的评效价值。

总之,转移性肾细胞癌舒尼替尼治疗后强化程度变化是伴随径线变化的另一个特异性征象,治疗后CT值变化率可成为新的潜在指标纳入疗效评效标准。

#### 参考文献

[1] Rock EP, Goodman V, Jiang JX, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*, 2007, 12(1): 107-113.

- [2] Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011, 59(1): 10-15.
- [3] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, 356(1): 115-124.
- [4] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1753-1759.
- [5] Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1760-1764.
- [6] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
- [7] 汪登斌,周康荣,张华,等.原发性肝细胞癌锰福地匹三钠增强MRI强化指数与其分化程度的相关性探讨. *中华放射学杂志*, 2004, 38(3): 282-286.
- [8] 邱立艳,汪建华,陈波,等.35例不同病理亚型的肾癌螺旋CT分析. *医学影像学杂志*, 2010, 20(12): 1843-1846.
- [9] van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, et al. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(8): 2431-2436.
- [10] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24(1): 16-24.
- [11] Baccala A Jr, Hedgepeth R, Kaouk J, et al. Pathological evidence of necrosis in recurrent renal mass following treatment with sunitinib. *Int J Urol*, 2007, 14(12): 1095-1097.
- [12] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [13] Spira D, Fenchel M, Lauer UM, et al. Comparison of different tumor response criteria in patients with hepatocellular carcinoma after systemic therapy with the multikinase inhibitor sorafenib. *Acad Radiol*, 2011, 18(1): 89-96.